

1 mai 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine

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

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

978-2-550-86371-7 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine. Québec, Qc : INESSS; 2020. 56p.

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

COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du [ministère de la Santé et des Services sociaux] dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

NOTE : Dans cette mise à jour, plusieurs nouvelles sections (en bleu) ont été ajoutées.

POSITION DE L'INESSS

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

PROPHYLAXIE

- L'incertitude entourant la plausibilité biologique ainsi que l'efficacité et l'innocuité de la chloroquine et l'hydroxychloroquine en prévention de l'infection par le SRAS-Cov2 ne permettent pas de recommander leur usage en prophylaxie en dehors d'un protocole de recherche.

*L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur **une** étude observationnelle, ne permet pas d'apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en prophylaxie pré ou post-exposition au SARS-CoV 2. [Niveau de preuve scientifique insuffisant]. Des essais cliniques au Canada et à l'international sont en cours de réalisation; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules en prévention de l'infection par le SRAS-Cov2 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.*

TRAITEMENT

COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

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

Il n'y a actuellement aucune donnée scientifique dans la littérature qui permet d'apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine sur l'évolution clinique ou

le pronostic chez les patients COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique insuffisant].

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

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

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) et trois études observationnelles dont les résultats sont incohérents, ne permet pas de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur l'état de santé ou le pronostic des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique: insuffisant].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études observationnelles, ne permet pas de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine, en association à l'azithromycine, amène des bénéfices dans l'évolution clinique et le pronostic de la COVID-19 chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique insuffisant].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle, ne permet pas de déterminer si l'usage de la chloroquine amène des bénéfices dans l'évolution clinique et le pronostic de la COVID-19 chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : insuffisant].

D'autres essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules, en combinaison ou non avec l'azithromycine, dans l'évolution clinique ou le pronostic de la COVID-19 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il a été demandé à l'INESSS d'évaluer la place de la chloroquine et l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19 et d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Est-ce que la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont efficaces et sécuritaires pour un usage en prévention de la COVID-19?

Est-ce que la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation?

Est-ce que la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences règlementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage de chloroquine et l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide non systématique

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirées de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : Mots clés utilisés : chloroquine, hydroxychloroquine, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments. Pour la physiopathologie de la COVID-19 et les mécanismes d'action de la chloroquine et l'hydroxychloroquine, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *clinical characteristics*, *clinical feature*, *immune dysregulation*, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2 OU chloroquine, hydroxychloroquine, *antiviral effect*, *anti-inflammatory effect*, *immunomodulatory effect*.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour **29 avril 2020**) : MEDLINE, EMBASE, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour **27 avril 2020**) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), Uptodate, Vigilance. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé ainsi que la base de données des médicaments Micromedex¹, Mothertobaby², CRAT³, InfantRiskCenter⁴, des

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

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

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

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

ouvrages et ressources de référence en grossesse et allaitement [Ferreira *et al.*, 2013; Briggs *et al.*, 2009], LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service⁵) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. La monographie de Plaquenil^{MC} ainsi que celle du médicament générique disponible commercialement au Canada à base de chloroquine ont également été consultées.

Sélection des publications :

La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1. Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire a été mis à contribution et un professionnel scientifique a validé la pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les documents portant sur la physiopathologie de la COVID-19, les revues systématiques et narratives publiées en 2020 ont été retenues. Pour ceux portant sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine, les revues narratives publiées après 2014 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension.

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

L'extraction des caractéristiques et des résultats tirées des études cliniques publiées a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe A, tableaux A-1 et A-2 respectivement). L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été réalisée par un seul professionnel scientifique. L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique et validées par un deuxième. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé⁶, modéré⁷, faible⁸ et insuffisant⁹. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau est présenté au tableau A-3 de l'annexe A. Pour l'état des connaissances scientifiques, une

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

⁶ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁷ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

⁸ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁹ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

synthèse descriptive par étude clinique a été réalisée alors qu'une synthèse narrative a été effectuée pour la physiopathologie de la COVID-19, ainsi que les propriétés antivirales et immunomodulatrices de la chloroquine et l'hydroxychloroquine.

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

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SARS-CoV 2
Intervention	Chloroquine, hydroxychloroquine seule ou en association avec azithromycine +/- soins standards, autre médicament
Comparateur	Placebo, soins standards, autres médicaments
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie <u>Traitement</u> Amélioration ou résolution des symptômes et signes cliniques, besoin en oxygénation/ventilation, délai entre le moment de l'apparition des symptômes et admission à l'hôpital/soins intensifs, hospitalisation, sortie de l'hôpital, mortalité, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Rapport de cas ; série de cas < 20 à moins d'une étude conduite en Amérique du Nord ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SARS-CoV 2 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé)
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'association lopinavir/ritonavir Modalités d'usage de l'association lopinavir/ritonavir
Contexte de soins	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais, italien, espagnol

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe, tableau A-4). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

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

- 17 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues
- 2 immunologues
- 3 urgentologues (2 actifs)
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars dernier, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un sondage, sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Ils ont aussi été invités à se prononcer sur la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un comité d'experts multicentrique regroupant minimalement des expertises en microbiologie-infectiologie, soins critiques et pharmacie pour les prises de décision au cas par cas conditionnellement au recueil d'information pour mieux documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec. Le **15 avril** dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur la chloroquine ou l'hydroxychloroquine publiées depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données tirées de 6 publications influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules.

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

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée par le Bureau – Méthodologie et éthique et la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Présentation de la maladie

- La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire.
- Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN qui se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020]. Cette enzyme se trouve notamment à la surface des cellules épithéliales qui tapissent le tractus respiratoire, le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Une multiplication virale importante provoque généralement une mort des cellules infectées. Les dommages entraînent une mobilisation des cellules immunitaires locales et une production de chimiokines et de cytokines proinflammatoires qui permettent à leur tour le recrutement massif d'autres cellules pour contenir l'infection.
- La maladie se manifeste le plus souvent par une toux sèche et de la fièvre, des symptômes pouvant s'apparenter à ceux d'un rhume ou d'une grippe; certains patients développent une dyspnée. L'expérience clinique montre qu'elle peut être accompagnée d'une lymphopénie, qui semble directement influencer le pronostic [Liu *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020]. Une pneumonie interstitielle, caractérisée par des opacités en verre dépoli généralement périphériques et bilatérales à l'imagerie pulmonaire [Yang *et al.*, 2020] survient dans les formes plus sévères de la maladie. Les données actuellement disponibles indiquent que les formes sévères et critiques de COVID-19 pourraient être causées par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Liu *et al.*, 2020; Thompson *et al.*, 2017]. Sur le plan biologique, celui-ci se traduit notamment par ratio neutrophile-lymphocyte sanguin plus élevé et une expression accrue des cytokines pro-inflammatoires [Qin *et al.*, 2020]. Ce syndrome est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée. Les dommages alvéolaires alors provoqués peuvent précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA); l'auto-entretien de cette cascade inflammatoire peut

mener à un choc cytokinique et à un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) conduisant au décès [Diao *et al.*, 2020; Fu *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020].

2.1.2. Plausibilité biologique et données pré-cliniques

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des alcaloïdes appartenant au groupe des quinoléines. Ces deux molécules sont indiquées pour le traitement de suppression et le traitement des crises aiguës de certaines formes intra-érythrocytaires de paludisme [Teva Canada Limited, 1996]. L'hydroxychloroquine est également indiquée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux [Sanofi-aventis Canada Inc, 2019]. Les mécanismes par lesquels elles exercent leur action immunomodulatrice dans ces indications demeurent méconnus.
- Les données issues d'études conduites *in vitro* et *in vivo* tendent à démontrer que, de par leur nature alcaline, la chloroquine et l'hydroxychloroquine interféreraient avec les échanges ioniques et le pH de la membrane plasmique et des compartiments membranaires intracellulaires du système endosomal-lysosomal, lequel joue notamment un rôle dans la maturation et le recyclage des composantes cellulaires et membranaires, la présentation antigénique (nécessaire au développement de la réponse immune adaptative et la mémoire immunologique), la destruction des pathogènes ainsi que l'autophagie [Plantone et Koudriavtseva, 2018].
- La chloroquine a démontré à plusieurs reprises sa capacité à réduire la réplication de diverses souches de coronavirus par le passé, y compris celles responsables de l'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) des années 2002 et 2003 [de Wilde *et al.*, 2014; Yan *et al.*, 2013; Barnard *et al.*, 2006; Biot *et al.*, 2006; Vincent *et al.*, 2005; Keyaerts *et al.*, 2004]. Selon les auteurs, elle exercerait ses effets antiviraux en inhibant les étapes dépendantes du pH de la réplication de plusieurs virus, y compris des coronavirus. Des études *in vitro* réalisées sur les souches de coronavirus responsables de la COVID-19 viennent appuyer l'intérêt antiviral potentiel de la chloroquine [Wang *et al.*, 2020] et de l'hydroxychloroquine [Yao *et al.*, 2020]. Les résultats d'un essai *in vitro* récent ont révélé un effet synergique de l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine sur la réduction de la réplication du virus SARS-CoV-2 et ce, à des concentrations compatibles avec celles pouvant être obtenues au niveau pulmonaire chez l'humain [Andreania *et al.*, 2020].
- Le stade de la maladie auquel un traitement devrait être donné demeure une question cruciale [Gonçalves *et al.*, 2020]. Lorsque le virus n'est encore présent qu'au niveau des voies respiratoires supérieures (nez, gorge), les mécanismes de défense locale et le système immunitaire sont généralement en mesure de contenir l'infection. D'ailleurs, plus de 80% des patients sont capables de guérir sans traitement à ce stade [Gouvernement du Québec, 2020]. Si les particules virales atteignent les voies respiratoires inférieures, une réponse locale déclenche la

libération de cytokines, molécules responsables de réguler et coordonner la réponse immunitaire. Celles-ci stimulent le recrutement d'autres cellules immunitaires pour contenir les particules virales qui se multiplient jusqu'à ce que l'immunité adaptative s'orchestre pour éliminer les cellules infectées. Le syndrome de libération des cytokines est une réaction aberrante du système immunitaire dans lequel ces mécanismes de régulation sont mal contrôlés [Shimabukuro-Vornhagen *et al.*, 2018]. Le recrutement de cellules immunitaires suractivées qu'il entraîne provoque des dommages alvéolaires qui peuvent précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë, et même à un syndrome de défaillance multiviscérale menant généralement au décès. Malgré une plausibilité biologique des effets antiviraux et immunomodulateurs de l'hydroxychloroquine et quelques données cliniques préliminaires, l'état actuel des connaissances dans les infections à coronavirus (SRAS, MERS, SRAS-Cov2) ne permet ni d'infirmer ni d'affirmer des rôles de cette nature. C'est pourquoi l'intégration de patients dans des essais cliniques évaluant cette molécule devrait être priorisée.

2.1.3. Données cliniques sur l'efficacité

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, [une étude a été publiée depuis la dernière mise à jour](#) dont l'objectif était d'apprécier les effets de l'hydroxychloroquine seule ou en combinaison avec l'azithromycine, sur la négativation du RT-PCR sans démontrer d'effet sur l'amélioration ou la résolution des symptômes et signes radiologiques, l'évolution clinique ou le pronostic. Les résultats de cette étude n'ont pas été décrits ci-dessous [Gautret *et al.*, 2020b].

Depuis le début de la pandémie quelques études cliniques ont été publiées sur l'hydroxychloroquine et la chloroquine, mais peu avaient comme critère d'évaluation principal des issues cliniques ayant de la valeur pour le patient et la pratique du clinicien; l'emphase est plutôt sur des réponses virologiques, des marqueurs inflammatoires et des symptômes et signes radiologiques. Ces études sont décrites ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit la prophylaxie pré/post-exposition, ou le traitement de patient dont l'état de santé requiert ou non une hospitalisation. Compte tenu de la disponibilité de devis mieux adaptés avec une qualité méthodologique jugée plus acceptable ni les séries de cas < 20 ni les rapports de cas sont décrits.

2.1.3.1. Hydroxychloroquine ou chloroquine en prophylaxie

Description des études retenues pour l'efficacité

[En date du 29 avril 2020, une seule étude a été publiée sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de l'hydroxychloroquine en prophylaxie post-exposition au SRAS-CoV 2, mais aucune en pré-exposition ou sur la chloroquine.](#)

[Lee et coll. ont publié les résultats d'une étude observationnelle non comparative réalisée en Corée du Sud dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée le 17 avril 2020 \[Lee *et al.*, 2020\]. L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'hydroxychloroquine en prophylaxie post-exposition chez des patients et](#)

auxiliaires de vie dont les résultats aux tests PCR étaient négatifs au début de l'étude. Les 211 participants (189 patients et 22 auxiliaires de vie) ont reçu de l'hydroxychloroquine à raison d'une dose quotidienne de 400 mg pendant les 14 jours de quarantaine. Les paramètres évalués étaient les résultats des tests PCR réalisés après les 14 jours de quarantaine et l'innocuité associée à l'hydroxychloroquine. Cette étude ne présente toutefois aucun groupe contrôle et il est donc difficile d'attribuer l'effet observé à l'hydroxychloroquine. L'absence de suivi après les 14 jours de quarantaine représente une autre limite qui ne permet pas de savoir si les participants ont développé des symptômes après cette période. Des résultats issus d'essais cliniques à répartition aléatoire permettraient de réduire l'incertitude entourant les résultats de cette étude et d'évaluer l'efficacité de l'hydroxychloroquine en prophylaxie post-exposition.

