

Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique

A retenir

- Des données *in vitro* ont initialement suggéré une possible efficacité antivirale de la chloroquine (CQ) et de l'hydroxychloroquine (HCQ) contre le SARS-CoV-2 mais cette activité antivirale n'a pas été confirmée chez l'animal (primate), ni en traitement, ni en prévention.
- Les données cliniques se sont accumulées ces derniers mois avec la publication de nombreux essais cliniques notamment randomisés contrôlés et des méta-analyses « vivantes » de l'ensemble des données à disposition.
- Ces essais de bonne qualité méthodologique n'ont pas pu démontrer l'efficacité de l'HCQ (avec ou sans azithromycine), notamment sur la mortalité hospitalière, le temps jusqu'à l'intubation ou le décès, les transferts en réanimation ou la négativisation virale. Parmi ces études, les grands essais cliniques randomisés contrôlés pragmatiques Recovery (UK) et Solidarity (OMS) n'ont également pas mis en évidence de bénéfice de l'HCQ sur la mortalité hospitalière et la durée d'hospitalisation.
- En prophylaxie pré-exposition (Abella BS et al, JAMA Intern Med) et post-exposition (Boulware D et al, NEJM), l'efficacité de l'HCQ n'a pas pu être démontrée.
- Des signaux de toxicité cardiaque sous HCQ/CQ ont été rapportés aux centres de pharmacovigilance et mise en avant dans différents essais publiés. Un effet dose-dépendant des effets indésirables est attendu. Des troubles neuropsychiatriques sont également signalés.
- Les rares études évoquant une possible efficacité de l'HCQ souffrent d'important biais méthodologiques et/ou de biais de publication sérieux (notamment celles non-revues par des pairs).

Conclusion : La preuve de l'efficacité clinique de l'HCQ et de la CQ dans le traitement et la prévention de la maladie COVID-19 n'a pas été établie dans de grands essais randomisés contrôlés pragmatiques (Recovery, Solidarity) ou de récentes méta-analyses qui ont tenu compte de l'ensemble des données à disposition. L'HCQ et la CQ ont par ailleurs été associées seules ou en association à l'azithromycine à une augmentation des effets indésirables, notamment cardiaques. Le rapport bénéfice/risque étant jugé défavorable, la prescription d'HCQ n'est plus recommandée ni dans le traitement ni dans la prophylaxie de la maladie COVID-19 et ceci est en accord avec de nombreuses recommandations nationales et internationales.

Table des matières

1) Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : données de la littérature	2
Rappel pharmacocinétique	2
Action antivirale théorique de la CQ et de l'HCQ	2
Données in vitro	3
Etudes animales	3
Données cliniques	4
1) Méta-analyses et revues systématiques	4
2) Etudes randomisées contrôlées:	8
3) Etudes rétrospectives observationnelles	13
4) Séries de cas / études observationnelles avec contrôles historiques	16
Sécurité d'emploi	18
2) Recommandations nationales et internationales	19
3) Utilisation durant la grossesse et prescription lors d'une insuffisance rénale	22

1) Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : données de la littérature

Rappel pharmacocinétique

La chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) sont deux anti-malariques de la classe des amino-4-quinoléines. Ils ont un grand volume de distribution et sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Leur métabolisme est hépatique et leur élimination principalement rénale. La demi-vie de la CQ est de 6 à 60 jours (moyenne 20 jours), et celle de son métabolite actif est de 59-67 jours. Celle de l'HCQ est d'environ 30 jours. Ces molécules s'accumulent donc dans les tissus et peuvent être retrouvées plusieurs semaines à mois dans les tissus. La CQ est substrat du CYP2C8 et de possibles interactions médicamenteuses pharmacocinétiques devraient être prises en compte.

Action antivirale théorique de la CQ et de l'HCQ

Plusieurs mécanismes pourraient, de manière théorique, expliquer une possible action antivirale de la CQ et l'HCQ, et être pertinents contre le SARS-CoV-2 (Devaud et al 2020) :

1) *Inhibition de la quinone réductase 2 impliquée dans la synthèse des acides sialiques qui jouent un rôle dans la reconnaissance des ligands.* Elle jouerait un rôle dans l'activité antivirale contre le coronavirus HCoV-O43 et les orthomyxovirus. En particulier, l'absence de glycosylation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pourrait empêcher la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans les cellules Vero dans un modèle *in vitro* (Vincent et al 2005). On pense que les récepteurs ACE2 sont uprégulés par le SARS-CoV et le MERS-CoV.

2) *Alcalinisation des endosomes.* La CQ et l'HCQ sont des bases faibles connues pour élever le pH des organelles intracellulaires acides, telles que les endosomes/lysosomes, essentiels à la fusion des membranes. La lumière des endosomes et des lysosomes est maintenue à un pH de 4,5 à 6,5 (Hu et al. 2015). La CQ et l'HCQ pourraient perturber le processus d'acidification en empêchant la maturation de l'endosome et en empêchant le transport et la libération ultérieurs de virions. Ce mécanisme semble important pour la pathogénie du SARS-CoV (Mingo et al 2015). Il a été observé que la CQ augmente le pH du lysosome à 6,5 à la concentration de 100uM (Popert 1976). L'alcalinisation empêcherait la fusion virus-endosome, ce qui entraînerait la libération du virus dans le cytosol; un pH acide dans l'endosome est également nécessaire pour la désagrégation du virus, la libération de l'ARN et des enzymes de réplication ; l'alcalinisation peut également avoir un impact sur les cathétines qui clivent la protéine spike du virus SARS-CoV-2 nécessaire à la production d'autophagosomes. Le

mécanisme de blocage du transit des premiers endosomes aux endolysosomes par la CQ est étayé par l'observation *in vitro* de Liu et al (2020).

3) *Interférence avec la modification post-traductionnelle des protéines virales dans le Golgi* : le bourgeonnement du virus nécessite une protéine M qui pourrait être affectée par la CQ : cette hypothèse n'a pas encore été confirmée pour le SARS-CoV-2.

La CQ et l'HCQ sont par ailleurs connues pour leurs effets anti-inflammatoires et la raison pour laquelle elles sont utilisées dans les maladies auto-immunes/inflammatoires par :

- Inhibition de la phosphorylation/activation de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK) qui est souvent nécessaire pour finaliser la réplication virale : on pense qu'elle joue un rôle *in vitro* dans l'action contre le coronavirus HCoV-229
- Inhibition des cytokines dans différents modèles : IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN α , IFN β , IFN γ .

Expérience préclinique et clinique avec d'autres virus : La CQ n'a toutefois pas été active contre l'infection par le virus chikungunya, un autre virus à ARN simple brin, dans un essai clinique chez 46 patients sur l'île française de la Réunion ; de plus, dans la même revue, il apparaît que la CQ administrée à titre préventif chez les singes a été associée à une virémie plus élevée (Roques et al 2018). Ces observations ont été faites bien que la CQ semblait active dans des modèles *in vitro* d'infections au virus chikungunya.

Données in vitro

L'HCQ et la CQ ont été testées sur des cellules Vero infectées par le SARS-CoV-2 (Yao et al 2020, Wang et al 2020, Liu, Cell Discov 2020, Maisonnasse et al 2020). Les deux molécules ont diminué la réplication virale: la EC50 pour la CQ était de 23,9 μ M et 5,5 μ M à 24h et 48h et pour l'HCQ de 6,1 μ M et 0,7 μ M à 24h et 48h selon Yao et al (2020), tandis que Wang et al (2020) ont trouvé pour la CQ une EC50 de 1,1 μ M à 48h. Il est intéressant de noter que, sur un modèle similaire, Liu et al (2020) ont constaté que les deux molécules étaient efficaces mais que la EC50 de la CQ était inférieure à celle de l'HCQ. Des résultats similaires sur les cellules Vero ont été obtenus avec la CQ sur un modèle pour le virus SARS-CoV-1 (Vincent et al 2005). Un possible effet synergique de l'HCQ 5 μ M combinée à l'azithromycine 5 ou 10 μ M sur des cellules Vero est mis en évidence par Andreani et al (2020). Maisonnasse et al ont quant à eux retrouvé un EC50 de l'HCQ à 2.2 μ M et 4.4 μ M à 48 et 72h (cellules Vero). Toutefois, les auteurs n'ont pas pu démontrer d'activité antivirale de l'HCQ sur un modèle d'épithélium respiratoire reconstitué (MucilAirTM) développé à partir de cellules nasales et bronchiques.

Etudes animales

Une étude française randomisée vs placebo chez des primates (macaques cynomolgus) infectés par le SARS-CoV-2 pour évaluer l'efficacité de l'HCQ seule ou en association à l'azithromycine (Maisonnasse et al, Nature 2020). L'HCQ a été testée selon différents schémas thérapeutiques, à savoir une forte dose (n=5) soit 90mg/kg J1 puis 45mg/kg durant 10j, vs une faible dose (n=5) soit 30mg/kg J1 puis 15mg/kg durant 12 jours, avec ou sans azithromycine 36mg/kg puis 18mg/kg. Le traitement a été initié à J1 (n=4) ou J5 (n=4) ou en PrEP (n=5) 30mg/kg 7j avant l'infection puis 15mg/kg durant 4j et 45mg/kg durant 9j. Un suivi clinique a été effectué de manière journalière durant 1 semaine puis 2x/semaine avec mesure du poids, de la température, de la fréquence respiratoire, du rythme cardiaque et de la saturation en oxygène. Des mesures de la charge virale ont été effectuées au niveau sanguin, nasal, trachéal et rectal, ainsi qu'au niveau du LBA, ainsi que des imageries thoraciques (CT scan). Des mesures sanguines ont par ailleurs été effectuées (notamment formule sanguine, tests hépatiques, CRP et différentes cytokines). La pharmacocinétique de l'HCQ a été suivie chez 6 primates au niveau sanguin, plasmatique et pulmonaire. La cinétique de la charge virale n'a **pas** été modifiée sous HCQ

par rapport au placebo au niveau trachéal, nasale, et dans le LBA, quel que soit le schéma thérapeutique utilisé (forte vs faible dose, en présence ou en l'absence d'azithromycine), et quel que soit le timing pour l'initiation du traitement (avant l'infection, précocement durant l'infection ou plus tardivement). Aucun impact n'a par ailleurs été mis en avant sur les évaluations cliniques et les imageries pulmonaires, ceci malgré des taux sanguins, plasmatiques et pulmonaires considérés comme thérapeutiques (semblables à ceux observés chez les patients COVID sous HCQ). Les auteurs concluent qu' « il est peu probable que l'HCQ ait une activité antivirale dans les compartiments respiratoires chez l'homme » et que « les résultats de l'évaluation de l'HCQ dans un modèle de primate non humain ne permettent pas de soutenir son utilisation comme agent antiviral dans le traitement du COVID-19 chez l'Homme ».

Données cliniques

Plus de 350 essais cliniques ont été référencés sur la base ClinicalTrials.gov testant la CQ ou l'HCQ soit pour le traitement de l'infection par le virus SARS-CoV-2 (patients hospitalisés et ambulatoire) soit pour sa prévention.

1) Méta-analyses et revues systématiques

Plusieurs récentes méta-analyses et revues systématiques ont conclu à l'absence d'efficacité de l'HCQ dans le traitement de COVID19 notamment des méta-analyses en ligne régulièrement mises à jour avec les données publiées sous HCQ :

- **BMJ revue systématique vivante et méta-analyse en réseau sur les traitements COVID-19**
BMJ 2020;370:m2980 <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>

Pas de différence avec le standard de soins notamment sur la mortalité (7 études, 2160 participants) et différentes issues cliniques et virologiques.