Résultats sur la présence d'ARN viral dans les échantillons prélevés

Lee et coll. rapporte que 100 % des participants à l'étude ayant reçu l'hydroxychloroquine ont été testés négatifs par PCR un ou deux jours avant la fin des deux semaines de quarantaine avant que l'hydroxychloroquine ne soit arrêtée et la quarantaine progressivement levée à la suite de la confirmation des résultats. Par contre, il est souligné que 92 membres du personnel qui ont aussi été exposés à une personne infectée par la COVID-19 et qui n'ont pas reçu l'hydroxychloroquine étaient également négatifs à la fin des 14 jours de quarantaine.

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle, ne permet pas d'apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en prophylaxie pré ou post-exposition au SARS-CoV 2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.3.2. Hydroxychloroquine ou chloroquine chez patients non hospitalisés

En date du [29 avril 2020](#), aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine en communauté pour des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.3.3. Hydroxychloroquine chez patients hospitalisés

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 29 avril 2020, trois ECRA et trois études observationnelles avec des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans lesquelles l'hydroxychloroquine (HCQ) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriées, dont quatre depuis la dernière mise à jour [Barbosa *et al.*, 2020; Chen, 2020a; Chen, 2020b; Magagnoli *et al.*, 2020; Mahevas *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020]. Un sommaire des caractéristiques de chacune est présenté dans le tableau A-1 de l'annexe. En bref, sur les six publications, quatre sont des prépublications sans révision par les pairs. Les trois ECRA (un seul à l'insu) ont été conduit en Chine alors qu'une étude observationnelle a été réalisée en France et deux aux États-Unis. Toutes incluaient des sujets adultes hospitalisés avec un diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2. Les posologies et durée de traitement sont variables entre les études (400 mg à 1 200 mg par jour x 5 à 14 jours) et les auteurs précisent peu les soins standards reçus; certains inclus des antiviraux, des antibiotiques et des corticostéroïdes. Les analyses tiennent rarement compte des soins standards reçus en plus de l'intervention étudiée. Les paramètres cliniques d'intérêt sont aussi variables entre les publications. Les changements dans l'état clinique sont des paramètres analysés dans les six publications, mais les symptômes et signes mesurés varient (fièvre, toux, imagerie pulmonaire, besoin en oxygène, syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)). Le transfert aux soins intensifs (SI) ou la mortalité ainsi que les effets indésirables étaient parfois des issus secondaire d'intérêt. Outre les limites et biais associés au devis, il a été observé que certaines publications présentent des déséquilibres dans certaines caractéristiques de base des patients, y compris les comorbidités, les soins standards reçus ainsi que la symptomatologie qui pourraient avoir influencer les résultats rapportés. Les tests statistiques utilisés par les auteurs n'ont pas toujours permis de prendre en compte ces facteurs confondants dans les analyses.

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

Les paramètres d'intérêts portant sur l'amélioration ou la résolution des symptômes et des signes radiologiques varient selon les études répertoriées. Le tableau 3 est un sommaire des résultats par paramètre clinique d'intérêt.

L'essai pilote conduit par Chen J et coll. n'a pas permis de démontrer une différence statistiquement significative entre le groupe qui a reçu l'hydroxychloroquine en plus des soins standards comparativement au groupe qui n'a reçu que les soins standards. Les paramètres d'intérêts étaient le délai médian écoulé entre l'admission hospitalière et la négativation du test et le délai de normalisation de la température corporelle suivant l'hospitalisation [Chen, 2020a]. 86,7 % des patients du groupe qui a reçu l'hydroxychloroquine (N = 13) étaient négatifs au jour 7 contre 93,3 % du groupe contrôle (N = 14 ; valeur de p > 0,05). Le délai médian nécessaire à la normalisation de la température corporelle des patients des deux groupes était de 1 jour. Une détérioration pulmonaire a été observée à la tomodensitométrie dans 5 cas (33,3%) du groupe

hydroxychloroquine et 7 cas (46,7%) du groupe de contrôle, et tous les patients ont montré une amélioration lors de l'examen de suivi.

Dans l'ECRA de Chen Z et coll. des résultats sur le délai de résolution de la fièvre, celui de la résolution de la toux et l'amélioration radiologique sont présentés. Les auteurs rapportent que le délai de résolution de la fièvre, mesurée objectivement, était de 2,2 jours dans le groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine contre 3,2 jours dans le groupe contrôle ($p = 0,0008$). Le délai de disparition de la toux, mesurée subjectivement, était de 2 jours dans le groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine contre 3,1 jours dans le groupe contrôle ($p = 0,0016$). Bien que statistiquement significatives, l'analyse de ces différences n'a porté que sur la proportion de patients présentant ces deux symptômes (37 à 39 des 62 patients). La signification clinique de ces bénéfices est incertaine. Après 6 jours de traitement, 80,6 % des patients (25/31) ayant reçu l'hydroxychloroquine ont eu une amélioration radiologique, appréciée de façon subjective, contre 54,8 % (17/31) des patients du groupe contrôle. Une proportion de 61,3 % des patients (19/31) ayant reçu l'hydroxychloroquine ont eu une réduction de plus de 50 % des opacités à l'imagerie pulmonaire contre 16,1 % (6/31) de ceux ayant reçu les soins standards. Par ailleurs, une exacerbation a été observée chez 2 patients ayant reçu l'hydroxychloroquine (6,5%) et chez 9 des patients du groupe contrôle (29,0 %). Une proportion semblable de patients entre les deux groupes n'a pas connu de variation à l'imagerie pulmonaire (12,9 % dans le groupe hydroxychloroquine et 16,1 % dans le groupe contrôle). Par ailleurs, il n'était pas clair si l'évaluation de l'imagerie était réalisée en aveugle ou non.

Compte tenu des résultats encourageant de l'analyse intérimaire post-hoc sur l'atténuation des symptômes, Tang W et coll. ont pris la décision de cesser l'ECRA et de rendre public les résultats [Tang *et al.*, 2020]. Après 28 jours, 59,9% des patients ayant reçu l'hydroxychloroquine (+/- antiviraux) présentaient un soulagement des symptômes contre 66,6% dans le groupe ayant reçu les soins standards (+/- antiviraux), une différence non statistiquement significative. Le délai médian pour obtenir un soulagement des symptômes était de 19 jours dans le groupe hydroxychloroquine, contre 21 jours dans le groupe comparateur. L'ajout d'hydroxychloroquine aux soins standards apparaît toutefois plus efficace que les soins standards pour le soulagement des symptômes (Rapport des risques instantanés (RRI) : 8,83 ; [IC 95% : 1,09 – 71,3]) dans une analyse post-hoc faisant suite au retrait des patients ayant reçu des antiviraux durant l'étude (N=14 par groupe). Il est toutefois important de noter que la grande majorité des patients inclus dans l'étude ont reçu des antiviraux et que cette analyse post-hoc ne compte que 14 patients dans chaque groupe. Par ailleurs, le fait que l'étude n'ait pas été planifiée pour une telle analyse, l'absence de correction pour les facteurs confondants et la très faible taille de l'échantillon introduisent plusieurs biais potentiels qui ne permettent pas d'attribuer avec certitude l'effet observé à l'hydroxychloroquine.

Tableau 3. Sommaire récapitulatif des résultats sur les symptômes et signes des suites de l'usage de l'hydroxychloroquine

	Normalisation de la fièvre (médiane en jr)			Disparition de la toux (médiane en jr)			Détérioration/Amélioration radiologique n/N(%)			Diminution >50% opacité pulmonaire n/N(%)		
	HCQ	SSTD	p	HCQ	SSTD	p	HCQ	SSTD	p	HCQ	SSTD	p
Chen J 2020	1	1	-	-	-	-	Détérioration 5/15 (33,3%)	Détérioration 7/15 (46,7%)	n.d.	-	-	-
Chen Z 2020	2,2	3,2	0.0008	2	3.1	0.0016	Amélioration 25/31 (80,6%)	Amélioration 17/31 (54,8%)	n.d.	19/31 (61,3%)	3/31 (16,1%)	n.d.

HCQ : hydroxychloroquine; n.d. : non disponible; SSTD : soins standards

Résultats sur l'évolution clinique et le pronostic

Les paramètres d'intérêts portant sur l'amélioration ou la résolution des symptômes et des signes radiologiques varient selon les études répertoriées.

Dans l'ECRA de Chen Z et coll. il est rapporté qu'aucun des patients ayant reçu l'hydroxychloroquine n'a développé une forme grave de la maladie contre 4 dans le groupe contrôle. Malgré une tendance favorable, le faible nombre d'événements et le manque de données concernant la comparabilité des groupes fait en sorte qu'il serait hasardeux de conclure formellement quant à la capacité de l'hydroxychloroquine à prévenir les complications de la maladie.

Dans l'ECRA réalisé par Tang et coll. il a été observé que l'état de santé d'un des patients ayant reçu l'hydroxychloroquine s'est détérioré et qu'un autre a présenté une infection des voies respiratoires supérieures qui n'a toutefois pas évolué en pneumonie d'après les résultats d'imagerie issus d'un suivi prolongé.

Dans une étude de cohorte rétrospective, Barbosa et coll. ont observé que les patients du groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine avaient eu des besoins supérieurs en support ventilatoire que le groupe contrôle, une différence statistiquement significative ($+0.63 \pm 0.79$ vs $+0.16 \pm 0.64$ $p = 0,013$). Les auteurs ont aussi rapporté que le taux de mortalité avaient été plus élevé dans le groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine que le groupe contrôle bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (12,9 % contre 3,1 %, $p = 0,196$) [Barbosa *et al.*, 2020].

Les résultats de l'étude observationnelle réalisée dans 4 hôpitaux en France montrent qu'après 7 jours, le taux d'admission en soins intensifs ou de décès des patients ayant reçu l'hydroxychloroquine (N=84) était de 20,5% contre 22,1% chez les patients qui ont uniquement reçu les soins standards (N=97), une différence non statistiquement significative (RR: 0,93, [IC 95%: 0,48 – 1,81]). Le taux de mortalité des patients ayant reçu l'hydroxychloroquine était de 2,8% après 7 jours contre 4,6% chez les patients qui ont uniquement reçu les soins standards, une différence non statistiquement significative et un large intervalle de confiance (RR: 0,61, [IC 95%: 0,13 – 2,90]). Enfin, les auteurs ont observé qu'après 7 jours, 27,7 % des patients ayant reçu l'hydroxychloroquine ont subi un

syndrome de détresse respiratoire aigüe contre 24,1% chez les patients qui ont uniquement reçu les soins standards, une différence encore une fois non statistiquement significative et un large intervalle de confiance (RR: 1,15, [IC 95%: 0,66 – 2,01]). Les résultats de cette étude ne montrent pas d'amélioration statistiquement significative chez les patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine, comparativement aux patients qui ont uniquement reçu des soins standards, en ce qui a trait à l'admission en soins intensifs, à la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe ou d'un décès après 7 jours d'hospitalisation [Mahevas *et al.*, 2020].

Enfin les résultats de l'étude rétrospective réalisée à partir des données issues de tous les centres médicaux faisant partie de la "United States Veterans Health Administration" révèlent que la proportion de patients décédés était de 27.8% dans le groupe hydroxychloroquine (27/97) contre 22.1% dans le groupe hydroxychloroquine/azithromycine (25/113) et 11.4% dans le groupe contrôle (18/158), une différence statistiquement significative en défaveur de l'hydroxychloroquine ($p = 0,003$). Suite à une analyse de régression leur permettant de corriger les aléas de sous-distribution, les auteurs ont rapportés que comparativement au groupe contrôle, les patients du groupe hydroxychloroquine avaient un risque de décès plus important que le groupe contrôle (RRI : 2,61; [IC 95 % : 1,10 à 6,17]; valeur de $p = 0,003$). En ce qui concerne le besoin de ventilation mécanique, les auteurs ont observé que 13.3% (12/97) des patients du groupe hydroxychloroquine en ont eu recours comparativement à 14.1% (25/158) du groupe contrôle, une différence non statistiquement significative. À la suite de l'analyse de régression, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le risque de recourir à la ventilation dans le groupe hydroxychloroquine (RRI : 1,43; [IC 95 % : 0,53 à 3,79]; valeur de $p = 0,48$) comparativement au groupe contrôle. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le risque de décès après ventilation dans le groupes hydroxychloroquine (RRI : 4,08; [IC 95 % : 0,77 à 21,70]; valeur de $p = 0,10$) comparativement au groupe contrôle [Magagnoli *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de l'hydroxychloroquine chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances, basé sur 2 ECRA et un essai pilote, montre que l'usage de l'hydroxychloroquine pourrait amener certains bénéfices comparativement aux soins standard quant à la résolution des symptômes et l'amélioration de signes radiologiques de la COVID-19 chez des patients dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Les limites méthodologiques, couplées au manque d'information sur ce que comprennent les soins standards, font en sorte qu'il est difficile d'attribuer, avec un fort niveau de confiance, que les résultats observés sont l'effet de l'hydroxychloroquine. Par ailleurs, comme les essais ont été fait en Chine sur des populations qui ne semblent pas au même stade de la maladie, la généralisabilité et la transférabilité des résultats aux patients québécois au stade sévère ou critique est difficile à apprécier.

Niveau de preuve scientifique : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et trois études observationnelles dont les résultats sont incohérents, ne permet pas de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, amène des

bénéfices ou une détérioration de l'état de santé, ou du pronostic des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.3.4. Hydroxychloroquine, en association avec l'azithromycine, chez patients hospitalisés

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du **29 avril 2020**, deux études observationnelles françaises avec des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans lesquelles l'hydroxychloroquine (HCQ) a été utilisée en combinaison à l'azithromycine pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriées **dont une publiée depuis la dernière mise à jour** [Gautret et al., 2020a; Million, 2020]. Un sommaire des caractéristiques de celles-ci est présenté dans le tableau ci-dessous alors que les détails de chacune sont disponibles au tableau A-1 de l'annexe A. En bref, les deux études observationnelles sans comparateur ont été réalisées en France par le même groupe en appliquant le même protocole. Elles incluaient des sujets adultes hospitalisés avec un diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2 (80 sujets et 1 061 sujets respectivement). La posologie utilisée pour l'HCQ est de 200 mg TID ce qui correspond à 600 mg par jour pendant 10 jours. Les auteurs précisent peu les soins standards reçus mais il est mentionné que certains sujets ont reçu de la ceftriaxone (ou de l'ertapénème) lorsque le National Early Warning Score était égal ou supérieur à 5. Les paramètres cliniques d'intérêt sont variables entre les publications. La négativation du RT-PCR et le portage sont des issues d'intérêt primaires alors que le transfert aux soins intensifs (SI) ou la mortalité, les effets indésirables et la durée d'hospitalisation sont des issues secondaires. Outre les limites et biais associés au devis et à l'absence de groupe comparateur, il y a des déséquilibres dans certaines caractéristiques de base des patients, y compris les comorbidités, les soins standards reçus, ainsi que la symptomatologie qui pourraient avoir influencé les résultats rapportés. Les tests statistiques utilisés par les auteurs n'ont pas toujours permis de prendre en compte ces facteurs confondants dans les analyses.

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

En date du **29 avril 2020**, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les effets de l'association hydroxychloroquine/azithromycine sur l'amélioration/résolution des symptômes et signes chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Résultats sur l'évolution clinique et le pronostic

Dans la deuxième étude observationnelle sans groupe contrôle de Gautret et coll. une proportion de 81,3 % (65/80) des patients qui avaient reçu l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine ont eu une issue favorable et obtenu leur congé de l'hôpital. La durée moyenne de leur hospitalisation était de 4,1 jours. 15 % ont nécessité une oxygénothérapie. Trois patients ont été transférés aux soins intensifs; deux d'entre eux ont

pu retourner à l'unité d'infectiologie mais un patient de 74 ans était toujours aux soins intensifs au moment de la rédaction de la publication. Un patient de 86 ans est décédé à l'unité d'infectiologie [Gautret *et al.*, 2020a]. Les résultats de la poursuite de l'étude observationnelle publiés le 20 avril 2020 révèlent qu'après 10 jours de traitement, 91,7 % des patients (973/1061) avaient une évolution clinique favorable alors que 46 patients (4,3 %) présentaient une détérioration de leur état. Parmi ces derniers, 31 (2,9 %) ont nécessité une prolongation de leur hospitalisation, 10 (0,9 %) ont été admis aux soins intensifs et 8 (0,75 %) sont décédés. Parmi les patients qui étaient encore hospitalisés à la fin du traitement, 33 étaient rétablis au moment de la dernière publication. Les auteurs soulignent que cela porte le taux de guérison à 98,7 % jusqu'ici [Million, 2020].

Les résultats du groupe hydroxychloroquine/azithromycine de l'étude de Magagnoli *et coll.* sur les paramètres ciblés ont été décrits plus en détails dans la section correspondante de la sous-section hydroxychloroquine [Magagnoli *et al.*, 2020]. En bref, l'étude n'a observé aucune différence statistiquement significative sur le risque de décès après ventilation dans le groupe hydroxychloroquine/azithromycine comparativement au groupe contrôle (RRI : 1,20; [IC 95 % : 0,25 à 5,77]; valeur de $p = 0,82$), [Magagnoli *et al.*, 2020]. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le risque de recourir à la ventilation dans le groupe hydroxychloroquine/azithromycine comparativement au groupe contrôle (RRI : 0,43; [IC 95 % : 0,16 à 1,12]; valeur de $p = 0,09$).

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de l'hydroxychloroquine combiné à l'azithromycine chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine sur l'amélioration/résolution des symptômes et des signes radiologiques de la COVID-19 chez les patients dont l'état requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études observationnelles, ne permet pas de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine, en association à l'azithromycine, amène des bénéfices dans l'évolution clinique ou le pronostic de la COVID-19 chez des patients dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.3.5. Chloroquine chez les patients hospitalisés

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 29 avril 2020, trois études conduites chez des patients COVID-19 hospitalisés dont la chloroquine a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriées depuis la dernière mise à jour [Huang *et al.*, 2020; Feng *et al.*, 2020; Borba *et al.*, 2020]. Un sommaire des caractéristiques de chacune est présenté dans le tableau ci-dessous alors que les détails de chacune sont disponibles au tableau A-1 de l'annexe. En bref, sur les trois publications une prépublication n'a pas été révisée par les

pairs. L'ECRA comparant la chloroquine au lopinavir/ritonavir a été conduit en Chine alors que celui comparant deux doses de chloroquine a été réalisé au Brésil (22 et 81 sujets respectivement). L'étude observationnelle où un seul des neuf centres a utilisé la chloroquine a été réalisée en Chine (25 sujets avec la chloroquine contre 167 sujets soins standards). Toutes incluaient des sujets adultes hospitalisés pour une infection au SARS-CoV 2. Les posologies et durée de traitement sont variables entre les études et les auteurs précisent peu les soins standards reçus. Les analyses tiennent rarement compte des soins standards reçus en plus de l'intervention étudiée. Les paramètres cliniques d'intérêt sont aussi variables entre les publications; négativation du RT-PCR, marqueurs inflammatoires, changements dans l'état clinique (développement /résolution pneumonie), durée hospitalisation, mortalité et effets indésirables. Outre les limites et biais associés au devis, il a été observé que certaines publications présentent des déséquilibres dans certaines caractéristiques de base des patients, y compris les comorbidités, les soins standards reçus ainsi que la symptomatologie qui pourraient avoir influencé les résultats rapportés. Les tests statistiques utilisés par les auteurs n'ont pas toujours permis de prendre en compte ces facteurs confondants dans les analyses.

Résultats sur l'amélioration ou la résolution des symptômes et signes de la COVID-19

Les résultats de l'ECRA réalisé en Chine destiné à évaluer l'efficacité de la chloroquine par rapport à celle de l'association lopinavir/ritonavir chez 22 patients COVID-19 hospitalisés ont été publiés le 1er avril 2020 [Huang *et al.*, 2020]. L'analyse des résultats montre que la proportion de patients présentant une amélioration à l'imagerie était supérieure dans le groupe chloroquine, comparativement au groupe lopinavir/ritonavir. Au jour 14, les résultats montraient en effet que le groupe ayant reçu la chloroquine avait une plus grande probabilité d'avoir une amélioration à l'imagerie pulmonaire que le groupe ayant reçu les antiviraux (RR 1,33 [IC95 %1,00 à 2,00]).

Résultats sur l'évolution clinique et le pronostic

Les résultats de l'ECRA de Huang et coll. montrent que le groupe qui a été traité avec de la chloroquine avait un risque augmenté de deux fois de sortir de l'hôpital à l'intérieur de 14 jours que ceux ayant reçu le lopinavir/ritonavir, une différence statistiquement significative (RR 2,00 [IC95 %1,33 à 4,00]).

Dans l'étude rétrospective multicentrique de Feng et coll. seul un des 9 centres avait recours à la chloroquine pour un total de 25 patients [Feng *et al.*, 2020]. Parmi ces patients, aucun n'a développé une pneumonie sévère. La différence mise en évidence par la comparaison par appariement sur les scores de propension tenant compte de plusieurs variables influençant l'évolution de la maladie, n'a pas atteint le seuil de signification statistique (12.0%; [IC 95 %, -3.5% à 30.0%]; valeur de p = 0,074).

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la chloroquine chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 22 sujets, montre que l'usage de la chloroquine pourrait amener certains bénéfices supérieurs à l'association lopinavir/ritonavir quant à l'amélioration de signes radiologiques de la COVID-19 chez des patients dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle, ne permet pas de déterminer si l'usage de la chloroquine permettrait d'éviter le développement d'une pneumonie sévère chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 22 sujets, suggère que l'usage de la chloroquine pourrait permettre une sortie de l'hôpital plus rapide que celui de l'association lopinavir/ritonavir.

Le faible nombre de patients recrutés fait en sorte que les analyses n'ont pas la puissance suffisante pour détecter une différence entre les groupes. Les résultats doivent être interprétés avec prudence puisque plusieurs déséquilibres dans les caractéristiques de base des patients inclus concernent des variables pouvant affecter l'évolution de la maladie et donc l'efficacité du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.3.6. Chloroquine, en association avec l'azithromycine, chez patients hospitalisés

Résultats sur l'amélioration ou la résolution des symptômes et signes radiologiques de la COVID-19

En date du **29 avril 2020**, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les effets de l'association chloroquine/azithromycine chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Résultats sur l'évolution clinique et le pronostic

En date du **29 avril 2020**, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les effets de l'association chloroquine/azithromycine chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la chloroquine combiné à l'azithromycine chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de la chloroquine sur l'amélioration ou la résolution de symptômes et de signes radiologiques de la COVID-19 chez les patients dont l'état requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de la chloroquine sur l'évolution clinique ou le pronostic de la COVID-19 chez les patients dont l'état requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité

Le profil d'effets indésirables de l'hydroxychloroquine et la chloroquine, indépendamment de l'indication pour laquelle elles sont utilisées, comprend des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, crampes d'estomac), des faiblesses musculaires et une toxicité rénale. Des effets indésirables plus graves comme des troubles du rythme cardiaque, une rétinopathie ou une méthémoglobinémie peuvent également survenir. Aux doses recommandées et pour une utilisation limitée dans le temps, il semble toutefois peu probable d'observer une toxicité hématologique. Le faible nombre d'effets indésirables rapportés dans les publications est par contre rassurant. Le recours à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine est contre-indiqué dans un certain nombre de situations cliniques (intervalle QT > 500 ms, bloc auriculo-ventriculaire, épilepsie, pathologie rétinienne, myasthénie grave, porphyrie) et ces médicaments présentent des interactions médicamenteuses pouvant limiter leur usage chez des patients polymédicamentés. Par ailleurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont métabolisées le CYP2D6, isoenzyme du P450 faisant l'objet de polymorphismes génétiques [Lee *et al.*, 2016; Zhou, 2009]. Environ 7% des Nord-Américains blancs sont des «métaboliseur lent», 1% à 2% présentent un phénotype de «métaboliseur ultrarapide» bien que leur prévalence varie en fonction de l'ethnicité [Neafsey *et al.*, 2009]. Cette variabilité génétique peut influencer la réponse aux traitements, ainsi que le risque de survenue d'événements indésirables [Chamnanphon *et al.*, 2020; Elewa et Wilby, 2017].

Dans les quelques rapports de cas publiés sur le traitement de la COVID-19 chez la femme enceinte, l'utilisation de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine semble peu commune. Cependant, les données d'innocuité en grossesse pour ces deux molécules en font des choix de traitement relativement sécuritaires ([Réponse rapide - Grossesse - Allaitement](#)). Le recours à ces thérapies en pédiatrie s'avère aussi peu documentée ([Réponse rapide- Présentation clinique et médicaments à visée thérapeutique en pédiatrie](#)). L'expérience actuelle avec l'utilisation de l'hydroxychloroquine en lupus érythémateux disséminé se veut rassurante selon certains experts consultés. Ainsi, l'utilisation de ces molécules pour une courte durée chez des enfants de plus de 6 ans souffrant de la COVID-19 ne présenterait pas d'enjeu important si ces médicaments sont offerts sous surveillance en milieu hospitalier.

2.1.4.1. Hydroxychloroquine

Dans le contexte de la COVID-19, six études ont documenté en date du [29 avril 2020](#) les effets indésirables associés à l'hydroxychloroquine [dont cinq depuis la dernière mise à jour](#). Outre l'étude de Mahevas et coll. puis celle de Chorin et coll., les études publiées rapportent peu d'effets indésirables associé à l'usage de l'hydroxychloroquine, un

paramètre d'intérêt secondaire pour la majorité (Tableau A-1). Dans l'étude de Lee et coll. il a été décrit que parmi les 211 participants ayant reçu l'hydroxychloroquine pendant 14 jours, 32 personnes (15,6 %) ont rapporté au moins un effet indésirable (29 patients contre 3 auxiliaires de vie) dont les plus communs étaient des diarrhées (9 %), des démangeaisons de la peau (4,3 %), des troubles gastrointestinaux (0,95 %) et des bradycardies (0,95 %). Dans l'essai pilote de Chen J et coll. 26,7 % (4/15) du groupe hydroxychloroquine et 20 % (3/15) du groupe contrôle ont eu une diarrhée transitoire et une fonction hépatique anormale ($P > 0,05$) [Chen, 2020a] alors que Chen Z et coll. souligne que dans le groupe hydroxychloroquine, 6,4% (2/31) ont eu des effets indésirables mineurs; un a eu une éruption cutanée (rash) et l'autre des maux de tête [Chen, 2020b]. Dans l'essai de Tang et coll. une proportion plus importante de patients présentait des effets indésirables dans le groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine (N=75) comparativement au groupe comparateur (soins standards, N=75) (30% contre 8,8%; valeur de $p = 0,001$). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans le groupe hydroxychloroquine était la diarrhée, avec 10% de patients atteints contre 0% dans le groupe comparateur (valeur de $p = 0,004$). L'hydroxychloroquine a été arrêtée chez un patient se plaignant de troubles de la vision et réduite chez un autre patient se plaignant de soif. Ces deux derniers effets indésirables étaient transitoires et ont duré 1 à 2 jours au maximum [Tang *et al.*, 2020].