	Mortality	Mechanical ventilation	Adverse events	Viral clearance	Admission to hospital	Duration of hospital stay	ICU length of stay	Duration of mechanical ventilation	Time to symptom resolution	Time to viral clearance
Standard care*	330 per 1000	116 per 1000	15 per 1000	500 per 1000	41 per 1000	7 days	10 days	10 days	19 days	7 days
Glucocorticoids	-31 (-55 to -5)**	-28 (-45 to -9)***				-1.0 (-1.4 to -0.6)****				
Favipiravir	-330 (-330 to 670)									
Hydroxychloroquine	13 (-15 to 43)**	19 (-4 to 45)***	16 (-11 to 192)**	82 (-343 to 414)	-19 (-43 to 26)	-0.4 (-3.8 to 2.4)			-4.7 (-6.0 to -3.0)	-0.7 (-3.9 to 5.5)
Hydroxychloroquine + azithromycin	-105 (-246 to 102)	57 (-15 to 162)				0.6 (-0.8 to 2.0)****				
Lopinavir-ritonavir	-71 (-181 to 77)			-243 (-479 to 237)		-1.3 (-2.4 to -0.3)****			-1.1 (-2.1 to -0.4)	
Remdesivir	-91 (-154 to -14)**	-23 (-47 to 8)***	3 (-7 to 43)	11 (-470 to 473)		0.3 (-3.8 to 4.5)			-2.6 (-4.3 to -0.6)	
Umifenovir	-330 (-330 to 670)									

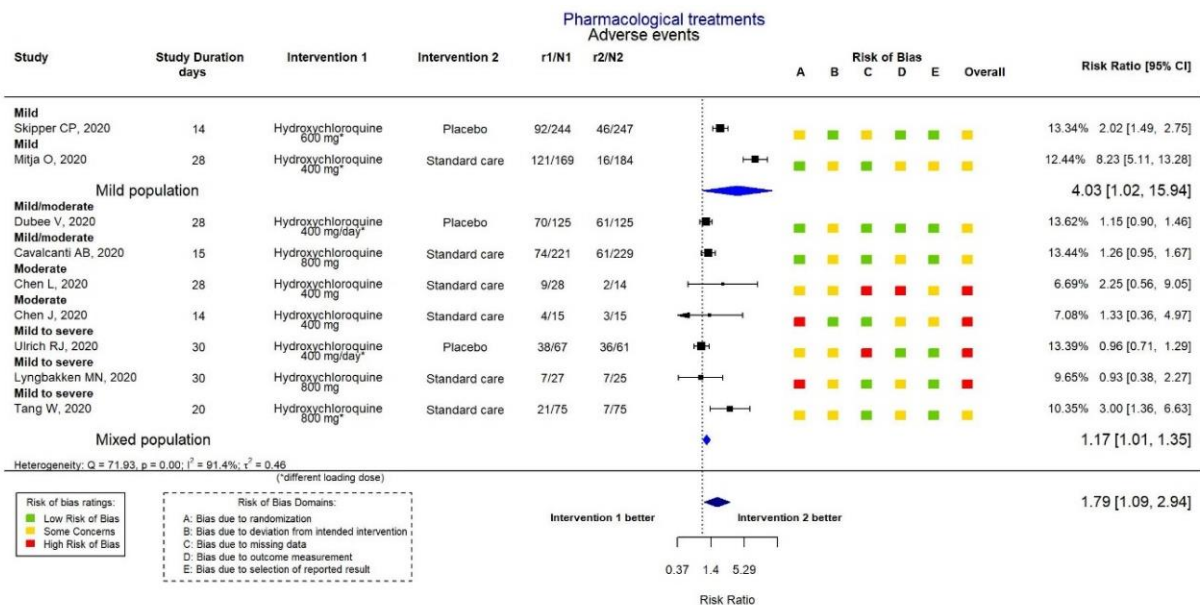
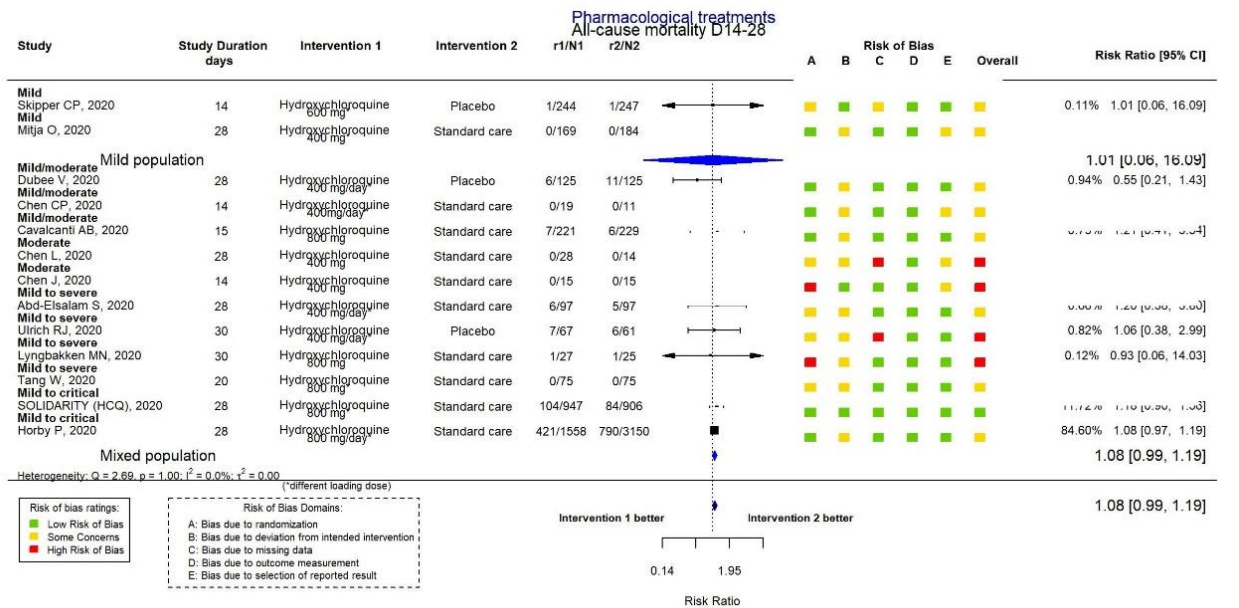
Most beneficial Intermediate benefit Not different from SC Harmful

High/moderate certainty				
Low/very low certainty				

*Numbers presented are absolute risk differences (95% credible interval) per 1000 patients or mean difference (95% credible interval) when compared to standard care
 ** Random effects NMA estimates (versus standard care): Glucocorticoids, -25 (-89 to 77); Hydroxychloroquine, 16 (-56 to 110); Remdesivir, -85 (-161 to 20)
 *** Random effects NMA estimates (versus standard care): Glucocorticoids, -23 (-56 to 53); Hydroxychloroquine, 22 (-35 to 106); Remdesivir, -24 (-63 to 35)
 ****The best estimate of effect is from direct (pairwise) meta-analyses
 Empty cells: there was insufficient or no evidence for this drug/outcome

- **COVID-NMA:** https://covid-nma.com/living_data/index.php?comparison=3

Pas de différence avec le standard de soins notamment sur la mortalité (RR1.08, IC95% 0.99-1.19) et différentes issues cliniques et virologiques, et augmentation des effets indésirables sous HCQ (RR1.79, IC95% 1.09-2.94).

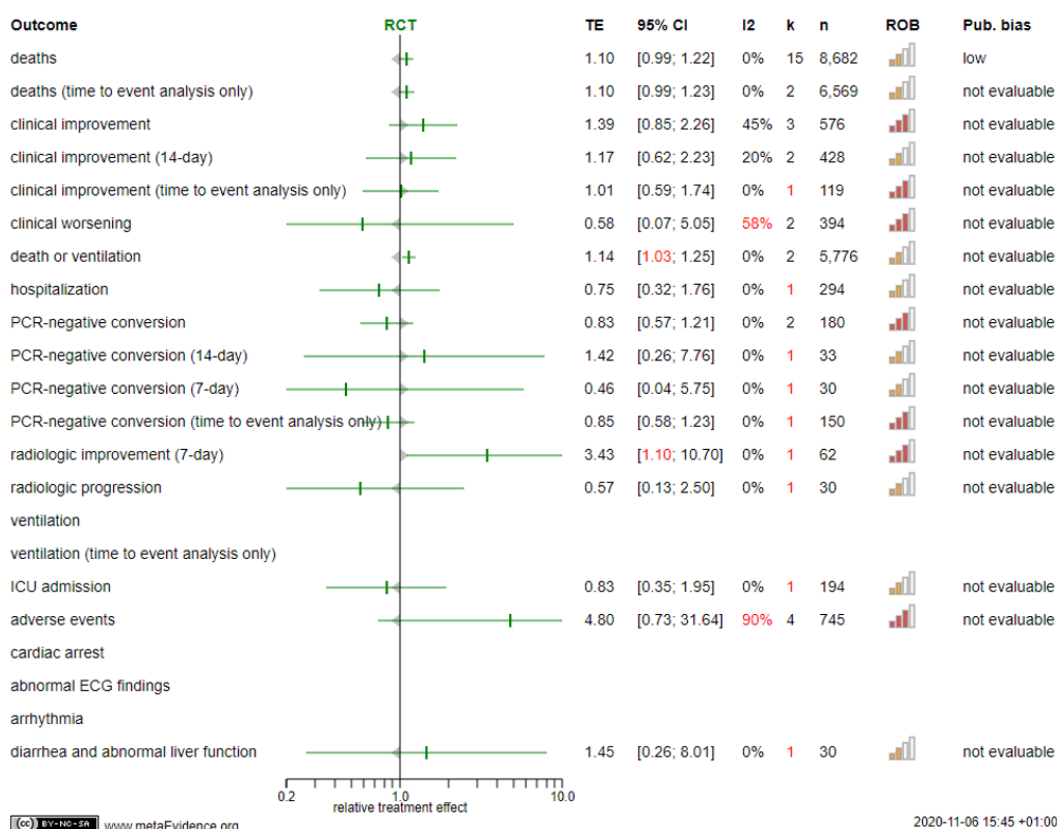


- **Méta-évidence Université de Lyon:**

<http://www.metaevidence.org/viewPathology2.aspx?exposition=508&comparator=649&pathology=87&domain=12>

Pas de différence avec le standard de soins notamment sur la mortalité (RR1.10, IC95% 0.99-1.22), l'amélioration clinique (RR1.39, IC95% 0.85-2.26) et différentes autres issues cliniques et virologiques. Effets indésirables sous HCQ (RR4.8, IC95% 0.73-31.64).

chloroquine and derivatives in COVID-19 - Summary of results



TE: relative treatment effect (measured by a risk ratio, an odds ratio or a hazard ratio depending on what is reported in the papers); k: number of studies; n: total number of patients; ROB: risk of bias (ROB 2.0); Pub. bias: publication bias; OBS: observational studies; RCT: randomized clinical trials
 > studied treatment is better when TE > 1; < studied treatment is better when TE < 1;

- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19:

<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPkj>

Pas de différence avec le SOC concernant la mortalité et différentes issues cliniques. Augmentation des effets indésirables sous HCQ (262 de plus pour 1000).

« L'HCQ a probablement peu ou pas d'impact sur la mortalité et sur la nécessité d'une ventilation mécanique. Pour 1000 patients recevant de l'HCQ, 15 de plus sont susceptibles de mourir par rapport à ceux recevant des soins standard (RR 1,07, IC 95% 0,97 à 1,18 ; 6061 patients dans 7 études) et 8 de plus sont susceptibles de nécessiter une ventilation (RR 1,10, IC 95% 0,89 à 1,35 ; 4742 patients dans 4 études). L'HCQ augmente probablement le risque d'événements indésirables, avec 262 patients de plus pour 1000 ayant subi un ou plusieurs événements indésirables avec l'HCQ par rapport aux soins standard (RR 2,71, IC 95% 1,40 à 5,26 ; 1380 patients dans 7 études). Les événements indésirables graves étant rares, l'HCQ peut ne faire que peu ou pas de différence par rapport au traitement standard (38 événements ; 1403 patients dans 7 études ; 5 pour 1000 de moins avec l'HCQ (RR 0,82, IC 95% 0,44 à 1,51)). Pour tous les autres résultats - clairance virologique, hospitalisation et sortie d'hôpital - nous ne savons pas si l'HCQ fait une différence par rapport aux soins standard. » Niveau de certitude : élevée (décès, sortie de l'hôpital à 28j), modérée (nécessité de la ventilation, événements indésirables graves), faible (hospitalisation, clairance virologique, durée d'hospitalisation).



- **Fiolet T et al. Clin Micro Infect** : Méta-analyse des données existantes sur l'effet de l'HCQ et de l'azithromycine sur la mortalité du COVID-19. 29 études remplissant les critères d'inclusion, 3 étaient des RCT, 1 étude non-randomisée et 25 études observationnelles dont 10 avec un risque critique de biais et 15 avec un risque sérieux ou modéré de biais. Après exclusion des études avec risque critique de biais, la méta-analyse incluait 11'932 patients sous HCQ, 8,081 sous HCQ + azithromycine et 12'930 contrôles. L'HCQ n'a pas été associée à un effet sur la mortalité: RR=0.83 (IC95%: 0.65-1.06, n=17 études) pour l'ensemble des études et RR=1.09 (IC95%: 0.97-1.24) pour les 3 RCT. L'association azithromycine + HCQ a été associée à une augmentation de la mortalité: RR=1.27 (IC95%: 1.04-1.54, n=7 études). L'analyse bayésienne a reproduit les résultats.

[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30505-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30505-X/fulltext)

- **PRE-PRINT : Axfors C et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials.**

Méta-analyse des RCT en cours, terminées ou interrompues sous CQ et HCQ chez tous patient COVID-19 jusqu'au 16 octobre 2020. Sur 63 essais éligibles, 14 essais non publiés (1'308 patients) et 14 publications (9'011 patients) ont été inclus. Les auteurs rappellent que les résultats pour l'HCQ sont dominés par les essais pragmatiques Recovery et Solidarity, ayant inclus respectivement 4'716 et 1'853 patients (67% de la taille totale de l'échantillon). Les auteurs retrouvent une discrète augmentation de la mortalité toutes causes confondues de 1,11 sous HCQ (IC à 95 % : 1,02-1,20 ; I2=0% ; 26 essais ; 10'012 patients) et de 1,77 pour la CQ mais N.S. (IC à 95 % : 0,15-21,13, I2=0% ; 4 essais ; 307 patients).

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.20194571v2>

2) Etudes randomisées contrôlées:

Traitement

Grands essais pragmatiques randomisés contrôlés:

- **RECOVERY :**

L'essai Recovery est un essai randomisé contrôlé multicentrique anglais comparant différents traitements vs standard de soins. 1'561 patients ont été randomisés pour recevoir l'HCQ et 3'155 les standards de soin (randomisation 1 :2). La posologie d'HCQ était de 2x 800mg (dose de charge) suivie de 400mg 2x/j durant 9 jours. L'outcome primaire était la mortalité à 28 jours. Les résultats ont été publiés le 8 octobre 2020 dans le NEJM.

Le recrutement des patients dans le bras HCQ s'est arrêté le 5 juin en raison de l'absence de bénéfice sur la mortalité (endpoint primaire) sur une analyse intérimaire.

<https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hcq-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hcq-in-hospitalised-patients-with-covid-19>

Le décès dans les 28 jours est survenu chez 421 patients (27,0%) dans le groupe HCQ vs 790 (25,0%) dans le groupe SOC (rate ratio, 1,09 ; IC95%, 0,97 à 1,23 ; P=0,15). Les patients du groupe HCQ avaient moins de chances de sortir vivants de l'hôpital dans les 28 jours que ceux du groupe de soins habituels (59,6 % contre 62,9 % ; RR 0,90 ; 0,83-0,98). Parmi les patients qui n'étaient pas sous ventilation mécanique, ceux du groupe HCQ présentaient une fréquence plus élevée de ventilation mécanique invasive ou de décès (30,7 % contre 26,9 % ; RR 1,14 ; 1,03 à 1,27). Un léger excès de mortalité cardiaque (0,4 point de pourcentage) a été mise en avant, mais aucune différence sur l'incidence de nouvelles arythmies cardiaques majeures sous HCQ.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926>

- **SOLIDARITY (Pan H et al, pré-print):**

L'essai Solidarity est un essai clinique randomisé multicentrique international lancé par l'OMS ayant recruté près de 11'266 patients dans 405 sites hospitaliers de 30 pays. Les traitements comparés étaient remdesivir (n=2750), HCQ (n=954), lopinavir/ritonavir (n=1411), interféron bêta-1a (n=1412), et interféron + lopinavir (n=651), comparés à 4088 patients sous standards de soins. Les endpoints étaient : la mortalité, la nécessité d'une ventilation assistée et la durée du séjour à l'hôpital. Les résultats préliminaires (pré-print) publiés le 15 octobre 2020 ont révélé que les 4 traitements évalués n'avaient pas d'impact sur la mortalité globale à 28 jours, le début de la ventilation et la durée du séjour hospitalier des patients hospitalisés. Les taux de mortalité (95% IC et de nombres de morts de chaque médicament par rapport à son contrôle) étaient : HCQ RR=1,19 (0,89-1,59, p=0,23 ; 104/947 contre 84/906), Remdesivir RR=0,95 (0,81-1,11, p=0,50 ; 301/2743 contre 303/2708 témoin), Lopinavir RR=1,00 (0,79-1,25, p=0,97 ; 148/1399 contre 146/1372) et Interféron RR=1,16 (0,96-1,39, p=0,11 ; 243/2050 contre 216/2050). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>

Le 17 juin l'OMS avait annoncé le 17 juin l'arrêt du bras HCQ de l'essai Solidarity sur la base des données de l'étude qui n'indiquaient pas de réduction de la mortalité, ainsi que celles de l'étude Recovery, et d'une revue Cochrane des évidences. Le 4 juillet 2020, l'OMS avait accepté la recommandation du Comité directeur international de l'essai Solidarité de mettre fin aux bras HCQ et lopinavir/ritonavir.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

Essais randomisés contrôlés en double aveugle :

- **Self W et al. JAMA.** doi:10.1001/jama.2020.22240

Essai randomisé contrôlé multicentrique américain (34 hôpitaux) en double aveugle vs placebo chez des patients hospitalisés avec symptômes respiratoires liés au SARS-CoV-2 (n=479, âge médian 57 ans). Randomisation 1:1 avec HCQ (800mg puis 400mg/j pendant 7j) (n=242) vs placebo (n=237). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence sur l'outcome primaire à savoir l'état clinique à J14 après la randomisation (échelle à 7 catégories) entre HCQ et placebo (OR 1,02, IC95%, 0,73-1,42). Aucune différence n'a par ailleurs été mise en évidence sur les 12 outcomes secondaires notamment sur la mortalité à 28 jours (10,4% sous HCQ vs 10,6% sous placebo, OR, 1,07, IC95% 0,54 à 2,09). Les auteurs concluent que leurs résultats ne soutiennent pas l'utilisation d'HCQ pour le traitement de COVID-19 chez les adultes hospitalisés.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2772922>

- **Ulrich et al. Open Forum Infect Dis** doi : 10.1093/ofid/ofaa446

Essai clinique randomisé contrôlé multicentrique et en double aveugle chez des patients hospitalisés avec le COVID-19 confirmé au laboratoire. Randomisation 1:1 HCQ vs placebo pendant 5 jours et suivi pendant 30 jours. Endpoint primaire composite: progression de la maladie grave (décès, admission en unité de soins intensifs, ventilation mécanique, oxygénation par membrane extracorporelle et/ou utilisation de vasopresseurs) à J14. 128 patients ont été inclus dans l'analyse en ITT (67 sous HCQ vs 61 sous placebo). A J14, 11 (16,4 %) des patients sous HCQ et 6 (9,8 %) du groupe placebo ont atteint mais de manière non significative (P = 0,350). Pas de différences significatives entre les scores cliniques, le nombre de jours sans oxygène, la clairance du SRAS-CoV-2 ou les effets indésirables. L'HCQ a été associée à une légère augmentation de l'intervalle QT, à une augmentation des D-dimères et à une tendance à l'augmentation de la durée du séjour.

<https://academic.oup.com/ofid/article/7/10/ofaa446/5910201>

- **Skipper CP et al. Annals of Internal Medicine** 2020

Essai randomisé contrôlé vs placebo en double aveugle multicentrique américain et (40 États et 3 provinces) chez des adultes symptomatiques, non hospitalisés, présentant un COVID-19 confirmé en laboratoire ou un COVID-19 probable et une exposition à haut risque dans les 4 jours suivant l'apparition des symptômes. Les patients ont reçu l'HCQ 800mg puis 600mg dans les 6-8h puis 600mg/j pendant 4j, vs placebo. Endpoint primaire : sévérité clinique à J14. 491 patients ont été randomisés dont 423 analysés : 341 (81 %) présentaient une infection confirmée en laboratoire ou cas contact d'une personne présentant une infection confirmée en laboratoire ; 56 % (236 sur 423) ont été recrutés dans la journée suivant le début des symptômes. L'évolution de la gravité des symptômes sur 14 jours n'a pas différé entre les 2 groupes (différence relative, 12 % ; absolue, -0,27 point [95 % IC, -0,61 à 0,07] ; P = 0,117). Des effets indésirables sont apparus chez 43 % (92 sur 212) des participants sous HCQ vs 22 % (46 sur 211) sous placebo (P < 0,001). L'HCQ n'a pas réduit de manière significative la gravité des symptômes chez les patients ambulatoires atteints d'un COVID-19 léger précoce.

Limites : Seuls 58 % des participants ont subi le test de dépistage du SRAS-CoV-2 en raison de la grave pénurie de tests aux États-Unis.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384270/pdf/aim-olf-M204207.pdf>

- **PRE-PRINT : Dubée V et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19** : Essai multicentrique français randomisé contrôlé en double aveugle vs placebo ayant évalué l'HCQ chez des patients COVID-19 présentant au moins un des facteurs de risque d'aggravation suivants : âge ≥75 ans, âge entre 60 et 74 ans, et présence d'au moins une comorbidité, ou besoin d'un supplément d'oxygène (≤3 L/min). Randomisation 1:1 pour recevoir HCQ 800 mg puis 400mg/j pendant 8j (n=124) vs placebo (n=123). Critère d'évaluation principal = composite de décès ou d'intubation trachéale dans les 14 jours suivant la randomisation. Les critères d'évaluation

secondaires comprenaient la mortalité et l'évolution clinique à J14 et J28, et l'excrétion virale à J5 et J10. Le principal critère d'évaluation a été observé chez 9 patients sous HCQ vs 8 patients sous placebo (RR1,12 ; IC95 % 0,45 - 2,80 ; P=0,82). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes dans des critères d'évaluation secondaires.