Concernant les effets sur le système cardiovasculaire, Mahevas et coll. rapporte que parmi les 84 patients ayant reçu l'hydroxychloroquine, 8 ont dû arrêter le traitement après une durée médiane de 4 jours suite à une modification de leur ECG. Sept d'entre eux ont eu une prolongation de leur intervalle QT de plus de 60 ms (incluant 1 avec $QT_c > 500$ ms). Enfin un patient du groupe hydroxychloroquine a présenté un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré après deux jours de traitement [Mahevas *et al.*, 2020]. Chorin et coll. se sont intéressés au profil d'innocuité de l'hydroxychloroquine en association à l'azithromycine chez les patients COVID-19 hospitalisés. Les auteurs décrivent les changements de l'intervalle QT survenus chez 84 patients adultes atteints de la COVID-19 ayant reçu l'association hydroxychloroquine/ azithromycine [Chorin *et al.*, 2020]. Il est rapporté que l'allongement maximal de l'intervalle QT survient après 3 à 4 jours de traitement, que 30 % des patients a eu un allongement de plus de 40 millisecondes et que 11 % d'entre eux a atteint un intervalle QT supérieur à 500 millisecondes, seuil associé à un risque élevé d'arythmie maligne et de mort subite. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours du traitement était un facteur prédictif, à l'inverse de la durée de base de l'intervalle QT (≥ 460 ms). Par ailleurs, l'analyse de régression logistique a mis en évidence une tendance en faveur d'une association avec la valeur de base de la créatinine sérique et l'association concomitante d'amiodarone mais pas avec les autres médicaments susceptibles d'affecter l'intervalle QT. Parmi cette cohorte, 4 patients sont décédés des suites d'une défaillance multiviscérale, sans signes d'arythmies. Aucune torsade de pointe n'est survenue, y compris chez les patients les plus à risque ($QT > 500$ ms). Cette étude monocentrique dont la publication n'a pas été révisée par les pairs présente des limites inhérentes à son devis observationnel et rétrospectif. Par ailleurs, aucune information n'est fournie quant aux posologies utilisées et à l'état clinique des patients lorsque les traitements leur ont été administrés, ce qui permettrait d'interpréter plus adéquatement ces

observations. Barbosa et coll. quant à eux ont souligné qu'aucune torsade de pointe n'avait été observée parmi les 32 patients ayant reçu l'hydroxychloroquine [Barbosa *et al.*, 2020].

2.1.4.2. Hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine

Dans le contexte de la COVID-19, trois études ont documenté en date du 29 avril 2020 les effets indésirables associés à l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine dont deux depuis la dernière mise à jour (Tableau A-1). L'étude de Gautret et coll. menée sur 80 patients rapporte que les effets indésirables ont été peu nombreux et de faible intensité. Le traitement d'un seul patient a été interrompue en raison d'une contre-indication potentiellement délétère bien qu'aucun effet indésirable n'ait été constaté chez ce dernier. Aucun effet indésirable n'a été souligné dans la publication de Million et coll. sur les 1 061 patients [Million, 2020]. Ramireddy et coll. se sont intéressés à l'effet de l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine sur l'allongement de l'intervalle QT chez des patients dont la COVID-19 a été confirmée ou qui sont sous investigation [Ramireddy *et al.*, 2020]. À partir d'un modèle d'analyse multivariée les auteurs ont décrit que l'âge, le sexe, le score de Tisdale, le score d'Elixhauser et le QTc de base n'étaient pas associés à un allongement critique du QTc ($p > 0,14$). En revanche ils ont observé une augmentation plus importante de l'intervalle QTc chez les patients ayant reçu l'hydroxychloroquine/azithromycine, comparativement à ceux ayant reçu uniquement de l'azithromycine ($17,2 \pm 39,0$ ms contre $0,5 \pm 40,3$ ms; $p = 0,07$). Le nombre de patients ayant eu une augmentation critique de l'intervalle QTc était cependant comparable entre les deux groupes ($n = 7$ contre 5 dans les groupes hydroxychloroquine/ azithromycine et azithromycine, respectivement), alors qu'aucun patient inclus dans l'étude n'a présenté d'effet cardiaque (syncope, torsade de pointe ou arythmie léthale).

Une étude rétrospective sur l'innocuité de l'usage de l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine a aussi été répertoriée depuis la dernière mise à jour, mais elle ne cible pas la COVID-19. Cette étude a été conduite en analysant les dossiers médicaux électroniques et données de réclamation de l'Allemagne, du Japon, des Pays-Bas, d'Espagne, du Royaume-Uni et des États-Unis [Lane *et al.*, 2020]. Les données d'innocuité de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 18 ans ayant commencé un traitement à base d'hydroxychloroquine ont été comparées à celles de patients ayant débuté la sulfasalazine pendant 30 jours. Des séries de cas autocontrôlés ont été menées pour établir davantage la sécurité dans des populations plus larges. Par ailleurs, l'innocuité de l'association hydroxychloroquine/azithromycine a été comparée à celles de la combinaison amoxicilline/azithromycine de la même façon. Les données de centaines de milliers d'utilisateurs ont été incluses. Les résultats de ces analyses au cours desquelles des scores de propension ont été utilisés pour mitiger les sources de confusion ont montré qu'un traitement à base d'hydroxychloroquine n'est pas associé à un risque accru d'événement indésirable par rapport à la sulfasalazine. Toutefois, l'ajout de l'azithromycine à l'hydroxychloroquine augmente le risque de mortalité (HR 2.19 [1.22-3.94]), de douleurs thoraciques/angine de poitrine (HR 1.15 [95% CI 1.05-1.26]), et d'insuffisance cardiaque (HR 1.22 [95% CI 1.02-1.45]). Bien que ce genre d'études comporte un certain nombre de biais limitant l'interprétabilité de leurs résultats, ses

résultats confirment la nécessité d'identifier les personnes présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires lors de la mise en place de plusieurs traitements ayant le potentiel d'augmenter l'intervalle QT et d'effectuer un monitoring étroit.

2.1.4.3. Chloroquine

Dans le contexte de la COVID-19, trois études ont documenté les effets indésirables associés à la chloroquine en date du 29 avril 2020 [Borba et al., 2020; Huang et al., 2020; Feng et al., 2020]. Dans l'étude rétrospective multicentrique de Feng et coll. un seul des 9 centres avait recours à la chloroquine pour un total de 25 patients [Feng et al., 2020]. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la survenue d'effet indésirables de grade 3 ou plus associé à son usage. Huang et coll. ont rapporté un total de 9 effets indésirables chez 5 patients du groupe ayant reçu la chloroquine, incluant nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, toux, essoufflements et rougeurs ou démangeaisons. Aucun effet indésirable sévère n'a toutefois été recensé et aucun patient ayant reçu la chloroquine n'a dû arrêter son traitement durant l'étude [Huang et al., 2020]. Dans l'étude de Borba et coll. une plus grande proportion de patients ayant reçu une dose élevée de chloroquine présente un QTc > 500 ms, comparativement aux patients ayant reçu une faible dose de chloroquine (18,9 % contre 11,1 %, respectivement) [Borba et al., 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 11 études conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble montrer que l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine pendant 5 à 14 jours n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs.

Les ECRA et plusieurs études observationnelles ont exclus les sujets dont l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine sont contre-indiquées ou ceux à risque d'effets indésirables graves. De plus, les études n'ont pas été conçues avec la puissance statistique suffisante pour détecter des effets indésirables rares.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.5. ÉTUDES CLINIQUES EN COURS ENREGISTRÉES SUR LE SITE DE CLINICAL TRIALS

En date du 29 avril 2020, il y a 180 études cliniques au Canada et à l'international en cours de réalisation tentant de démontrer les bénéfices cliniques et l'innocuité associés à l'usage d'hydroxychloroquine ou de chloroquine en prophylaxie pré ou post-exposition au SARS-CoV 2 ou dans le traitement de la COVID-19, seul ou en combinaison avec d'autres molécules, à différents stades de la maladie; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules et d'augmenter le niveau de preuve scientifique. La liste des études cliniques enregistrées sur le site de ClinicalTrials est disponible sur le [site web de l'INESSS](#).

2.1.6. RECOMMANDATIONS CLINIQUES PUBLIÉES

En date du 27 avril 2020, 15 documents provenant d'agences de santé publique, de sociétés savantes ou de panels d'expert ont publié des positions ou des recommandations cliniques sur l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine dans le contexte de la COVID-19 dont cinq depuis la mise à jour (Annexe A, tableau A-4).

- Un seul document émet des recommandations en faveur de l'usage de l'hydroxychloroquine en prophylaxie chez les professionnels de la santé et le personnel d'entretien de zones exposés, à l'exception des femmes enceintes et les enfants de moins de 15 ans, à des patients COVID-19 confirmés [Kapoor *et al.*, 2020].
- Concernant le traitement spécifique pour les sujets atteints de la COVID-19, la majorité des guides de pratique clinique consultés mentionne qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour recommander l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine chez des patients hospitalisés et que le traitement devrait se limiter, de manière générale, aux soins de soutien [Alhazzani *et al.*, 2020; Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020; BMJ Best practice, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2020; IDSA, 2020; Jin *et al.*, 2020; Kluge *et al.*, 2020; New South Wales Health, 2020; NIH, 2020; Sanford Guide, 2020; WHO, 2020].
- Dans le contexte d'urgence sanitaire, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à différentes molécules seules ou en association lorsque l'enrôlement dans un essai clinique n'est pas possible. Les lignes directrices italiennes, belges, chinoises, indiennes et coréennes recommandent l'usage de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine chez les patients présentant certains signes de gravité de la maladie ou des facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie [China National Health Commission, 2020; Kapoor *et al.*, 2020; Nikolaou *et al.*, 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]. Une dose équivalente à 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours de chloroquine ou une dose de 400 mg d'hydroxychloroquine deux fois par jour au jour 1 puis 400 mg par jour des jours 2 à 5 sont les posologies les plus fréquemment recommandées. Considérant les risques associés à l'allongement de l'intervalle QT, la société indienne recommande la réalisation d'un ECG chez les patients COVID-19 hospitalisés avant de démarrer un traitement avec l'hydroxychloroquine afin de classer les patients en trois groupes (QTc normal, QTc < 500 ms et QTc ≥ 500 ms) et ainsi faciliter le suivi et les prises de décisions [Kapoor *et al.*, 2020]. Ces auteurs précisent que ces recommandations en faveur de l'usage de ces molécules ne s'appliquent pas aux enfants de moins de 12 ans, aux femmes enceintes ou celles qui allaitent. Par ailleurs, le 22 avril un panel d'experts composé de pédiatres et pharmaciens d'Amérique du Nord a publié des recommandations sur l'usage d'antiviraux chez des enfants atteints de COVID-19 dans lesquelles il est mentionné qu'une telle utilisation doit seulement être considérée au cas par cas et dans le cadre d'un essai clinique, lorsque possible. Le panel recommande de considérer l'hydroxychloroquine seulement si l'usage du

remdésivir est impossible ou contre-indiqué. En revanche les auteurs se positionnent contre l'usage d'hydroxychloroquine combinée à l'azithromycine chez les enfants atteints de la COVID-19 et qui sont hospitalisés [Chiotos *et al.*, 2020]. Enfin un certain nombre d'établissements hospitaliers, aux États-Unis notamment, ont inclus l'hydroxychloroquine ou la chloroquine chez les adultes dans leur protocole de traitement pour certaines populations COVID-19 [Brigham and Women's Hospital, 2020; University of Michigan, 2020; UW Medicine, 2020].

La Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada ont également émis des communiqués sur l'usage de ces molécules dans le contexte de la COVID-19 dont deux depuis la dernière mise à jour.

- Le 28 mars dernier, la FDA¹⁰ a d'abord émis un avis d'autorisation d'utilisation d'urgence de la chloroquine et l'hydroxychloroquine pour certains patients (adultes et adolescents) hospitalisés atteints de COVID-19 lorsqu'un essai clinique n'est pas disponible ou réalisable. Toutefois, le 24 avril la FDA a publié un communiqué de mise en garde contre l'usage de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en dehors du cadre hospitalier ou d'un essai clinique en raison des risques associés à l'allongement de l'intervalle QT¹¹.
- Santé Canada a aussi émis un communiqué le 25 avril précisant que l'hydroxychloroquine et la chloroquine peuvent provoquer de graves troubles du rythme cardiaque, lesquels peuvent être mortels dans les cas plus graves. Le risque lié à ces effets secondaires peut augmenter à des doses plus élevées ou si les médicaments sont utilisés en association avec d'autres médicaments, comme l'azithromycine. Santé Canada souligne également que ces molécules peuvent causer des dommages au foie et aux reins, une baisse du taux de sucre dans le sang et des troubles du système nerveux comme des étourdissements, des évanouissements ou des crises épileptiques. Il est aussi mentionné que les enfants sont particulièrement sensibles à ces médicaments, et même à de faibles doses. Il est précisé dans le communiqué qu'il est important de disposer de résultats provenant d'ECRA bien conçus pour déterminer si les bienfaits de ces molécules l'emportent sur leurs risques dans le traitement de la COVID-19 alors que dans l'état actuel des connaissances, les données tirées des essais cliniques sont limitées et les résultats ne permettent pas de montrer de façon concluante que ces médicaments sont efficaces contre la COVID-19¹².