Limitation : pré-print, essai interrompu après l'inclusion de 250 patients en raison d'un ralentissement de la pandémie en France.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214940v1>

Essais randomisés contrôlés ouverts :

- **Chen J et al.** Une étude pilote randomisée, prospective ouverte de 30 patients infectés traités par HCQ durant 5 jours versus standard of care (SOC) (Journal of Zhejiang University 2020, en chinois, Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020;49(2):215-9). Le critère de jugement principal était la clairance virale à 7 jours et le critère de jugement secondaire la sécurité selon l'abstract en anglais. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence de la durée du shedding chez les patients traités par HCQ versus SOC (médiane ou moyenne (?) de 4 jours), pas de différence dans la fréquence (?) des effets indésirables dans les 2 groupes, les effets indésirables décrits n'ayant par ailleurs par été jugés comme attribuables au traitement. Aucune différence dans les résultats cliniques (durée d'hospitalisation, normalisation de la température, progression radiologique) n'a par ailleurs été constatée. *Évidence très faible : manque de puissance, nombreuses données non disponibles notamment concernant les populations comparées, les critères d'évaluation du shedding, les nombreux traitements antiviraux concomitants comme faisant partie du SOC, suivi non décrit.*

<http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>

- **Tang W et al.** Une étude ouverte randomisée contrôlée multicentrique chinoise d'abord publiée sous forme de préprint sur medrxiv le 14 Avril puis publiée dans le BMJ le 14 Mai a inclus 150 patients dont 75 traités par HCQ 1200 mg + SOC pendant 3 j puis 800 mg/j durant 2 semaines (formes légères et modérées) et 3 semaines (formes sévères), vs 75 patients sous SOC seul. Age moyen 46 ans, BMI moyen 23.5. 99% formes légères à modérées et seuls 2 cas de forme sévère. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence sur le critère de jugement principal (négativité virale à 28j) entre les 2 groupes, ni sur les critères de jugement secondaires (négativité virale à 4, 7, 10, 14 et 21j), amélioration clinique à 28j). Une baisse plus marquée de la CRP et une amélioration plus rapide de la lymphopénie sont mises en évidence sous HCQ de manière non significative. Des effets indésirables ont été rapportés chez 30% des patients sous HCQ (dont 2 graves, 10% de diarrhées) vs 8.8% sous SOC.

Évidence intermédiaire : randomisation non centralisée, étude ouverte, manque de puissance (analyse intérimaire présentée à 150 patients sur 360 prévus), formes légères à modérées de la maladie, critère de jugement principal biologique, SOC comprenant des antiviraux (mais comparable entre les deux groupes), délai entre début des symptômes et randomisation (16 jours)

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>

- **Mitja et al, Clinical Infectious Diseases 2020** Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009.

Essai contrôlé multicentrique, ouvert et randomisé espagnol (Catalogne) chez des adultes non hospitalisés avec une infection à SARS-CoV-2 confirmée et <5j de symptômes. Patients randomisés en 2 groupes HCQ 800 mg à J1 puis 400 mg/j pendant 6j vs standards de soins (non contrôlé par placebo). Endpoint primaire : réduction de la charge d'ARN viral nasopharyngée jusqu'à 7j après le début du traitement, progression de la maladie à J28 et temps nécessaire jusqu'à la résolution complète des symptômes. Les effets indésirables ont été évalués jusqu'à 28 jours. 293 patients étaient éligibles pour l'analyse en ITT : 157 dans le groupe témoin et 136 dans le groupe HCQ. Aucune différence significative n'a été constatée dans la réduction moyenne de la charge virale à J3 (-1,41 vs -1,41 Log10 copies/mL dans les groupes de contrôle et

d'intervention, respectivement ; différence 0,01 [IC 95% -0,28;0,29]) ou à J7 (-3,37 vs -3,44 ; d -0,07 [-0,44;0,29]), dans le risque d'hospitalisation (7,1 %, vs. 5,9 %, RR 0,75 [0,32;1,77]) ou dans le délai de résolution complète des symptômes (12 j vs. 10 j ; p = 0,38). Les auteurs concluent que chez les patients atteints de COVID-19 léger, aucun bénéfice n'est observé sous HCQ au-delà des soins standards.

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>

Évidence intermédiaire : étude ouverte, formes légères de la maladie, critère de jugement principal biologique.

- **Cavalcanti AB, et al: New England Journal of Medicine 2020**; Jul 23;NEJMoa2019014. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Essai contrôlé multicentrique randomisé ouvert en 3 groupes, chez des patients COVID-19 (suspect ou confirmé) hospitalisés non oxygénodépendant ou recevant jusqu'à 4L/min (COVID-19 léger à modéré). Randomisation 1:1:1 SOC vs SOC + HCQ 800mg/j vs SOC + HCQ 800 mg/j + azithromycine 500 mg/j pendant 7j. Endpoint primaire : état clinique à J15 (échelle ordinaire à 7 niveaux). 667 patients randomisés, 504 avec un diagnostic confirmé inclus dans l'analyse en ITT. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence sur le endpoint primaire en HCQ seule et SOC (OR 1,21 ; IC95% 0,69 à 2,11 ; P = 1,00) ou HCQ+azithromycine (OR 0,99 ; IC 95%, 0,57 à 1,73 ; P = 1,00). L'allongement du QT et l'élévation des tests hépatiques étaient plus fréquents chez les patients recevant l'HCQ seule ou avec l'azithromycine, que le SOC seul.

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2019014?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

- **Abd-Elsalam S, et al : American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2020**; Oct;103(4):1635-1639. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873.

Essai ouvert contrôlé randomisé et multicentrique (3 hôpitaux universitaires égyptien). 194 patients COVID-19 inclus et randomisés en 2 groupes: 97 patients sous SOC + HCQ vs 97 sous SOC. Endpoint primaire : rétablissement dans les 28 jours, nécessité d'une ventilation mécanique ou le décès. Les deux groupes ont été appariés en fonction de l'âge et du sexe. 4 patients (4,1%) du groupe HCQ et 5 (5,2%) du groupe témoin ont eu besoin d'une ventilation mécanique (P = 0,75). La mortalité globale ne différait pas entre les deux groupes : 6 patients (6,2 %) décédés dans le groupe HCQ vs 5 (5,2 %) dans le groupe témoin (P = 0,77). Une analyse de régression logistique univariée a montré que le traitement HCQ n'était pas associé de manière significative à une diminution de la mortalité chez les patients COVID-19. Ainsi, l'ajout de la HCQ au traitement standard n'a pas apporté d'avantage significatif, n'a pas diminué le besoin de ventilation et n'a pas réduit le taux de mortalité chez les patients COVID-19.

<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0873>

- **Lyngbakken MN, et al Research Square 2020**;

Randomisation de 53 patients hospitalisés pour une maladie COVID-19 modérément sévère recevant HCQ (800mg/j pdt 7j) + SOC vs SOC seul. Endpoint primaire : diminution de la charge virale dans l'oropharynx dans les 96 premières heures suivant la randomisation. Le traitement par l'HCQ n'a pas entraîné un taux de diminution de la charge virale oropharyngée significativement plus élevée que le SOC seul pendant les cinq premiers jours. <https://www.researchsquare.com/article/rs-44055/v1>

- **PRE-PRINT : Chen L, et al. Efficacy and safety of CQ or HCQ in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study.** medRxiv posté le 22 juin 2020. Etude ouverte prospective randomisée contrôlée chez 48 patients atteints de COVID-19 modéré ayant reçu de manière randomisée la CQ (n=18), HCQ (n=18) ou à un traitement autre (n=12). La randomisation initialement prévue était 2 :2 :1. Le endpoint primaire était le temps de récupération clinique. Les effets indésirables ont été plus souvent observés dans le groupe CQ (44,44 %) et le groupe HCQ (50,00 %) que dans le groupe témoin

(16,67 %). Le temps de récupération clinique a été plus court dans le groupe CQ que le groupe témoin (P=0,019), et un trend dans le groupe HCQ (P=0,049). Le temps nécessaire pour atteindre la négativité de l'ARN viral était significativement plus rapide sous CQ et HCQ que dans le groupe de contrôle (P=0,006 et P=0,010, respectivement). Le nombre médian de jours nécessaires pour atteindre la négativité de l'ARN dans les groupes CQ, HCQ et contrôle était respectivement de 2,5 (IQR : 2,0-3,8) jours, 2,0 (IQR : 2,0-3,5) jours et 7,0 (IQR : 3,0-10,0) jours. Les groupes CQ et HCQ ont également montré des tendances à la réduction de la durée d'hospitalisation et des images au CT pulmonaire.

Limitation : l'étude prévoyait de recruter 100 sujets présentant des types confirmés de COVID-19 légers/modérés et a été interrompue après avoir recruté seulement 67 sujets. La publication ne fait état que des données concernant 48 patients. Biais de sélection dans les résultats rapportés important. Groupes non comparables (HTA, diabète, autres maladies). Résultats non significatifs sur le endpoint primaire sous HCQ. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.20136093v1>

- PRE-PRINT : Chen Z et al. Etude chinoise (Wuhan) non publiée ni révisée par des pairs depuis le pré-print posté en avril 2020 rapporte les résultats d'une petite étude randomisée chez 62 patients. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'HCQ chez des patients avec pneumonie à SARS-CoV-2 (RT-PCR SARS-CoV-2 positive et pneumonie au CT pulmonaire). Les critères d'inclusion étaient : âge > 18 ans, RT-PCR SARS-CoV-2 positive (sans précision du prélèvement respiratoire), pneumonie au CT pulmonaire, SaO₂/SPO₂ >93% ou PaO₂/FiO₂>300 mm Hg. Tous les patients (n=62) ont reçu un traitement standard comprenant : oxygène, agents antiviraux (lesquels ?), antibiotiques (lesquels ?) et immunoglobulines, avec/sans corticostéroïdes. 31 d'entre eux ont par ailleurs reçu en parallèle l'HCQ (HCQ) 2x200mg/j pendant 5 jours. L'endpoint primaire était défini par le changement de paramètres cliniques (température et toux) après 5 jours de traitement. Les auteurs rapportent un raccourcissement du temps pour réduire la température de 3.2 vs 2 jours dans le groupe HCQ, et de la toux de 3.1 vs 2 jours dans le groupe HCQ (analyse effectuée uniquement sur les patients présentant ces 2 symptômes). Une amélioration de l'image du CT pulmonaire a été mise en évidence chez 54.8% des patients vs 80.6% dans le groupe HCQ. Les auteurs rapportent aussi que la maladie s'est aggravée chez 12.9% des contrôles vs 0% dans le groupe HCQ.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3.full.pdf>

Évidence faible : pré-print, manque de puissance, nombreuses données non disponibles notamment traitements antiviraux concomitants et autres traitements concomitants, comparaison des comorbidités des patients dans les deux groupes, comparaison de l'état clinique des patients, signification clinique des résultats, analyse des imageries radiologiques peu claire (en aveugle?, % de plages pulmonaires ? radiologue de référence ?), pas d'analyse des facteurs confondants.

Prévention

- **Boulware D et al NEJM**

Etude randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle, multicentrique et binationale (Canada, USA) parue le 3 juin dans le NEJM ayant inclus 821 sujets randomisés (1 :1) pour recevoir l'HCQ (n=414) vs un placebo (n=407). La dose d'HCQ reçue était de 800mg puis 600mg à 6-8h, puis 600mg/j pendant 4 j (dose totale 3.8 g sur 5j). Critères d'inclusion : exposition au SARS-CoV-2 dans les 4 jours précédents l'entrée dans l'étude (contact avec PCR positive et durant plus de 10min à une distance inférieure à 1,83m/6ft sans dispositif de protection adéquat). Exclusion des sujets symptomatiques ou hospitalisés. Moyenne d'âge 40 ans (51.6% de femmes, 27.4% de maladies chroniques). 66.4% étaient des professionnels de la santé (majorité médecins ou physician assistant). Endpoint primaire = survenue d'une maladie COVID-19 à J14 confirmée par PCR ou maladie symptomatiquement compatible. Endpoints secondaires = hospitalisations pour infection COVID-19 ou décès, incidence des

symptômes/infection confirmée par PCR, arrêt d'étude, sévérité des symptômes à J5 et J14. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative ($p=0.35$) sur la survenue d'une maladie à J14 entre le groupe HCQ (11.8%) et le groupe placebo (14,3%), ni sur le nombre d'hospitalisations ou la survenue d'une arythmie ou d'un décès (aucun cas dans les deux groupes). Augmentation significative ($p<0.001$) de la survenue d'effets indésirables dans le groupe HCQ (40%) vs placebo (17%), principalement digestifs mais non sévères. Les auteurs concluent qu'après une exposition à risque élevé ou modéré, l'HCQ n'a pas empêché le développement d'une maladie compatible avec COVID-19 ou une infection confirmée, lorsqu'elle est utilisée en prophylaxie post-exposition dans les 4 jours suivant l'exposition.

Évidence intermédiaire: essai randomisé contrôlé contre placebo bien conduit, méthodologie robuste (calcul d'échantillon, analyses intermédiaires, analyses statistiques bien conduites en intention de traiter et analyse de sensibilité), toutefois on note les biais suivants: changement des critères d'inclusion en cours d'étude, suivi des sujets à distance (biais de mémorisation pas exclu), test PCR non effectué de manière systématique (non disponible) et suivi sur 14 jours sur la base des symptômes principalement (quid des sujets asymptomatiques ? survenue maladie après 14j ?). L'échantillon est peu représentatif (jeunes et en bonne santé, professionnels de santé) et l'observance était moindre sous HCQ en raison des effets indésirables.

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638?query=featured_home

- **Abella BS et al, JAMA Intern Med 2020**

Etude randomisée contrôlée en double aveugle vs placebo publiée le 30 septembre et ayant évalué l'efficacité de l'HCQ dans la prévention de la transmission du SARS-CoV-2 (prophylaxie préexposition) chez les travailleurs de santé hospitalier ($n=132$ dont 125 asymptomatique avec test PCR négatif) exposé à des patients COVID19 dans deux centres hospitaliers tertiaires à Philadelphie. Les participants ont été répartis en deux groupes : HCQ 600mg/j vs placebo durant 8 semaines, et l'outcome primaire était l'incidence de d'infection à SARS-CoV-2 (PCR sur prélèvement nasopharyngé pendant les 8 semaines de traitement). Les outcomes secondaires comprenaient les effets indésirables, l'arrêt du traitement, la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2, la fréquence d'un allongement du QTc et les issues cliniques. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence significative dans les taux d'infection des participants randomisés pour recevoir de l'hydroxychloroquine par rapport au placebo (4 sur 64 [6,3 %] contre 4 sur 61 [6,6 %] ; $P > 0,99$).entre les 2 groupes. Les effets indésirables légers étaient plus fréquents sous HCQ vs placebo (45 % contre 26 % ; $P = 0,04$). Le changement médian de l'intervalle QTc (évaluation de base à 4 semaines) ne différait pas entre les groupes (hydroxychloroquine : 4 millisecondes ; IC à 95%, -9 à 17 ; contre placebo : 3 millisecondes ; IC à 95%, -5 à 11 ; $P = 0,98$). Sur les 8 participants ayant obtenu des résultats positifs pour le SARS-CoV-2 (6,4 %), 6 ont développé des symptômes viraux ; aucun n'a nécessité d'hospitalisation et tous se sont rétablis cliniquement. L'essai a été interrompu prématurément pour cause de futilité avant d'atteindre un nombre prévu de 200 participants.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>

3) Etudes rétrospectives observationnelles

- **Geleris J et al.** Une étude new-yorkaise observationnelle rétrospective parue le 7 avril dans le NEJM ayant évalué chez 1'376 patients (811 sous HCQ vs 565 contrôles) l'effet de l'HCQ (2x600mg J1 puis 400mg/j durant 4 jours) sur un outcome composite (temps jusqu'à l'intubation ou décès). Co-prescription d'azithromycine 500mg J1 puis 250mg/j pendant 4j chez 60% des patients sous HCQ et 22.5% des contrôles. Une comparaison est effectuée avec un groupe contrôle après ajustement par score de propension, soit 811 patients sous HCQ et 274 contrôles après ajustement. L'analyse

multivariée ajustée au score de propension indique l'absence d'association entre la prise d'HCQ et le endpoints composite primaire (hazard ratio 1.04, CI 0.82-1.32). Les auteurs concluent que les bénéfices tout comme les risques de l'HCQ ne peuvent être exclus sur la base de cette étude et qu'une étude randomisée contrôlée est nécessaire. Toutefois ils ajoutent que leurs résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'HCQ à l'heure actuelle en dehors d'essais cliniques randomisés testant son efficacité.

Évidence intermédiaire : pas de randomisation mais analyse par score de propension et de sensibilité, avant ajustement différences entre les 2 groupes en terme d'âge, sexe, race, BMI, couverture d'assurance, tabagisme, et co-médications, PaO2/FiO2 baseline, après ajustement persiste des différences dans les traitements reçus (tocilizumab, remdesivir, stéroïdes) et possiblement certaines comorbidités entre le groupe HCQ et contrôle, issue clinique de certains patients pas encore connue (119 patients encore hospitalisés).

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410?query=featured_home

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2012410/suppl_file/nejmoa2012410_appendix.pdf

- **Rosenberg et al.** Une étude rétrospective multicentrique publiée le 11 Mai dans le JAMA ayant inclus 1438 patients (60% hommes, âge médian 63 ans) provenant de 25 hôpitaux métropolitains new-yorkais, dont 735 sous HCQ + azithromycine (51%), 271 sous HCQ seule (19%), 211 sous azithromycine seule (15%) et 221 sous aucun de ses traitements (15%). La mortalité globale hospitalière a été de 20.3%. Les auteurs ont mis en évidence un rapport de risque ajusté pour la mortalité hospitalière de 1.08 sous HCQ seule (20%), de 1.35 sous combinaison (25.7%), de 0.56 sous azithromycine seule (10%) par rapport aux patients n'ayant pas reçu ces traitements (mortalité 12.7%). Les analyses par modèles logistiques ont mis en évidence un OR augmenté d'arrêt cardiaque sous la combinaison HCQ + azithromycine (OR 2.13) par rapport à l'absence de ces traitements, mais pas sous HCQ ou azithromycine seule. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les anomalies à l'ECG.

Évidence intermédiaire : Gros collectif de patients, groupes non comparables (patients sous HCQ avec plus de comorbidités et plus malades à l'admission), analyse des décès hospitaliers uniquement, sélection aléatoire des dossiers, timing entre prise de traitement et apparition des effets indésirables pas connue. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>

- **Mahevas M et al.** Une étude observationnelle française rétrospective disponible sous forme de pré-print le 14 Avril puis publiée dans le BMJ le 14 Mai 2020 ayant inclus 181 patients avec pneumonie avec SARS-CoV-2 confirmé par PCR sous oxygénothérapie, 84 traités par HCQ 600mg/j dans les premières 48h après l'admission vs l'absence de traitement. Exclusion de la prise d'antiviraux (remdesivir, lopinavir/ritonavir) et tocilizumab dans les 48h avant l'admission. Age médian 60 ans, 71% hommes. Traitement par azithromycine chez 17% des patients sous HCQ. Critère de jugement composite : transfert en réanimation dans les 7j après inclusion ou décès toute cause. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux groupes sur les transferts en réanimation (20.5% sous HCQ vs 22.1% dans le groupe contrôle), sur la mortalité (2.8% sous HCQ vs 4.6% contrôle), sur le développement d'un ARDS (27.7% sous HCQ vs 24.1% contrôle). Un allongement du QT de 60msec a été mis en avant 9.5% des patients sous HCQ, ayant nécessité un arrêt du traitement (médiane à J4). Un QT > 500msec et un BAV du 1^{er} degré ont aussi été mis en avant.

Évidence intermédiaire : pas de randomisation mais analyse par score de propension et de sensibilité, moins de comorbidités dans le groupe HCQ, la prise d'antiviraux est par contre bien exclue.

<https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>

- **Magagnoli J et al.** Une étude de cohorte rétrospective conduite chez vétérans américains d'abord disponible sous forme de préprint (n=368 patients) puis publiée le 5 juin (Clin Advances) ayant finalement inclus 807 sujets (âge médian 70 ans, 96% hommes) avec COVID-19 (confirmation microbiologique) traités par HCQ (n=198), HCQ et azithromycine (n=214), ou l'absence d'HCQ (n=395). Critères de jugement : décès et recours à une ventilation mécanique. Les trois groupes n'étaient comparables à l'inclusion concernant : la saturation en oxygène, TA systolique, tests hépatiques, fonction rénale formule sanguine ainsi que possiblement certains co-morbidités. Les auteurs ont mis en évidence un excès de mortalité (avant ajustement) dans les groupes HCQ à savoir un taux de mortalité de 19.2% sous monothérapie, 22.9% sous bithérapie vs 9.41% dans le groupe contrôle (p<0.001). Toutefois la comparaison des patients ayant reçu l'HCQ avant l'instauration de la ventilation mécanique n'a pas mis en évidence de différence entre les 3 groupes sur la mortalité. Pas de différence entre les 3 groupes concernant le recours à la ventilation mécanique. Après ajustement par score de propension, le risque de décès était augmenté dans le groupe HQ (hazard ratio 1.83 (1.16-2.89, p=0.009) mais pas dans le groupe HQ+ azithromycine (HR 1.31, p=0.28). Concernant le recours à la ventilation mécanique, les auteurs n'ont pas mis de différence entre les 3 groupes après ajustement par scores de propension. *Évidences faibles: étude rétrospective, étude chez >95% d'hommes avec forte représentation afro-américaine (56-63%), groupes non comparables à l'inclusion et potentiellement moins sévères à l'inclusion dans groupe contrôle (ajustement par scores de propension).* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634020300064>

- **PRE-PRINT : Yu B et al.** <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1.full.pdf> Une étude chinoise (Hôpital Tongji, Wuhan) rétrospective ayant inclus 568 patients (âge médian 68 ans, 63% hommes) avec atteinte sévère (aux soins intensifs avec ARDS et ventilation mécanique). Seuls 48 d'entre eux ont reçu de l'HCQ à raison de 2x200mg/j pendant 7 à 10 jours. Les patients ont par ailleurs reçu des antiviraux, des immunoglobulines IV, des « immunoenhancers » et/ou des antibiotiques. 10% des patients du groupe contrôle ont par ailleurs reçu de l'interferon. Les auteurs ont mis en avant une baisse de la mortalité dans le groupe HCQ vs les autres (18.8 vs 43.5%, p<0.001), mais pas de différence dans la durée d'hospitalisation (32 vs 30 jours). Une réduction de l'IL-6 est mise en avant sous HCQ (réduction de 22.2 à 5.3 en fin de traitement).