2.1.7. PERSPECTIVE DES CLINICIENS

Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts, soit avant la publication de l'essai comparatif à répartition aléatoire de Chen Z et coll. 2020. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85%.

¹⁰ <https://www.fda.gov/media/136534/download>

¹¹ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> (Site web consulté le 27 avril 2020)

¹² <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/72885a-fra.php> (Site web consulté le 27 avril 2020)

Une forte majorité¹³ des experts consultés étaient d'avis que l'usage de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine ne devrait pas être recommandé, que ce soit en prophylaxie, pour les cas légers à modérés ainsi que pour les cas sévères, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche et ce, quelle que soit la population considérée. Pour les cas sévères qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés. Pour certains, rien ne peut justifier l'administration de ces molécules en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de données d'efficacité suffisamment robustes. D'autres étaient en accord avec un tel usage dans des situations exceptionnelles, selon une approche compassionnelle. Toutefois, ils ont fait ressortir que, au-delà de l'incertitude des données scientifiques, la prise de décision par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique pose des enjeux de complexité dans la mise en place, l'opérationnalisation et le délai de réponse d'une telle structure décisionnelle dans un contexte d'urgence sanitaire. Selon eux, l'évaluation des cas critiques, selon le jugement de l'équipe de soins est raisonnable dans le contexte. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans le contexte d'urgence de la pandémie actuelle.

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

Le 15 avril, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques tirées de six publications portant sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine publiées depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position du 30 mars 2020.

DISCUSSION

- Malgré des données issues d'études conduites *in vitro* et *in vivo* indiquant que la chloroquine et l'hydroxychloroquine pourraient exercer une action antivirale contre le coronavirus SARS-CoV et le SARS-CoV-2 et influencer les mécanismes régulateurs de

¹³ Plus de 80%

l'inflammation, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'associer ou d'exclure ces phénomènes chez l'humain, aux posologies utilisées, dans le contexte de la COVID-19.

- Depuis le début de la pandémie quelques études cliniques ont été publiées sur l'effet de l'hydroxychloroquine et la chloroquine chez les patients COVID-19 hospitalisés, mais peu avaient comme critère d'évaluation principal des issues cliniques ayant de la valeur pour le patient et la pratique du clinicien; l'emphase est plutôt sur des réponses virologiques, des marqueurs inflammatoires et des symptômes et des signes radiologiques.
- Il n'y a actuellement aucune donnée scientifique dans la littérature qui permet d'apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine sur l'évolution clinique et le pronostic chez les patients COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique insuffisant].
- L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'estimer l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en prophylaxie pré ou post-exposition au SARS-CoV 2 [Lee *et al.*, 2020]. [Niveau de preuve scientifique insuffisant]
- L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de déterminer
 - si l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices sur l'état de santé ou le pronostic des patients COVID-19 qui requièrent une hospitalisation [Barbosa *et al.*, 2020; Chen, 2020a; Chen, 2020b; Magagnoli *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020] [Niveau de preuve scientifique: faible].
 - si le recours à l'hydroxychloroquine, en association à l'azithromycine, amène des bénéfices dans l'évolution clinique ou le pronostic de la COVID-19 chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Gautret *et al.*, 2020a; Million, 2020] [Niveau de preuve scientifique insuffisant].
 - si l'administration de la chloroquine, amène des bénéfices dans l'évolution clinique ou le pronostic de la COVID-19 chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Feng *et al.*, 2020] [Niveau de preuve scientifique : insuffisant].
- Les résultats tirés de la littérature scientifique actuellement disponible suggèrent que l'usage de la chloroquine pourrait permettre une sortie de l'hôpital plus rapide que celui de l'association lopinavir/ritonavir [Huang *et al.*, 2020] [Niveau de preuve scientifique : faible].
- Les études conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble montrer que l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine n'entraîne généralement pas d'effets indésirables majeurs [Niveau de preuve scientifique : faible]. Basé sur leur usage pour d'autres indications, la chloroquine et l'hydroxychloroquine présentent un profil d'innocuité et d'interactions médicamenteuses pouvant limiter leur utilisation chez certains patients (maladies cardiaques, notamment); toutefois, une utilisation dans un contexte d'hospitalisation permet un monitoring beaucoup plus facilement qu'en milieu communautaire. L'hydroxychloroquine présente un profil d'innocuité plus favorable que la chloroquine.

- D'autres essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules, en combinaison ou non avec l'azithromycine, dans l'évolution clinique et le pronostic de la COVID-19 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.
- La plupart des guides de pratique clinique consultés mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour émettre une recommandation sur l'utilisation de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, dans un souci de diminuer la mortalité, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à ces molécules dans des conditions bien précises chez les sujets dans la situation clinique est sévère ou critique. Les posologies utilisées pour le traitement de la COVID-19 varient d'une juridiction à l'autre.
- La majorité des experts consultés sont en faveur d'un recours à des médicaments à visée thérapeutique de la COVID-19 dans le cadre de protocoles de recherche. Il existe toutefois une division parmi les experts consultés quant au caractère approprié de recourir à de tels médicaments en dehors de protocole de recherche pour les patients hospitalisés, en raison de l'absence de données d'efficacité d'un niveau de preuve scientifique acceptable. Pour les cas sévères qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés, notamment en raison d'enjeux de complexité de mettre en place et d'opérationnaliser une telle structure et du délai de réponse dans un contexte d'urgence sanitaire.
- Le 15 avril dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine publiées depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position du 30 mars 2020.
- Cette réponse rapide, réalisée dans les circonstances d'une urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Les constats sont basés sur des études primaires empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets et les soins standards reçus) affectant la confiance envers les résultats d'efficacité actuellement disponibles. Plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation au Canada et à l'international et permettront de mieux apprécier les effets de la chloroquine et l'hydroxychloroquine dans l'évolution clinique de la COVID-19. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.
- En demeurant à l'affût des nouvelles données scientifiques, cette réponse rapide permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

RÉFÉRENCES

- AAP. Summaries of Infectious Diseases; Coronaviruses, Including SARS and MERS. Dans : Red Book 2018.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive care medicine 2020;
- Andreani J, Le Bideau M, Duflota I, Jardota P, Rollanda C, Boxbergera M, et al. In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows 2 synergistic effect. Pre-prints IHU Méditerranée infection; 2020. Disponible à : <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Andreani-et-al.-Pre-print-V2.pdf> (consulté le 30 mars 2020).
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines. Melbourne : ANZICS; 2020.
- Barbosa J, Kaitis D, Freedman R, Le K, Lin X. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. The New England Journal of Medicine 2020;
- Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. Antivir Chem Chemother 2006;17(5):275-84.
- Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, De Clercq E. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. J Med Chem 2006;49(9):2845-9.
- BMJ Best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). London : BMJ; 2020.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA network open 2020;3(4.23):e208857.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 2009.
- Brigham and Women's Hospital. COVID-19 Clinical Guidelines. Therapeutics and Clinical Trials. Boston : BWH; 2020. Disponible à : <https://covidprotocols.org/protocols/04-therapeutics-and-clinical-trials#anti-il6-agents-tocilizumab-siltuximab-sarilumab> (consulté le 8 avril 2020).
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). CDC; 2020. Disponible

à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 7 avril 2020).

- Chamnanphon M, Gaedigk A, Puangpetch A, Pasomsub E, Chantratita W, Longley RJ, et al. Pharmacogene Variation in Thai Plasmodium vivax Relapse Patients Treated with a Combination of Primaquine and Chloroquine. *Pharmgenomics Pers Med* 2020;13:1-12.
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020a;
- Chen Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial medrxiv 2020b;
- China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). China : CNHC; 2020.
- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020;
- Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar Cohen R, Barbhayya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020:2020.04.02.20047050.
- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4875-84.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020;(February 20, 2020)
- Elewa H et Wilby KJ. A Review of Pharmacogenetics of Antimalarials and Associated Clinical Implications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2017;42(5):745-56.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Feng Z, Li J, Yao S, Yu Q, Zhou W, Mao X, et al. The Use of Adjuvant Therapy in Preventing Progression to Severe Pneumonia in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Data Analysis. medRxiv 2020:2020.04.08.20057539.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement Guide thérapeutique 2e édition. 2013.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol Sin* 2020;

- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020a:101663.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents* 2020b:105949.
- Gonçalves A, Bertrand J, Ke R, Comets E, de Lamballerie X, Malvy D, et al. Timing of antiviral treatment initiation is critical to reduce SARS-Cov-2 viral load. *medrxiv* 2020;(April 07, 2020.)
- Gouvernement du Québec. COVID-19 : Guide autosoins. Québec : MSSS; 2020(Mars 2020).
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Direction générale de la santé (DGS); 2020.
- Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of molecular cell biology* 2020;
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 2020(April 11, 2020).
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* 2020;7 (1) (no pagination)(4)
- Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A, Nabar A, et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society. *Indian pacing and electrophysiology journal* 2020;
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(1):264-8.
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID19. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2020;
- Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv* 2020:2020.04.08.20054551.

- Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):184-90.
- Lee SH, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as one of outbreak response strategies in long-term care hospitals? *International journal of antimicrobial agents* 2020:105988.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020:2020.04.16.20065920.
- Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020:2020.04.10.20060699.
- Million M. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin. 2020;
- Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009;12(5-6):334-61.
- New South Wales Health. NSW Health Interim Guidance on use of antiviral therapy in COVID-19. UK : NSW; 2020. Disponible à : <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx> (consulté le 30 mars 2020).
- NIH. NIH Guidelines Coronavirus Disease COVID-19 : Therapeutic Options for COVID-19 Currently Under Investigation ; Concomitant Medications. 2020. Disponible à : <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>.
- Nikolaou A, Bovet L, Ing Lorenzini KR. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) : évaluation pharmacologique. Genève : Hopitaux Universitaires Genève (HUG),; 2020.

- Plantone D et Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig* 2018;38(8):653-71.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;
- Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *medRxiv* 2020:2020.04.22.20075671.
- Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus> (consulté le 30 mars 2020).
- Sanofi-aventis Canada Inc. MONOGRAPHIE DE PRODUIT PrPLAQUENIL®(comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine USP) Laval : Sanofi-aventis; 2019.
- Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):56.
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 2020.
- Sung-sun K. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus. Corée : Korea Biomedical Review; 2020. Disponible à : <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428> (consulté le 22 mars 2020).
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.04.10.20060558.
- Teva Canada Limited. PrTEVA-CHLOROQUINE (Chloroquine Phosphate). Toronto : Teva; 1996.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Engl J Med* 2017;377:562–72.
- University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children. Michigan : Michigan Medecine 2020. Disponible à : http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf (consulté le 30 mars 2020).
- UW Medicine. Interim Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection/COVID-19. University of Washington; 2020. Disponible à : <file:///C:/Users/gist5550/Downloads/08%20->

%20UW%20ID%20Treatment%20Guidelines%20for%20SARS-CoV2%204_02_2020%20(1).pdf (consulté le 30 mars 2020).

Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium. Belgique 2020 .: Disponible à :

https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 2 avril 2020).

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 2020;30(3):269-71.

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

Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell research* 2013;23(2):300-2.

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;

Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;

Zheng Y, Huang Z, Ying G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury. *medRxiv* 2020;(March 27, 2020.)

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

Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(11):689-723.

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

Annexe A

Tableau A-1 Caractéristiques des études primaires incluses

		Traitement-Hydroxychloroquine					Traitement-Hydroxychloroquine associé avec azithromycine			Traitement-Chloroquine			Prophylaxie-Hydroxychloroquine	
Auteurs, année, référence		Chen J et coll. 6 mars 2020 [Chen, 2020a]	Chen Z et coll. 30 mars 2020 [Chen, 2020b]	Tang W et coll. 14 avril 2020 [Tang et al., 2020]	Mahevas M et coll. 14 avril 2020 [Mahevas et al., 2020]	Barbosa J et coll. 12 avril 2020 [Barbosa et al., 2020]	Magagnoli J et coll. 16 avril 2020 [Magagnoli et al., 2020]	Gautret et coll. 4 avril 2020 [Gautret et al., 2020a]	Million et coll. 20 avril 2020 [Million, 2020]	Ramireddy et coll. 25 avril 2020 [Ramireddy et al., 2020]	Huang et coll. 1 ^{er} avril 2020 [Huang et al., 2020]	Feng et coll. 10 avril 2020 [Feng et al., 2020]	Borba et coll. 25 avril 2020 [Borba et al., 2020]	Lee et coll. 20 avril 2020 [Lee et al., 2020]
Journal, plateforme		J Zhejiang Univ	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	The New England Journal of Medicine	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	Travel Medicine and Infectious Disease	https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	Journal of molecular cell biology	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	JAMA	International Journal of Antimicrobial Agents
Pays		Chine	Chine	Chine	France	États-Unis	États-Unis	France	France	États-Unis	Chine	Chine	Brésil	Corée du Sud
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		Février 2020	4 au 28 février 2020	11 février au 29 février 2020	17 mars au 31 mars 2020	19 au 26 mars 2020	9 mars au 11 avril 2020	3 au 21 mars 2020	3 au 31 mars 2020	1 février au 4 avril 2020	27 janvier au 15 février 2020	17 janvier au 28 février 2020	23 mars au 5 avril 2020	26 février au 11 mars 2020
Devis, design et NCT#		ECRA pilote, ouvert, un centre, phase 3 NCT04261517	ECRA, un centre ChiCTR2000029559	ECRA, ouvert, 16 centres (3 provinces) ChiCTR2000029868	Observationnelle (4 hôpitaux)	Observationnelle	Observationnelle Analyses rétrospectives à 3 comparaisons	Observationnelle sans comparateur	Observationnelle sans comparateur	Série de cas	ECRA	Cohorte rétrospective, multicentrique (9) avec analyse sous-groupe chloroquine	ECRA, phase 2b, 1 centre	Observationnelle non comparative
N	Total	30	62	150 (initialement prévu 360 sujets pour assurer puissance de 80% et l'erreur de type I ≤0.05)	181	63	368	80 dont les 6 patients de [Gautret et al., 2020b]	1061	98 10 patients ayant uniquement reçu HCQ n'ont pas été pris en compte dans les comparaisons inter-traitements.	22	192 (un centre seulement avait traité avec chloroquine)	81	211
	Groupe intervention	15	31	75	84	32	HCQ + sstd :97; HCQ + AZ +sstd :113	80	1061	61	10	25	41	211
	Groupe comparateur	15	31	75	97 (dont 8 ont reçu HCQ plus tard)	31	Sstd :158 (31.7% ont reçu AZ)	s.o.	s.o.	27	12	167	40	s.o.
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2 hospitalisé	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2 hospitalisé avec SaO2/SPO2 ratio > 93% or PaO2/FIO2 ratio > 300 mmHg	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SARS-CoV 2 et hospitalisé au stade léger/modéré ou sévère	18 ans et plus et 80 ans et moins Diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2 hospitalisé avec besoin d'oxygène (nasal ou masque)	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2 hospitalisé	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SARS-CoV 2 et hospitalisé	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2 hospitalisé	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SARS-CoV 2 hospitalisé	Patients hospitalisés avec COVID-19 confirmée admis au Cedars-Sinai Medical Center et ayant HCQ, AZ, ou une combinaison des deux comme traitement. Patients avec 2 ECGs dans leur historique.	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SARS-CoV 2 et hospitalisé au stade léger, modéré ou sévère	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SARS-CoV 2 et hospitalisé	Patients hospitalisés avec un SRAS lié à une infection SARS-Cov-2	Patients et auxiliaires de vie négatifs (PCR) ayant été exposés à une personne infectée par la COVID-19
	Âge		Moyenne 44.7 ans	Moyenne 46 ans	Médiane 60 ans (EIQ 52-68)	Moyenne 62.7 ans	n.d. (juste ar g)	Médiane 52 ans (18-88)	Médiane 43 ans (14-95)	Moyenne 62,3 ans	Moyenne 44 ans	Moyenne 47 ans	Moyenne 51,1 ans	Moyenne 82 ans chez les patients Moyenne 65,8 ans chez les auxiliaires de vie

	Homme %	n.d.	48,6%	55%	71,1%	58,7%	100%	40	492(46,4%)	61 %	59,1 %	50,4 %	75,3 %	29,5 % chez les patients 13,8 % chez les auxiliaires de vie
	Comorbidités	n.d.	n.d.	Plus nombreuses dans le groupe HCQ (37,3% contre 22,7%).	Moins fréquentes dans le groupe HCQ.	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes	Différence entre les groupes pour les maladies cérébrovasculaires (20,7% HCQ, 7.1% HCQ+AZ, 12% sstd; p=0.013)	57,5% au moins une comorbidité	374 patients (35,2%) au moins une comorbidité	Insuffisance cardiaque = 20% Hypertension = 60% Diabète = 22% CKD = 14% COPD = 26%	Plus nombreuses dans le groupe comparateur (42 % contre 20 %)	23,4 % au moins une comorbidité (parmi les 564 patients inclus dans l'étude)	Hypertension : 53,6 % dans le groupe HD c. 37 % FD Diabète : 32,1 % HD c. 18,5 % FD MCV : 17,9 % HD c. 0 % FD	99,5 % au moins une comorbidité chez les patients 24 % chez les auxiliaires de vie
Critères d'exclusion de l'essai	Allergie CQ/HCQ; grossesse; MCV graves, maladies respiratoires, rénale, neurologique, du sang ou systémique grave; maladie de la rétine, perte de l'ouïe, grave problème santé mentale	Sujets dans un état grave ou critique; maladie de la rétine, condition avec bloc de conduction ou arythmie; maladie hépatique grave; maladie rénale grave; grossesse/allaitement; a reçu traitement à visée thérapeutique contre la COVID-19 dans les 30 jours avant; possibilité d'être transféré dans un autre centre dans les 72h	Allergie HCQ; conditions existantes qui pourraient entraîner des événements indésirables graves pendant la période d'essai	Contre-indication à l'usage HCQ 600 mg par jour; avoir amorcé HCQ avant l'admission; avoir amorcé un autre traitement à visée thérapeutique dans les 48h avant l'admission; défaillance d'un organe; ARDS à l'admission; sortie des SI vers unité soins std	Rétinopathie; arythmie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Patients avec rythme ventriculaire stimulé, fibrillation auriculaire, palpitation auriculaire, tachycardie supraventriculaire ou ECG n'ayant pas permis une mesure de l'intervalle QT. Patients sans ECG après 2 jours ou plus de traitement.	- Femmes enceintes - Allergie à la chloroquine - Maladie du système hématologique - Maladie chronique au foie ou au rein - Maladie chronique au cœur ou arythmie cardiaque - Dysfonction auditive ou rétinienne - Maladie mentale - Utilisation antérieure de plantes digitales	n.d	Allongement du QT à l'ECG de départ	n.d
Intervention	HCQ 400 mg DIE x 5 jrs + soins standards (sstd)	HCQ 200 mg BID x 5 jrs + sstd (oxygène, agents antiviraux, agents antibactériens et immunoglobulines, avec ou sans corticostéroïdes)	HCQ 1200 mg par jour pendant 3 jr puis 800 mg par jour pour une durée totale de 14 jrs si léger/ modéré et 21 jrs si sévère + sstd (majorité avec antiviraux)	HCQ 600 mg par jr	HCQ 200 mg BID pendant un à deux jours et trois à quatre jours suivants d'une dose de 200mg à 400mg une fois par jour + sstd (+/- traitement concomitant)	2 bras HCQ + sstd HCQ + (AZ)	HCQ 200mg TID x 10 jrs +AZ 500 mg le jour 1 suivi de 250 mg par jour pendant les quatre jours si un score NEWS (National Early Warning Score) supérieur ou égal à 5, score ajout ceftriaxone	HCQ 200mg TID x 10 jrs +AZ 500 mg le jour 1 suivi de 250 mg par jour pendant les quatre jours si un score NEWS (National Early Warning Score) supérieur ou égal à 5, score ajout ceftriaxone ou ertapenem	HCQ + AZ Posologie variable. HCQ: 87.0% des patients ont reçu 400mg PO BID puis 200mg PO BID aux jours 2-5 AZ: PO ou IV 500mg DIE Ou 500mg au jour 1 puis 250mg DIE aux jours 2-5	CQ 500 mg BID pendant 10 jours	CQ 500 mg BID	Chloroquine haute dose (HD)(600 mg BID x 10 jours)	HCQ 400 mg DIE pendant 14 jours	
Comparateur	sstd	sstd (oxygène, agents antiviraux, agents antibactériens et immunoglobulines,	Sstd (majorité avec antiviraux)	Sans HCQ ou groupe contrôle	sstd (+/- traitement concomitant)	sstd	s.o.	s.o.	AZ seulement Posologie variable. AZ: PO ou IV	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID pendant 10 jours	Sans CQ	Chloroquine faible dose (FD) 450 mg BID au	s.o	

		avec ou sans corticostéroïdes)							500mg DIE Ou 500mg au jour 1 puis 250mg DIE aux jours 2-5			jour 1 puis die des jours 2 à 5)	
Paramètres d'intérêts	Négativisation du RT-PCR Délai pour normalisation température corporelle. résolution toux, etc Amélioration à la radiologie pulmonaire Durée médiane hospitalisation Mortalité Effets indésirables	Délai pour normalisation température corporelle. résolution toux, etc Amélioration à la radiologie pulmonaire Changement état clinique Effets indésirables	Négativisation du RT-PCR Marqueurs inflammatoires, hématologiques, biochimiques Changement état clinique : Résolution fièvre, toux, autres sx, SpO2 (>94% air ambiant) Mortalité Effets indésirables	Changement état clinique : Occurrence ARDS Transfert aux SI Mortalité Effets indésirables -	Changement état clinique : Besoin ventilation Mortalité Effets indésirables : Torsade de pointe	Changement état clinique Mortalité Effets indésirables Risque mortalité toute cause Risque ventilation	Négativisation du RT-PCR Admission aux SI Durée hospitalisation en infectiologie Mortalité Effets indésirables	Besoin hospitalisation prolongé Mortalité Portage viral après 10 jrs de traitement Effets indésirables	Variation des valeurs de QTc Proportion de patients avec une augmentation critique du QTc Autres effets indésirables (syncope, torsades de pointes, ou autres arythmies léthales)	Négativisation du RT-PCR Amélioration à la radiologie pulmonaire Guérison clinique au jour 10 Sortie d'hôpital au jour 14 Effets indésirables	Développement d'une pneumonie sévère	Mortalité Changement état clinique (ex. atténuation symptômes, pneumonie, besoin ventilation, etc) Marqueurs inflammatoires, hématologiques, biochimiques Effets indésirables (ECG)	Résultats PCR négatifs à la fin des 14 jours de quarantaine Effets indésirables
Limites et biais	Réalisé dans un centre en Chine Étude ouverte (non à l'insu) Manque d'information sur méthode randomisation, caractéristiques sujets, tableau clinique et sstd administrés Résumé en anglais seulement, article mandarin	Réalisé dans un centre en Chine Manque d'information sur méthode randomisation, caractéristiques sujets, tableau clinique et sstd administrés Les analyses statistiques ne tiennent pas compte de facteurs confondants qui peuvent introduire des biais Une proportion plus importante de patients du groupe assigné à l'hydroxychloroquine présentait de la fièvre (71 % contre 55 %) ou de la toux (71 % contre 48 %) avant le début du traitement	Réalisé dans un centre en Chine Étude ouverte (non à l'insu) Nombre de patients insuffisant pour obtenir la puissance statistique souhaitée 99 % stade léger à modéré et 2 patients (1 dans chaque groupe) forme sévère. Durée traitement différente selon le stade la COVID-19 Arrêt avant la fin des suite de l'analyse intérimaire en intention de traiter	Biais et limites associés au devis Certains hôpitaux ont traité toutes les personnes avec HCQ alors que d'autres n'en ont traité aucun (possible effet hôpital) Déséquilibres dans certaines caractéristiques de base des patients Aucune information sur les soins standards reçus	Biais et limites associés au devis Un seul centre Sujets sans détresse respiratoires (saturation > 93%), avec pneumonie mais pas tous avec fièvre, toux Symptomatologie différentielle entre les groupes, possible Débalancement possible entre les groupes Résultats pour la toux et la température corporelle chez une population plus faible (n=37 et n=39). Traitements concomitants inconnus. Posologie non systématique Pas clair si analyse ajustée pour facteurs confondants	Biais et limites associés au devis Manque d'information sur les posologies utilisées, présentation clinique, données hospitalisation. Nombreux déséquilibres significatifs dans les caractéristiques de base des patients et la sévérité. 31,7% des patients du groupe contrôle (soins standards) ont reçu de l'azithromycine. Femmes exclues de l'analyse sans raison pertinente. Pas clair si analyse ajustée pour facteurs confondants	Biais et limites associés au devis Pas de comparateur Manque d'informations quant à la présentation clinique de la maladie des patients inclus et ceux ayant reçu la ceftriaxone	Biais et limites associés au devis Pas de comparateur Manque d'informations quant à la présentation clinique de la maladie des patients inclus et ceux ayant reçu la ceftriaxone et ertapenem	Biais et limites associés au devis. Un seul centre. Échantillon de patients de petite taille. Pas de comparaison avec un bras HCQ. Les patients d'un même groupe n'ont pas tous reçu la même dose de médicaments. La même limite s'applique aussi pour les comparaisons inter-groupes. Les durées de traitement sont différentes à l'intérieur d'un même groupe et entre les groupes.	Les patients assignés à recevoir l'association lopinavir/ritonavir étaient plus âgés (53 ans contre 41,5 ans), présentaient des symptômes depuis plus longtemps (6,5 jours contre 2,5 jours) et davantage de comorbidités (42 % contre 20 %); par ailleurs, ils étaient également plus nombreux à présenter des symptômes sévères (42 % [5/12] contre 30 % [3/10] dans le groupe ayant reçu la chloroquine), une atteinte de deux lobes pulmonaires ou plus et une distribution bilatérale des opacités.	Seul un centre sur neuf avait des données sur l'usage de la chloroquine. L'échantillon est petit. Biais et limites associés au devis. Impossible d'analyser l'impact de la chloroquine sur l'évolution clinique	Pas de traitement comparateur (deux posologies de CQ sont comparées) Uniquement des patients au stade sévère. Nombre de patients inclus très inférieur au nombre nécessaire pour atteindre la puissance statistique désirée au début de l'étude (81 vs 394).	Pas de groupe contrôle, donc impossible d'attribuer l'effet observé à l'HCQ, d'autant que 92 membres du personnel qui ont aussi été exposés à une personne infectée par la COVID-19 et qui n'ont pas reçu la HCQ étaient également négatifs à la fin des 14 jours de quarantaine. Suivi court qui se limite aux 14 jours de quarantaine.