Évidence très faible : données non publiées, non reviewées et non vérifiées, pas de randomisation, traitement reçu dans les deux groupes non détaillé (et analyse selon ces traitements), déséquilibre dans les comorbidités entre les deux groupes (notamment maladies coronariennes, BPCO, diabète), patients inclus ne correspondant pas aux critères d'inclusion (seuls 50% des patients sous ventilation mécanique), probable biais de sélection, taux d'IL6 bas pour une population aux soins intensifs et grande variabilité interindividuelle. Mortalité très élevée dans le groupe contrôle par rapport aux données épidémiologiques actuelles. Étude enregistrée sur chictr.org.cn concerne un essai clinique randomisée contrôlée testant un médicament traditionnel chinois (solution orale Shuang-Huang-Lian).

- **PRE-PRINT : Mallat J et al.** Une petite étude rétrospective chez 34 patients hospitalisés à la clinique Cleveland d'Abu Dhabi pour une pneumonie modérée dont 21 traités par HCQ 2x400mg J1 puis 400mg/j pdt 10 jours vs 13 patients sans HCQ. Age moyen 37 ans, 73.5% d'hommes. L'outcome primaire était le temps pour que la mesure de l'ARN viral dans le frottis naso-pharyngé devienne négative. 56% des patients étaient symptomatiques et 41% avaient une pneumonie. Les auteurs indiquent que la clairance virale a disparu sous HCQ en 17 jours (13-21) vs 10 jours (4-13) dans le groupe contrôle (p= 0.023). Au jour 14, 47.8% avait une PCR négative sous HCQ vs 90.9% dans le groupe contrôle (p=0.016). *Évidence très faible : pas d'outcome clinique, design rétrospectif, possibilité de biais de sélection, données non publiées, non reviewées et non vérifiées, groupes non comparables (plus de co-morbidités dans le groupe contrôle notamment diabète et HTA, symptômes*

à l'admission pas comparables, ainsi que % de pneumonies plus nombreuses sous HCQ).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082180v1.full.pdf>

4) Séries de cas / études observationnelles avec contrôles historiques

- **Huang M et al, Natl Sci Rev** : Etude prospective observationnelle multicentrique (12 hôpitaux) chinoise ayant inclus 233 patients dont 197 avec un suivi complet et 176 contrôles historiques. Cette étude rapporte un temps de négativisation virale (PCR) plus court sous CQ (-5.4 jours) mais dans un contexte où le traitement a été introduit 4 jours plus tard que dans le groupe contrôle. Pas de différence sur la durée d'hospitalisation. Effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques plus fréquents sous CQ (mais pas au total). *Evidence très faible : nombreux biais en l'absence de randomisation : étude observationnelle avec contrôles historiques traités par antiviraux (traitement non détaillé), changement de protocole durant l'étude, groupes non comparables au départ (notamment plus d'atteintes sévères dans le groupe contrôle, délai pour débuter le traitement non comparable), multiples analyses post hoc.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313782/pdf/nwaa113.pdf>

- **Molina JM et al.** Une série française (Médecine et Maladies Infectieuses, 2020) ayant suivi 11 patients (âge moyen 58.7 ans) traités par HCQ (600 mg/j pendant 10 jours) et azithromycine (500 mg J1 et 250 mg J2-5) selon le même schéma thérapeutique que Gautret et al. Dans cette série, un patient a arrêté le traitement en raison d'un allongement du QT, un patient est décédé, et deux patients ont été transférés aux soins intensifs. La clairance virale n'a pas pu être retrouvée dans cette série : 80% des patients avaient ainsi une RT-PCR toujours positive sur prélèvement naso-pharyngé à J5-6 après l'initiation du traitement. *Evidence très faible: série de cas, pas de groupe contrôle.*

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0399077X20300858?token=6476C65732064BF664DE7F48893F57C91A0EB3DAF7D6297889D191243CB1EF6E204C6E7DBCC3A43FE2193F7AE7C83504>

Données de l'IHU Marseille :

- **Gautret et al (Int J Antimicrob Agents 2020a)** : cohorte de patients avec RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 sur écouvillon nasopharyngé, hospitalisés, quel que soit leur état clinique. Les patients ont reçu de l'HCQ 200 mg 3x/j pendant 10 jours (n=26) ; les contrôles (n=16) étaient des patients du centre ayant refusé le traitement ou qui avaient des critères d'exclusion ainsi que des patients d'autres hôpitaux français. Le critère d'évaluation était la clairance virologique sur l'échantillon nasopharyngé à J6 après le début du traitement. Il y a eu 6 drop-outs dans le groupe HCQ (3 transferts aux soins intensifs, 1 décès, 1 patient quittant l'hôpital, 1 arrêt pour EI), donc seuls 20 patients sous HCQ ont été analysés - 6 patients sous HCQ ont également reçu de l'azithromycine. Les résultats ont montré que 70% des patients sous HCQ avaient une RT-PCR négative au jour 6 contre 12,5 % dans le groupe témoin ($p=0,001$). En comparant le sous-groupe HCQ et azithromycine (n=6) et l'HCQ seule (n=14), la réponse a été de 100 % contre 57 % respectivement.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>

Evidence très faible : limitations/biais nombreux: 23% drop-outs (dont 5 pouvant être considérés comme échec de traitement non analysés dans le bras traitement), pas d'outcomes cliniques, groupe contrôle prise en charge dans un autre centre, conflits d'intérêt : l'éditeur du journal est un co-auteur de l'étude.

Données réanalysées de manière critique par statistique bayésienne (Hulme et al, preprint.

<https://europepmc.org/article/ppr/ppr138665>)

- **Gautret et al** (*Travel Medicine and Infectious Disease 2020b*) a rapporté le suivi de 80 patients (étude sans groupe contrôle). Ces patients ont reçu la combinaison HCQ 200mg 3x/j durant 10 jours + azithromycine 500mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5. Les « endpoints primaires » annoncés étaient: i) une évolution clinique agressive nécessitant une oxygénothérapie ou un transfert aux soins intensifs après au moins trois jours de traitement, ii) la contagiosité telle qu'évaluée par RT-PCR ($C_T < 34$) et culture, et iii) la durée du séjour en infectiologie. La méthodologie statistique n'est rapportée que pour l'endpoint ii). Les résultats de l'étude sont rapportés pour les patients ayant reçu le traitement durant au moins 3 jours et avec un suivi minimal de 6 jours. L'âge médian des patients est de 52 ans (18-88 ans), 53.8% ont présenté une pneumonie confirmée par un CT pulmonaire, 41.2% une infection des voies respiratoires supérieures et 4 patients étaient asymptomatiques. Seuls 15% des patients étaient fébriles. 92% des patients avaient un NEWS score entre 0 et 4 (faible sévérité). Les auteurs rapportent des « issues favorables » chez 65 patients (81.3%). 15% ont nécessité une oxygénothérapie, 1 patient est décédé et 3 patients ont été transférés aux soins intensifs. Une RT-PCR sur frottis nasopharyngé considérée comme négative ($C_T < 34$) est rapportée chez 83% à J7 et 93% à J8. Les mêmes auteurs rapportent le 9 avril 2020 (Million M, 2020) avoir maintenant suivi 1061 patients traités par la même combinaison durant au moins 3 jours (abstract et tableau d'abord uniquement disponibles puis préprint de l'article v2 du 20 avril 2020 sur le site de l'IHU-Méditerranée Infection de Marseille, article accepté pour publication dans *Travel Medicine and Infectious Disease* mis en ligne le 5 mai). Les outcomes primaires annoncés sont 1) l'évolution clinique agressive nécessitant une oxygénothérapie, un transfert aux soins intensifs ou la mort après au moins trois jours de traitement et une hospitalisation prolongée (10 jours ou plus) (= poor clinical outcome) et ii) une contagiosité évaluée par PCR et culture (viral shedding persistant à 10 j = poor virological outcome). L'âge moyen des patients est de 43.6 ans. 1008 patients (95%) avaient un score NEWS bas entre 0 et 4. Les auteurs rapportent dans l'abstract initial « une bonne issue clinique et une guérison virologique chez 973 patients dans les 10 jours (91.7%) ». « Une issue défavorable est observée chez 46 patients (4.3%), 10 transférés aux soins intensifs, 5 décédés et 31 nécessitant une hospitalisation d'au moins 10 jours ». La version 2 de l'article rapporte maintenant 8 décès et 5 patients toujours hospitalisés. 59% des patients (27/53) avec un score NEWS > 5 ont eu une issue clinique défavorable. Le 27 Mai, les mêmes auteurs rapportent le suivi de 3'737 patients (abstract sur le site de l'IHU Marseille, données non analysables en l'absence de publication).

Évidence très faible : absence de groupe contrôle, 95% de patients inclus peu malades selon score NEWS, issue défavorable chez 50% des patients avec score NEWS > 5, données publiées mais possible conflit d'intérêt : un auteur est co-éditeur du journal Travel Medicine and Infectious Disease.

<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>

- **Lagier et al** (*Travel Med and Infect Disease*) ont rapporté une analyse rétrospective de 3'119 patients traités par la combinaison HCQ+AZ vs un groupe contrôle (n=618). Les auteurs rapportent une réduction du risque de transfert aux soins intensifs ou de décès, du risque d'une hospitalisation > 10j et du shedding viral. Un allongement du QT est observé chez 25 patients ayant conduit à l'arrêt du traitement dans 12 cas.

Évidence très faible : étude observationnelle non randomisée, groupe contrôle non comparable au groupe traité en terme d'âge et de co-morbidités, les patients traités < 3j décédés ou transférés aux soins intensifs exclus du groupe traitement, patients à risque cardiaque alloués au groupe contrôle, nombreux biais statistiques et méthodologiques, possible conflit d'intérêt : un auteur est co-éditeur du journal Travel Medicine and Infectious Disease.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-8939\(20\)30281-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-8939(20)30281-7)

Sécurité d'emploi

Contre-indications reconnues : anémie hémolytique, porphyrie, déficit en G6PD, myasthénie.

- **Sécurité d'emploi de l'HCQ et de la CQ lors d'utilisation dans les indications reconnues :**

Profil de sécurité bien connu. Profil de toxicité de l'HCQ plus favorable que la CQ. Effets indésirables rapportés :

- Risque d'allongement de l'intervalle QTc, prudence en cas d'utilisation avec d'autres médicaments présentant des risques similaires (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques)
- À court terme : fréquent : effets gastro-intestinaux, prurit, hypoglycémie, rare : cytopénies et réactions anaphylactiques
- Toxicité ophtalmique (troubles visuels, atteintes maculaires, rétinopathies) et cardiomyopathies décrites après traitement au long cours. L'accumulation de la substance est progressive et nécessite un suivi cardiologique et ophtalmologique.
- Effets indésirables neurologiques (épilepsie, neuropathie) et psychiatriques (agitation, hallucinations) par ailleurs rapportés.

- **Sécurité d'emploi de l'HCQ dans le contexte de COVID-19 :**

- Une étude rétrospective new-yorkaise (Chorin et al, Nature Medicine 2020) a rapporté les changements de l'intervalle QT chez 84 patients consécutifs traités par la combinaison azithromycine/HCQ au NYU Langone Medical Center. Une augmentation de l'intervalle QT de plus de 40msec a été mise en avant chez 30% des patients. 11% des patients ont présenté un allongement du QT>500msec. La présence d'une insuffisance rénale aigüe a été prédictive de l'allongement du QT, mais pas la valeur de QT à la baseline.

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0888-2>

- 176 cas de troubles du rythme cardiaque (dont 4 décès et 6 arrêts cardiaques) ont été rapportés sous HCQ sur une période de 60 jours dès 27 mars aux autorités françaises de pharmacovigilance.