Tableau A-2 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Chen J 2020 (Chine)	ECRA un centre NCT04261517		30, 15 par groupe	patients with confirmed COVID-19 after informed consent at Shanghai Public Health Clinical Center.	HCQ + soins standards	Soins standards	The primary endpoint was negative conversion rate of COVID-19 nucleic acid in respiratory pharyngeal swab on days 7 after randomization. Median duration from hospitalization to virus nucleic acid negative median time for body temperature normalization Radiological progression transient diarrhea and abnormal liver function	COVID-19 nucleic acid of throat swabs was negative in 13 (86.7%) cases The median duration from hospitalization to virus nucleic acid negative conservation was 4 (1-9) days 1 (0-2) after hospitalization 5 cases (33.3%) Four cases (26.7%)	14 (93.3%) cases [2 (1-4) days, 1 (0-3) 7 cases (46.7%) 3 cases (20%)	P>0.05 P>0.05	s.o.	↑ (en faveur) Φ Φ Φ	The prognosis of common COVID-19 patients is good. Larger sample size study are needed to investigate the effects of HCQ in the treatment of COVID-19.
Chen Z 2020 (Chine)	Essai randomisé, à double insu, single center	From 04 Feb, 2020 to Feb28, 2020.	62 patients (31 treated and 31 controls)	- hospitalized Age ≥ 18 years; - Laboratory (RT-PCR) positive of SARS-CoV-2; - Chest CT with pneumonia; - SaO2/SPO2 ratio > 93% or PaO2/FIO2 ratio > 300 mmHg under the condition in the hospital room (mild illness);	Standard treatments (oxygen therapy, antiviral agents, antibacterial agents, and immunoglobulin, with or without corticosteroids) + Hydroxychloroquine (200mg/bid pendant 5 jours)	Standard treatments (oxygen therapy, antiviral agents, and immunoglobulin, with or without corticosteroids)	Time to clinical recovery (TTCR) defined as the return of body temperature and cough relief, maintained for more than 72 h Change in clinical characteristics Change in radiological results (Pulmonary recovery is defined as three levels: exacerbated, unchanged, and improved, moderately improved when less than 50 % of pneumonia were absorbed, and more than 50 % means significantly improved.)	Réduit significativement le temps de recuperation de la temperature corporelle (2,2 jours vs 3,2 jours) Réduit significativement le temps de remission de la toux (2,0 jours vs 3,1 jours) Améliore significativement l'état de la pneumonie (80,6% vs 54,8%); 61.3% of patients in the HCQ treatment group had a significant pneumonia absorption. (vs 16,1% sans HCQ) 4 patients ont progressé vers une maladie sévère, tous dans le groupe contrôle. Aucun effet indésirable sévère (avec HCQ: 1 mild rash and 1 mild headache)	s.o.	s.o.	s.o.	↑ (en faveur)	The use of HCQ could significantly shorten TTCR and promote the absorption of pneumonia.
Gautret (b) (France 2020)	Étude à devis ouvert, non randomisée (observatio	Early march to march 16 th (en cours, résultats de la phase	N = 42 (26 treated, 16 controls) Results showed for	Patients hospitalisés >12 ans, confirmation de l'infection à SARS-	Hydroxychloroquine 200 mg TID x 10 jours ± azithromycin	Untreated patients from another center and cases refusing the protocol	• Primary endpoint: Virological clearance at day-6 post-inclusion (nasopharyngeal swabs)	At day-6 post inclusion, 70% of patients were virologically cured (100% (n=6) of px receiving azithromycin were virologically cured, 5/6 after 3 days and 6/6	12.5% of patients were virologically cured	p = 0,001	s.o.	↑ (en faveur)	Hydroxychloroquine is efficient in clearing viral nasopharyngeal carriage of SARS-CoV-2 in COVID-10 patients in only three to six days, in most patients.

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
	nnelle)	préliminaire de l'essai)	36 patients	CoV-2 par PCR	depending on clinical presentation		<ul style="list-style-type: none"> Secondary endpoint -Virological clearance overtime -Clinical follow-up (body temp, respiratory rate, hospital length of stay, mortality) -Side effects 	after 5 days)						<p>A significant difference was observed even on day3 post-inclusion</p> <p>First results significant and obvious, shared because of the urgent need for an effective drug against SARS-CoV-2 current pandemic.</p>
Gautret (a) (France 2020)	Étude observationnelle	from 3–21 March 2020.	80 in-patients (y compris 6 patients études pré-cliniques Suivi de 6 jours)	Patients hospitalisés >12 ans, confirmation de l'infection à SARS-CoV-2 par PCR The study was conducted at the University Hospital Institute Méditerranée Infection in Marseille, France	Hydroxychloroquine 200 mg TID x 10 jours + azithromycin 500mg on D1 followed by 250mg per day for the next four days For patients with pneumonia and NEWS score ≥5 (n=6), a broad spectrum antibiotic (ceftriaxone) was added (posologie non mentionnée)	aucun	<p>Primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> an aggressive clinical course requiring oxygen therapy after at least three days of treatment, an aggressive clinical course transfer to the ICU after at least three days of treatment, contagiousness as assessed by PCR and culture, length of stay in the ID ward. 	<ul style="list-style-type: none"> 15% required oxygen therapy The majority (65/80, 81.3%) of patients had favourable outcome and were discharged from our unit at the time of writing with low NEWS scores (61/65, 93.8%). One 74 year-old patient was still in ICU at the time of writing and one 86 year-old patient died. A rapid fall of nasopharyngeal viral load tested by qPCR was noted, with 83% negative at Day7, and 93% at Day8. The number of patients presumably contagious (with a PCR Ct value <34) steadily decreased overtime and reached zero on Day12. Virus cultures from patient respiratory samples were negative in 97.5% patients at Day5. Of the 65 patients who were discharged from the ID ward during the study period, the mean time from initiation to discharge was 4.1 days with a mean length of stay of 4.6 days 	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	↑ (en faveur)	In conclusion, we confirm the efficacy of hydroxychloroquine associated with azithromycin in the treatment of COVID-19 and its potential effectiveness in the early impairment of contagiousness.
Magagnoli 2020 (États-Unis)	Retrospective analysis	March 09, 2020 to April 11, 2020	368	- hospitalized patients with confirmed SARS-CoV-2 infection - Only male patients	Hydroxychloroquine + standard care (= HCQ) Hydroxychloroquine + Azithromycin + standard care (=HCQ-AZ)	Standard care (= SC)	<p>Result of the hospitalization :</p> <p>- Death – n (%)</p> <p>Need for mechanical ventilation – n (%)</p> <p>Risk of death from any cause – HR (95% CI)</p> <p>Risk of ventilation – HR (95% CI)</p>	<p>HCQ : 27 (27.8) HCQ-AZ : 25 (22.1)</p> <p>HCQ : 12 (13.3) HCQ-AZ : 7 (6.9)</p>	<p>SC : 18 (11.4)</p> <p>SC : 25 (14.1)</p>	<p>P = 0.003</p> <p>P = 0.547</p> <p>P = 0.03</p> <p>P = 0.72</p> <p>P = 0.48</p> <p>P = 0.09</p>	<p>HCQ : 2.61 (1.10 – 6.17) HCQ-AZ : 1.14 (0.56 – 2.32)</p> <p>HCQ : 1.43 (0.53 – 3.79) HCQ-AZ : 0.43 (0.16 – 1.12)</p>	<p>↓</p> <p>Φ</p> <p>↓</p> <p>Φ</p> <p>Φ</p> <p>Φ</p>	We found no evidence that use of hydroxychloroquine, either with or without azithromycin, reduced the risk of mechanical ventilation in patients hospitalized with Covid-19. An association of increased overall mortality was identified in patients treated with hydroxychloroquine alone.	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Death among patients who required mechanical ventilation – HR (95% CI)			P = 0.10 P = 0.82	HCQ : 4.08 (0.77 – 21.70) HCQ-AZ : 1.20 (0.25 – 5.77)	Φ Φ	
Million 2020 (France)	Observational non comparative	March 03, 2020 to March 31, 2020	1061	- PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection - Patients with at least three days of treatment and nine days of follow-up	Hydroxychloroquine 200 mg TID x 10 jours + azithromycin 500mg on D1 followed by 250mg per day for the next four days	Aucun	Aggressive clinical course requiring : - transfer to the ICU – n (%) - death after at least three days of treatment – n (%) - prolonged hospitalization – n (%) Viral shedding persistence at day 10 – n (%)	10 (0,9) 8 (0.75) 31 (2.9) 47 (4.4)	s.o	s.o	s.o.	↑	HCQ+AZ treatment is effective in shortening the duration of virus shedding which may play a role in the transmission of the disease. The treatment avoids worsening of the disease, but it also avoids death.
Lee 2020 (Chine)	Observational non comparative Post-exposure prophylaxis with HCQ	February 26, 2020 to March 11, 2020	211	- patients and careworkers PCR negative for COVID-19 but exposed to a COVID-19 positive person.	Hydroxychloroquine 400 mg daily until the completion of 14 days of quarantine	Aucun	PCR negative for COVID-19 at the end of the 14 days of quarantine	100%	s.o	s.o	s.o	↑	We implemented PEP with HCQ safely under proper monitoring and no patients were diagnosed with COVID-19 additionally. Randomized clinical studies are needed to evaluate if PEP is an effective option for outbreak response against COVID-19
Mahevas 2020 (France)_	Observational	March 17, 2020 to March 31, 2020	181	- ≥ 18 and ≤ 80 years old - PCR confirmed SARS-CoV-2 infection - required oxygen by mask or nasal prongs - hypoxemic pneumonia due to COVID-19	Hydroxychloroquine + standard care 600 mg daily in the first 48h after hospitalisation	Standard care	Transfer to the ICU within 7 days of inclusion or death from any cause – n (%) Mortality at day 7 – n (%) Occurrence of ARDS	16 (20.5) 3 (2.8) 24 (27.7)	21 (22.1) 4 (4.6) 23 (24.1)		0.93 (0.48 – 1.81) 0.61 (0.13 – 2.90) 1.15 (0.66 – 2.01)	Φ Φ Φ	HCQ treatment at 600 mg/day added to standard of care did not significantly reduce admission to ICU or death at day 7 after hospital admission, or ARDS in hospitalised patients with hypoxemic pneumonia due to COVID-19.
Tang 2020 (Chine)	Open-label, randomized, controlled trial	February 11, 2020 to february 29, 2020	150	- ≥ 18 years old - ongoing SARS-CoV-2 infection confirmed by RT-PCR	Hydroxychloroquine + standard care 1200 mg daily for 3 days followed by 800 mg daily for the remaining days Treatment duration:	Standard care	28-day negative conversion rate - % (IC 95%) Negative conversion rate at day 4, 7, 10, 14 and 21 Negative conversion time – median in days (IC 95%) Symptoms alleviation within 28-day - Rate : % (IC 95%) - Median in days (IC 95%)	85.4 (73.8 - 93.8) Similar 8 (5 – 10) 59.9 (45.0 – 75.3) 19 (14 – 22)	81.3 (71.2 – 89.6) Similar 7 (5 – 8) 66.6 (39.5 – 90.9) 21 (14 – not estimable)	P = 0.34 P = 0.97	HR = 0.846 (0.580 – 1.234)	Φ Φ Φ Φ Φ	There is no increase of negative conversion rate of SARS-CoV-2 conferred by the addition of HCQ administration to the current SOC. An evident efficacy of HCQ on the alleviation of symptoms was demonstrated in the subgroup of patients without receiving antiviral treatment in the <i>post-hoc</i> analysis. This was further supported by a significantly greater