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61a704d8c570e5fc43543549bccbbc26.pdf

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0293b8975620555394dd635deee0bcab.pdf

- Une surveillance de troubles neuropsychiatriques (symptômes aigus de psychose, tentatives de suicide ou suicide) est par ailleurs préconisée suite à une information de l'agence espagnole des médicaments.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information-actualise-le-14-05-2020>

- Une étude brésilienne (Silva Borba et al, JAMA Netw Open) a comparé 2 dosages de CQ dans un essai clinique de phase IIb en parallèle, en double aveugle, randomisé, à savoir 600 mg 2x/jour pendant 10 jours (dose totale de 12 g) vs une faible dose de CQ (450 mg pendant 5 j, 2x/j uniquement le 1er jour, ou une dose totale de 2,7 g), en plus d'un traitement de ceftriaxone et azithromycine. Le recrutement des patients dans le bras dose élevée a été interrompu prématurément en raison d'allongement du QTc> 500 ms chez 25% des patients et une tendance vers une létalité plus élevée (17%) que la dose plus faible.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>

- Deux études publiées le 1^{er} mai 2020 dans JAMA Cardiology (Mercurio N et al, Bessière et al) ainsi qu'un éditorial (Bonow R et al) ont analysé les risques de prolongation du QT sous HCQ +/- azithromycine. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765632>
 - o L'étude lyonnaise (Bessière et al) a inclus 40 patients COVID-19 consécutivement admis aux soins intensifs sous traitement d'HCQ 2x200mg/j pendant 10j avec ou sans azithromycine 250mg/j pendant 5 jours. 55% des patients ont reçu la monothérapie d'HCQ et 45% la bithérapie. Une prolongation du QTc a été mise en évidence chez 36% des patients (14/40) avec une augmentation du QTc de plus de 60msec chez 25% et QTc>500msec chez 18% des patients. 93% des patients ont présenté un allongement du QTc sous HCQ seule ou en association à l'azithromycine. [10.1001/jamacardio.2020.1787](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787)
 - o L'étude de Boston (Mercurio et al) a analysé de manière rétrospective 90 patients sous HCQ seule (n=37) ou en combinaison avec l'azithromycine (n=53). Les patients avaient reçu l'HCQ durant au moins 1 jour selon le schéma 2x400mg à J1 puis 400mg/j (J2-J5). Sous monothérapie 19% des patients ont développé un allongement du QTc> 500msec et 3% une augmentation du QTc>60msec. L'allongement était plus marqué sous association (21 et 13%). Un patient a développé une torsade de pointes 3 jours après l'arrêt de la combinaison. [10.1001/jamacardio.2020.1834](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834)
- Une étude américaine (Sarayani et al, Res Soc Adm Pharm 2020) a analysé de manière rétrospective les données de pharmacovigilance de la FDA ces 50 dernières années concernant les QT long, torsades de pointe et décès sous CQ/HCQ, azithromycine ou leur combinaison. Les proportional reporting ratios (PRR) étaient de 1.43 sous HCQ/CQ seul, de 4.1 sous azithromycine seule, et de 3.77 sous la combinaison. Des PRR supérieurs à 2 étaient considérés comme à risque. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741120303910>

2) Recommandations nationales et internationales

Les guidelines nationales et internationales (notamment France, Etats-Unis, Canada, Australie, UK, Italie, Belgique,...) ne recommandent dorénavant plus l'utilisation de l'hydroxychloroquine pour le traitement de COVID-19.

- Suisse :

- Swissmedic (29 avril 2020) a attiré l'attention sur les risques d'effet indésirables graves, notamment d'arythmies cardiaques pouvant être fatales sous HCQ et CQ. Ils rappellent par ailleurs les risques d'atteinte hépatique, rénale, neurologique et d'hypoglycémie.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/unerwuenschten-arzneimittelwirkungen-hydroxychloroquinundchloroquin.html>

- **Société suisse d'infectiologie** : « L'hydroxychloroquine (HCQ) n'est **plus recommandée ni en prophylaxie, ni en thérapie** » <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352>

- France :

- ANSM 14 mai 2020 : surveillance renforcée des effets indésirables Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM): <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information-actualise-le-14-05-2020>

- ANSM 26 mai 2020 : « l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'HCQ dans la prise en charge des patients »

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-l-ANSM-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-évaluant-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-Information>

- Le Haut conseil de santé publique (HSCP) 24 mai 2020 recommande :

De ne pas utiliser l'HCQ (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement du Covid-19

D'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'HCQ dans les essais thérapeutiques

De renforcer la régulation nationale et internationale des différents essais évaluant l'HCQ dans le Covid-19.

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=837>

- ANSM 23 octobre 2020 : « A ce jour, les données disponibles, très hétérogènes et inégales, **ne permettent pas de présager d'un bénéfice de l'hydroxychloroquine, seule ou en association, pour le traitement ou la prévention de la maladie Covid-19.** Dans ce contexte et au regard des données de sécurité disponibles faisant apparaître des risques majorés, notamment cardio-vasculaires, il ne peut être présumé d'un rapport bénéfice/risque favorable de l'hydroxychloroquine quel que soit son contexte d'utilisation. Par conséquent nous ne pouvons pas répondre favorablement à la demande de RTU de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie COVID-19. Cette décision est par ailleurs en phase avec la très grande majorité des recommandations thérapeutiques internationales. Elle pourra être révisée à tout moment, notamment si de nouveaux résultats d'études cliniques venaient modifier le constat fait à ce jour. »

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-publie-sa-décision-sur-la-demande-d-une-RTU-pour-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-Covid-19-Point-d-Information>

- Etats-Unis :

- FDA 24 avril : mise en garde contre l'utilisation de l'HCQ ou de la CQ pour le COVID-19 en dehors du cadre hospitalier ou d'un essai clinique en raison du risque de troubles du rythme cardiaque.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-HCQ-or-CQ-covid-19-outside-hospital-setting-or>

- NIH 20 juin 2020 "Le NIH interrompt son essai clinique sous hydroxychloroquine qui ne fait pas de mal, mais n'apporte aucun bénéfice"

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>

- FDA 15 juin 2020: La FDA révoque l'autorisation d'utilisation d'urgence de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>

- FDA 1er juillet 2020: La FDA met en garde contre l'utilisation d'hydroxychloroquine ou de chloroquine pour COVID-19 en dehors du cadre hospitalier ou d'un essai clinique en raison du risque de problèmes de rythme cardiaque

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

- NIH 9 octobre 2020:

« - Le Groupe d'experts sur les directives de traitement COVID-19 recommande de **ne pas utiliser** la chloroquine ou l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine pour le **traitement** de COVID-19 chez les patients **hospitalisés** (AI).

- Chez les patients **non hospitalisés**, le Groupe recommande de **ne pas utiliser** la chloroquine ou l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine pour le traitement de COVID-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique (AI).

- Le groupe d'experts recommande de **ne pas utiliser** de chloroquine à **forte dose** (600 mg deux fois par jour pendant 10 jours) pour le traitement de COVID-19 (AI). »
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>

- Canada :

- 25 avril 2020 : mise en garde du gouvernement canadien:
<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/72885a-eng.php>
- 1^{er} mai 2020 : Position de l'institut national d'excellence en santé et en services sociaux,
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/CQ_final.pdf
- 19 juin 2020 « Le Groupe de travail spécial sur la pharmacologie clinique de la COVID 19 déconseille l'utilisation de l'hydroxychloroquine pour le traitement de patients atteints de la COVID-19. Ce produit présente un rapport risques-avantages **défavorable**, compte tenu des données probantes négligeables appuyant son efficacité et du risque élevé d'effets indésirables. »
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/mandat/a-propos-agence/organismes-consultatifs-externes/covid-19-groupe-travail-special-pharmacologie-clinique/declaration-hydroxychloroquine.html>

-Australie :

- 6 mai: « Les preuves disponibles (11 essais randomisés, 6300 patients) indiquent que l'HCQ est **potentiellement nocive et n'est pas plus efficace que les soins standard** pour traiter les patients atteints de COVID-19. Nous recommandons donc de ne pas utiliser l'HCQ. »

<https://covid19evidence.net.au/>

- 5 novembre consultation de la Living guidelines de la Task force nationale australienne
 - o « Ne pas utiliser d'hydroxychloroquine pour le traitement de COVID-19. Cette recommandation s'applique aux adultes, aux enfants et aux adolescents, aux femmes enceintes et allaitantes, aux personnes âgées vivant avec une fragilité et aux personnes recevant des soins palliatifs. L'utilisation de l'hydroxychloroquine peut toujours être envisagée dans le cadre d'essais randomisés avec une approbation éthique appropriée, comme les thérapies combinées qui incluent l'hydroxychloroquine. »
 - o Prophylaxie pré-exposition « Non recommandé. Pour les travailleurs de la santé n'ayant pas de COVID-19 actif, n'utilisez pas l'hydroxychloroquine pour la prophylaxie pré-exposition en dehors des essais randomisés avec l'approbation éthique appropriée. »
 - o Prophylaxie post-exposition « Non recommandé. Pour les personnes exposées à des personnes atteintes d'une infection par SARS-CoV-2, n'utilisez pas l'hydroxychloroquine pour la prophylaxie post-exposition en dehors des essais randomisés avec une approbation éthique appropriée. »

<https://app.magicapp.org/#/guideline/4579>

Belgique :

- Sciensano 30 octobre : « sur la base des observations pré-cliniques et des résultats des essais cliniques rapportés, il a été décidé depuis début juin (version 10) de **ne plus recommander l'utilisation off-label de l'HCQ dans le COVID-19 en Belgique**, sauf dans le cadre d'un essai clinique en cours et avec une analyse intermédiaire opportune des risques/bénéfices liés à l'étude »
https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Italie :

- 16 octobre – société italienne de pharmacologie « À la lumière de preuves récentes sur l'absence de bénéfice et des risques potentiels associés avec l'utilisation de la chloroquine/hydroxychloroquine chez les patients atteints de COVID-19, le 26 mai 2020, l'AIFA a suspendu l'autorisation d'utilisation (et remboursement) de ces médicaments pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2, en dehors des essais cliniques, tant à l'hôpital qu'à domicile. »
- https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link_en/2/Scheda_Clorochina-Idrossiclorochina_16_ottobre_inglese.pdf

UK

Non recommandé en dehors du cadre d'un essai clinique.

<https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment>

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-suspends-recruitment-to-covid-19-hydroxychloroquine-trials>

<https://www.nice.org.uk/covid-19#rapid-products>

Europe/EMA :

- 29 mai 2020 : rappel des risques de la CQ et de l'HCQ par l'EMA:
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine>

3) Utilisation durant la grossesse et prescription lors d'une insuffisance rénale

1. Sécurité de l'HCQ durant la grossesse

Selon l'information professionnelle du produit (www.swissmedicinfo.ch), l'HCQ (HCQ) peut être utilisée durant la grossesse dans les indications dans lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable, en l'occurrence dans la malaria et le lupus érythémateux disséminé.

En effet, les données disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'HCQ en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes (Le CRAT). Cette molécule traverse le placenta avec atteinte de concentrations sanguines néonatales (sang du cordon) équivalentes à celles de la mère. Ainsi, l'utilisation chronique de l'HCQ chez la femme enceinte est recommandée par de nombreuses sociétés savantes nationales et internationales dans différentes pathologies (lupus, syndrome des APL...). Si l'HCQ est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse (Petri M et al.).

Dans le lupus, l'arrêt de l'HCQ a même été associé à un risque accru d'exacerbation de la maladie (Andreoli L et al.). Selon une revue systématique et méta-analyse, l'utilisation d'HCQ durant la grossesse chez des patientes avec un lupus érythémateux disséminé n'a pas eu d'impact négatif sur le risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et la prévalence de naissances vivantes (Guillotin V et al). En outre, une étude a mis en évidence un risque fortement diminué de pré-éclampsie lié à la poursuite d'HCQ durant la grossesse (odds ratio 0.106) (Seo MR et al.).

2. HCQ et insuffisance rénale

Selon l'information du fabricant (www.swissmedicinfo.ch), l'HCQ est excrétée dans l'urine sous forme inchangée à hauteur de 87% et sous forme de métabolites à raison de 13%. Le métabolisme a lieu au niveau hépatique (Jallouli M et al). Le volume de distribution après une dose unique de 400 mg est

élevé : 437 litres (Micromedex), traduisant une forte distribution dans les tissus (de Olano J et al.). La demi-vie terminale est longue, de 32 à 50 jours (O'Laughlin JP et al).

Il n'existe que très peu de données sur son utilisation en cas d'insuffisance rénale (O'Laughlin JP et al). Selon la monographie du produit (www.swissmedicinfo.ch), il n'existe pas d'études contrôlées chez les enfants et les insuffisants rénaux. La monographie américaine mentionne des informations contradictoires, d'une part la non nécessité d'ajustement posologique chez les insuffisants rénaux, d'autre part qu'une réduction de dose pourrait être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (Plaquenil. Product label).

Quelques rares données pharmacocinétiques chez les insuffisants rénaux traités pour un lupus ont été publiées :

- Etude incluant 4 patients lupus avec insuffisance rénale, clairance 3 à 71 ml/min/1.73m², concentration moyenne (+/- SD) de l'HCQ, mesurée après au moins 2 mois de traitement = 1370 +/- 705, versus 386 ng/ml sans insuffisance rénale, soit augmentation de 3 fois (Lee JY et al) ;
- Etude incluant respectivement 6 et 1 patients lupus avec insuffisance rénale stade 3 et 4, concentrations de l'HCQ 527 et 805, vs 573 ng/ml sans insuffisance rénale, soit +40% en cas d'insuffisance rénale sévère (15-29 ml/min/1.73m²), mais n=1 (Yeon Lee J et al) ;
- Etude incluant 5 patients lupus avec clairance 15-44 ml/min/1.73 m², dose unique 300 mg. Par rapport aux patients avec clairance supérieure à 60, AUC augmentée de 43%, Concentration au steady state (C_{ss}) C_{ss} de 28% et demi-vie de 57%, mais C_{max} diminuée de 16% (Yokogawa N et al) ;
- Etude incluant 22 patients lupus avec clairance <60 ml/min/1.73 m², dose 400 mg/j, clairance médiane : 52, concentration médiane de HCQ à 1338 ng/ml vs 917 habituellement, soit + 46% (6);
- Etude de cohorte incluant 15 patients lupus avec insuffisance rénale recevant une dose réduite (200 mg/jour au lieu de 400), 60% d'entre eux avaient des concentrations infra-thérapeutiques (Durcan L et al).

Attitude générale concernant l'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale : il est en général nécessaire de traiter les patients à la fonction rénale diminuée par **une dose initiale identique** à celle utilisée pour une personne dont la fonction rénale est normale, car l'insuffisance rénale entraînant une prolongation de la demi-vie, l'état d'équilibre sera atteint plus tardivement si on réduit la dose initiale. **Seules les doses d'entretien suivantes doivent être diminuées.**

En résumé, de rares données suggèrent une augmentation modérée (env. 30%) à importante (3 fois) des concentrations d'HCQ en cas d'insuffisance rénale. Néanmoins, en dose unique, une adaptation posologique ne semble pas nécessaire sur la base de considérations pharmacocinétiques. Une éventuelle baisse de la dose de 30 à 50% peut se discuter au cas par cas, selon le contexte clinique et les éventuels facteurs de risque de toxicité cardiaque notamment. En effet, l'HCQ a été associé à des cas de prolongation de l'intervalle QT, le plus souvent en lien avec des concentrations toxiques (de Olano J et al, O'Laughlin JP et al).

Références :

Littérature CQ et COVID-19

- Abd-Elsalam S, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2020; Oct;103(4):1635-1639. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873.

<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0873>

- Abella BS et al, JAMA Intern Med 2020. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. A Randomized Clinical Trial <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>

- Andreani J, et al. In vitro testing of HCQ and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial Pathogenesis*. doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104228
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401020305155>
- Axfors C et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.20194571v2>
- Bessière F et al, Assessment of QT Intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with HCQ alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787
- Bonow R, Hernandez AF, Turakhia M. HCQ, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. *JAMA Cardiology*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1782
<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765632>
- Boulware DR et al. A randomized trial of HCQ as postexposure prophylaxis for COVID-19. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638?query=featured_home
- Cavalcanti AB, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; Jul 23;NEJMoa2019014.
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2019014?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- Chen J, Liu D, Lui L, et al. A pilot study of HCQ in treatment of patients with common coronavirus disease-19 COVID-19. *Journal of Zhejiang University* 2020; 03-03
<http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- Chen L et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.20136093v1>
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of HCQ in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3.full.pdf>
- Chorin E et al, The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with HCQ/Azithromycin. *Nature Medicine* volume 26, pages808–809(2020) <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0888-2>
- Dubée V et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214940v1>
- Fiolet T et al Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis *Clin Micro Infect* 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
- Gautret P.... Raoult D et al. (2020a) HCQ and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print] https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/HCQ_final_DOI_IJAA.pdf
- Gautret P... Raoult D et al (2020b) Clinical and microbiological effect of a combination of HCQ and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
- Geleris J et al, Observational Study of HCQ in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410?query=featured_home
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2012410/suppl_file/nejmoa2012410_appendix.pdf
- Hernandez Av et al, HCQ or CQ for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>
- Hu YB, Dammer EB, Ren RJ Wang G. The endosomal-lysosomal system: from acidification and cargo sorting to neurodegeneration. *Transl Neurodegener*. 2015 Sep 30;4:18. doi: 10.1186/s40035-015-0041-1. eCollection 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596472/>
- Huang M et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of CQ for the treatment of COVID-19. *Nat'l Sci Rev*. 2020 May 28 : nwa113. doi: 10.1093/nsr/nwa113
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313782/pdf/nwa113.pdf>
- Hulme OJ et al. A Bayesian reanalysis of the effects of HCQ and azithromycin on viral carriage in patients with COVID-19. <https://europepmc.org/article/ppr/ppr138665>
- Lagier JC et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with HCQ/ azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. Jul-Aug 2020;36:101791. doi:

- 10.1016/j.tmaid.2020.101791. Epub 2020 Jun 25. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-8939\(20\)30281-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-8939(20)30281-7)
- Liu J, Cao R, Xu M et al HCQ, a less toxic derivative of CQ, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* (2020) 6:16
<https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0.pdf>
 - Lover AA, Quantifying treatment effects of HCQ and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial. Preprint.
<https://www.dropbox.com/s/3beq1bwdz34eka2/2020.03.22.20040949v1.full.pdf?dl=0>
 - Lyngbakken MN, et al A pragmatic randomized controlled trial reports the efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Research Square* 2020; <https://www.researchsquare.com/article/rs-44055/v1>
 - Magagnoli J et al. Outcomes of HCQ usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Clinical Advances* <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634020300064>
 - Mahevas M et al. No evidence of clinical efficacy of HCQ in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1.full.pdf>
Clinical efficacy of HCQ in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849> (Published 14 May 2020)
 - Maisonnasse P et al. HCQ in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020 Sep;585(7826):584-587. doi: 10.1038/s41586-020-2558-4. Epub 2020 Jul 22.
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2558-4>
 - Mallat J et al. HCQ is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: a retrospective study.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082180v1.full.pdf>
 - Mercurio NJ et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of HCQ with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol.* Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
 - Million M, ... Raoult D et al. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with HCQ and azithromycin, Marseille, France. Abstract: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf
tableau: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Table_final_website_IHU_09_04_2020.pdf
article v2 du 20 avril : <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/MS.pdf>
article acceptée mis en ligne le 5 mai :
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893920302179?token=F337B912BDD1A549D76409677ADC6FDAE25201330E8BA4B817B946F50944F500A52C1545BC5CB6EA760C4C7167ACDF14>
 - Mitja et al, Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020 Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009.
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589>
 - Molina JM, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of HCQ and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect.* 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print]
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0399077X20300858?token=6476C65732064BF664DE7F48893F57C91A0EB3DAF7D6297889D191243CB1EF6E204C6E7DBCC3A43FE2193F7AE7C83504>
 - Pan H, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
 - Popert AJ. CQ: a review. *Rheumatol Rehabil.* 1976 Aug;15(3):235-8.
 - Recovery: Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926>
 - Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, Gras G, Lebon P, Ng LFP, de Lamballerie X, Le Grand R. Paradoxical Effect of CQ Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses.* 2018 May 17;10(5).
 - Rosenberg ES et al. Association of treatment with HCQ or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630

- Self WH et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online November 9, 2020. doi:10.1001/jama.2020.22240
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2772922>
- Tang W et al. HCQ in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *BMJ* 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849> (Published 14 May 2020)
<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
- Sarayani A et al. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without CQ or HCQ. Research in Social and Administrative Pharmacy.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741120303910>
- Silva Borba MG et al, Effect of High vs Low Doses of CQ disphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. A randomized clinical trial.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
- Skipper CP et al. Annals of Internal Medicine 2020Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. A randomized trial.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384270/pdf/aim-olf-M204207.pdf>
- Ulrich et al. Open Forum Infect Dis Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. doi : 10.1093/ofid/ofaa446
<https://academic.oup.com/ofid/article/7/10/ofaa446/5910201>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. CQ is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005 Aug 22;2:69.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and CQ effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408/pdf/41422_2020_Article_282.pdf
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of HCQ for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>
- Yu B et al. HCQ application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1.full.pdf>

HCQ et grossesse:

- Le CRAT. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Available from: www.lecrat.org.
- Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Oct 8.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-85.
- Guillotin V, Bouhet A, Barnette T, Richez C, Truchetet ME, Seneschal J, et al. HCQ for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018 Dec;85(6):663-8.
- Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, et al. HCQ treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus*. 2019 May;28(6):722-30.

HCQ et insuffisance rénale:

- Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaitre O, Frances C, Le Guern V, et al. Determinants of HCQ blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(8):2176-84.
- Micromedex [database on the Internet].
- de Olano J, Howland MA, Su MK, Hoffman RS, Biary R. Toxicokinetics of HCQ following a massive overdose. *Am J Emerg Med*. 2019 Dec;37(12):2264 e5- e8.
- O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to HCQ. *Case Rep Cardiol*. 2016;2016:4626279.

- Plaquenil. Product label. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf.

- Lee JY, Luc S, Greenblatt DJ, Kalish R, McAlindon TE. Factors associated with blood HCQ level in lupus patients: renal function could be important. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):541-2.

- Yeon Lee J, Lee J, Ki Kwok S, Hyeon Ju J, Su Park K, Park SH. Factors Related to Blood HCQ Concentration in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):536-42.

- Yokogawa N, Hashiguchi M, Nagai Y, Shimada K, Sugii S, Oshima M, et al., editors. Pharmacokinetics of HCQ in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Renal Impairment. 2019 ACR/ARP Annual Meeting; 2019: *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).

- Durcan L, Clarke WA, Magder LS, Petri M. HCQ Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2092-7.

- Société suisse de Pharmacologie clinique et de Toxicologie. Bases de la thérapeutique médicamenteuse 2005.