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
					- 2 weeks for mild/moderate patients - 3 weeks for severe patients		- Efficacy of HCQ Normalization of elevated CRP – median in days (IC 95%) Recovery of lymphopenia – median in days (IC 95%) Absolute change of CRP – mean change in mg/L Absolute change in lymphocyte count – mean change in 10 ⁹ /L	14 (5 – 21) 8 (5 - 14) 15 (7 – not estimable) - 6.986 0.062	15 (10 – 15) - 2.723 0.008	P = 0.42 P = 0.76 P = 0.045 P = 0.547	HR = 8.8 (1.1 – 71.3)	↑ Φ Φ ↑ Φ	reduction of CRP conferred by the addition of HCQ, which also led to more rapid recovery of lymphopenia, albeit no statistical significance. Our results did not support the clinical use of HCQ to suppress viral replication.
Barbosa 2020 (États-Unis)	Étude rétrospective	Last two weeks of March, 2020	63 patients (32 receiving hydroxychloroquine, 31 supportive care)	Consecutive adult subjects admitted for viral pneumonia secondary to SARS-CoV-2 (by polymerase chain reaction)	Initial loading dose of 400mg by mouth bi-daily of off label hydroxychloroquine for one to two days and three to four subsequent days of a 200mg to 400mg once daily	Supportive care	Évolution du besoin ventilatoire Taux de lymphocytes Mortalité Effets indésirables	Augmentation du besoin de support ventilatoire est statistiquement plus importante dans le groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine (p = 0,013). Réduction du taux de lymphocytes moins importante chez les patients ayant reçu l'hydroxychloroquine que chez ceux ayant eu les soins de support, mais la différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,413). Les neutrophiles ont également davantage augmenté chez les patients ayant reçu l'hydroxychloroquine mais la différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,051). Taux de mortalité numériquement plus élevé dans le groupe ayant reçu l'hydroxychloroquine (12,9 % contre 3,0 %, p = 0,196). Aucune torsade de pointe n'a été observée.	s.o.	s.o.	s.o.	↓ Φ ↓ Φ	The administration of HCQ did not result in a higher negative conversion rate but more alleviation of clinical symptoms than SOC alone in patients hospitalized with COVID-19 without receiving antiviral treatment, possibly through anti-inflammatory effects. Adverse events were significantly increased in HCQ recipients but no apparently increase of serious adverse events.
Feng Z 2020 (Chine)	Cohorte rétrospective, multicentrique (9) avec analyse sous-groupe chloroquine	from January 17, 2020 to February 28, 2020	192 (un centre seulement avait traité avec chloroquine)	All consecutive adult patients with confirmed COVID-19 who were treated in Second Hospital of Changde	Chloroquine 500 mg BID	Sans chloroquine	severe COVID-9 pneumonia (include severe and critical types)	None of patients treated with chloroquine developed severe pneumonia, though without significance In addition, there was no significant difference in reported adverse events and ≥ Grade 3 adverse events between the two groups	s.o.	P=0.074 P = 0.777 and 0.440, respectively	difference, 12.0%; 95% CI, -3.5% to 30.0%;	↑ (en faveur) Φ	nonspecific antivirals or chloroquine did not have significant impact on clinical progression

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Huang 2020 (Chine)	essai clinique contrôlé, à répartition aléatoire	From Jan 27, 2020 to Feb 15, 2020	22	tested positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR	Chloroquine 500mg orally twice daily for 10 days	Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg orally twice daily for 10 days	-RT-PCR negative at : Day14 Day10 Day7 -lung CT scan improvement at : Day14 Day10 -hospital discharge at day 14 -clinical recovery at day 10.	100% 90% 70% 100% 20% 100% 80%	92% 75% 58% 75% 8% 50% 58%	1.09 (1-1.33) 1.20 (0.84-2) 1.20 (0.6-2.4) 1.33(1-2) 2.4(0.1-12.3) 2(1.3-4) 1.4(0.8-2.8)		↑ ↑ ↑	These results suggest that Chloroquine has slight advantage over Lopinavir/Ritonavir. The absence of a specific cure, old drugs such as Chloroquine may be repurposed to fight this novel disease and save lives worldwide.
Chorin 2020 (États-Unis)	Cohorte rétrospective sans comparateur	The closing date of follow-up was March 28th 2020.	84	consecutive adult patients who were hospitalized at NYU Langone medical center with a positive SARS-CoV-2 disease and were treated with the combination of HY/AZ.	Hydroxychloroquine + azithromycine	s.o.	Allongement intervalle QT > 40 millisecondes après 3-4hr traitement Allongement intervalle QT > 50 millisecondes après 3-4hr traitement Torsade de pointe Décès	30% 11% Aucune torsade de pointe n'est survenue, y compris chez les patients les plus à risque (QT>500 ms). 4 suites d'une défaillance multiviscérale, sans signes d'arythmies		s.o.	s.o.	↓ ↓ Φ Φ	Our data suggest that baseline QTc is not a reliable All rights reserved. No reuse allowed without permission. author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050 . The copyright holder for this preprint (which was not peer-reviewed) is the predictor of severe QTc prolongation in these patients. We suggest that QTc should be followed repeatedly in patients with SARS-CoV-2 infection treated with HY/AZ, particularly in patients with renal failure, a common complication in patients with SARS-CoV-2.
Borba 2020 (Brésil)	ECRA phase IIb 1 centre	March 23 to april 5, 2020	81	Adult patients who were hospitalized with severe SARS-CoV-2 infection	High-dosage CQ - 600 mg BID for 10 days	Low-dosage CQ - 450 mg BID on day 1 and DIE for 4 days	Lethality (%) – OR (95 % CI) Death controlled by age – OR (95% CI) Safety -QTc > 500 ms (%)	39,0 % 18.9 %	15,0 % 11.1 %		3.6 (1.2 – 10.6) 2.8 (0.9 – 8.5)	↓ Φ ↓	The preliminary findings of this study suggest that the higher CQ dosage should not be recommended for critically ill patients with COVID-19 because of its potential safety hazards, especially when taken concurrently with azithromycin and oseltamivir. These findings cannot be extrapolated to patients with nonsevere COVID-19.
Ramireddy 2020 United states	Case series	February 1 to april 4, 2020	98 10 patients with HCQ only were not used for inter-group	Patients with confirmed COVID-19 infection as well as patients	HCQ + AZ (n = 61) For HCQ, most patients (87.0%) received	AZ (n = 27) PO or IV 500mg daily or 500mg on day 1 followed by 250mg daily on	Mean change in QTc values Patients with critical level of QTc prolongation – n	17.2±39.0 ms 7	0.5±40.3 ms 5	P = 0.07 P=0.37	s.o.	↓ ↓	With the drug combination, QTc prolongation was several-fold higher compared to azithromycin alone. The balance between uncertain benefit

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR, RC, RA + IC 95%	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
			comparison	under investigation admitted at Cedars-Sinai Medical Center who received either AZ and/or HCQ as part of their medical treatment. Patients who had at least two 12-lead electrocardiograms (ECGs) performed in our MUSE system.	400mg PO twice daily prior to receiving a dosage of 200mg PO twice daily on days 2-5	days 2-5	Other safety parameters - n (syncope, torsades de pointes, or other lethal arrhythmias during or after drug administration)	0	0			Φ	and potential risk when treating COVID-19 patients with these drugs should be carefully assessed prior to use.

Tableau A-3 Appréciation de la preuve scientifique

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
HYDROXYCHLOROQUINE EN PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle, ne permet pas d'apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en prophylaxie post-exposition au SARS-CoV 2 [Lee <i>et al.</i> , 2020].						
Hydroxychloroquine	Patients et auxiliaires de vie négatifs d'un centre d'hébergement et de soins de longue durée qui ont été exposés à deux personnes atteintes par la COVID-19	Quantité d'étude : 1 N = 211 Devis : 1 étude observationnelle non comparative Biais/limites : élevés Précision : Puissance = non disponible	Faible	Non applicable (1 seule étude)	En faveur mais incertitude très importante	Faible (population, contexte clinique, Corée du Sud) Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
HYDROXYCHLOROQUINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-AMÉLIORATION/RÉSOLUTION SYMPTÔMES ET SIGNES RADIOLOGIQUES						
L'état actuel des connaissances, basé sur 2 ECRA et un essai pilote, montre que l'usage de l'hydroxychloroquine pourrait amener certains bénéfices comparativement aux soins standard quant à la résolution des symptômes et l'amélioration de signes radiologiques de la COVID-19 chez des patients dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Chen, 2020a; Chen, 2020b; Tang <i>et al.</i> , 2020].						
Hydroxychloroquine	COVID-19 Hospitalisée	Quantité d'études : 3 études N = 242	Faible	Modérée (3 études présentent une légère amélioration de certains symptômes et signes radiologiques en faveur de l'hydroxychloroquine)	Très faible Pas d'amélioration observée sur le pronostic des patients	Faible (population , contexte clinique, Chine.)
		Devis : 3 ECRA incluant 1 ECRA pilote				
		Biais/limites : modérés				
		Précision : Puissance = non disponible				
						Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
HYDROXYCHLOROQUINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-ÉVOLUTION CLINIQUE ET PRONOSTIC						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et trois études observationnelles dont les résultats sont incohérents, ne permet pas de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices ou une aggravation de l'état de santé et du pronostic des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Barbosa <i>et al.</i> , 2020; Chen, 2020b; Magagnoli <i>et al.</i> , 2020; Mahevas <i>et al.</i> , 2020; Tang <i>et al.</i> , 2020].						
Hydroxychloroquine	COVID-19 Hospitalisé e	Devis : 2 ECRA 2 études rétrospectives 1 étude observationnelle N = 824 Biais/limites : modérés Précision : Puissance = non disponible	Faible	Faible (Les conclusions des ECRA et des études observationnelles ne vont pas dans le même sens)	Très faible Pas d'amélioration observée sur le pronostic des patients	Modérée (population , contexte clinique, Chine, États-Unis, France) Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-AMÉLIORATION/RÉSOLUTION SYMPTÔMES ET SIGNES RADIOLOGIQUES							
L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine sur l'amélioration/résolution des symptômes et signes radiologiques de la COVID-19 chez les patients dont l'état requiert une hospitalisation . [Gautret <i>et al.</i> , 2020a; Magagnoli <i>et al.</i> , 2020; Million, 2020].							
Hydroxychloroquine + azithromycine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 3 études observationnelles N = 1 509	Très faible	Faible (Les conclusions des études ne vont pas dans le même sens)	Très Faible Incertitude très importante. Pas de comparateur dans deux études observationnelles.	Modérée (stade, contexte clinique, France, États-Unis)	Insuffisant
		Devis : 2 études observationnelles 1 cohorte rétrospective					
		Biais/limites : élevés					
		Précision : Puissance = non disponible					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS- ÉVOLUTION CLINIQUE ET PRONOSTIC							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études observationnelles et une étude rétrospective, ne permet pas de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine, en association à l'azithromycine, amène des bénéfices dans l'évolution clinique et le pronostic de la COVID-19 chez des patients dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Gautret <i>et al.</i> , 2020a; Magagnoli <i>et al.</i> , 2020; Million, 2020].							
Hydroxychloroquine + azithromycine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 3 études observationnelles N = 1 509	Très faible	Faible (Les conclusions des études ne vont pas dans le même sens)	Très Faible Incertitude très importante. Pas de comparateur dans deux études observationnelles.	Modérée (stade, contexte clinique, France, États-Unis)	Insuffisant
		Devis : 2 études observationnelles 1 cohorte rétrospective					
		Biais/limites : élevés					
		Précision : Puissance = non disponible					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
CHLOROQUINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS- ÉVOLUTION CLINIQUE ET PRONOSTIC						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle, ne permet pas de déterminer si l'usage de la chloroquine permettrait d'éviter le développement d'une pneumonie sévère chez les patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Feng <i>et al.</i> , 2020].						
Chloroquine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 1 étude N = 192 Devis : Cohorte rétrospective avec comparateur Biais/limites: élevés Précision : paramètres d'analyse semblent bien définis pour circonscrire la population et les images radiologiques (2 radiologistes ont analysé de façon indépendante) Puissance = non disponible	Faible	Non applicable (1 seule étude)	Très faible Information descriptive sans accès aux données brutes ou analysées pour les apprécier.	Faible (population, contexte clinique, Chine) Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
CHLOROQUINE CONTRE LOPINAVIR/RITONAVIR CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS- AMÉLIORATION/RÉSOLUTION SYMPTÔMES ET SIGNES RADIOLOGIQUES						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 22 sujets, montre que l'usage de la chloroquine peut amener des bénéfices supérieurs à l'association lopinavir/ritonavir quant à l'amélioration de signes radiologiques de la COVID-19 chez des patients dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Huang <i>et al.</i> , 2020].						
Chloroquine contre lopinavir/ritonavir	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :1 N = 22	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	En faveur mais incertitude très importante	Faible (biais, population, contexte clinique, Chine)
		Devis : ECRA				
		Biais/limites : élevés				
		Précision : appréciation subjective Puissance = non disponible				
Insuffisant						

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
CHLOROQUINE CONTRE LOPINAVIR/RITONAVIR CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS- ÉVOLUTION CLINIQUE ET PRONOSTIC							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 22 sujets, montre que l'usage de la chloroquine pourrait permettre une sortie de l'hôpital plus rapide que celui de l'association lopinavir/ritonavir [Huang et al., 2020]							
Chloroquine contre lopinavir/ritonavir	COVID-19 hospitalisé	Quantité d'études :1 N = 22 Devis : ECRA Biais/limites: élevés Précision : appréciation objective Puissance = non disponible	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	En faveur mais incertitude très importante	Faible (biais, population, contexte clinique, Chine)	Insuffisant


Tableau A-4 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Juridictions	Recommandations et modalités d'usage
Chine [China National Health Commission, 2020]	Chloroquine phosphate (CNHC) : Adulte avec un poids supérieur à 50 kg : 500 mg, BID pour 7 jours Adulte avec un poids inférieur à 50 kg : 500 mg, BID aux jours 1 et 2 ensuite DIE les jours 3 à 7.
Chine [Jin <i>et al.</i> , 2020]	Antiviral treatment At present, there is no evidence from RCT to support specific drug treatment against the new coronavirus in suspected or confirmed cases.
Corée [Sung-sun, 2020]	Si plus de 10 jours se sont écoulés depuis le début de la maladie et que le patient est âgé ou présente des comorbidités et que ses symptômes sont sévères, un traitement antiviral devrait être considéré et débuté dans les meilleurs délais. Comme la chloroquine n'est pas disponible en Corée, il est recommandé de recourir à l'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg par jour.
Italie [Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]	Patient positif pour COVID-19 avec de légers symptômes respiratoires avec : Âge > 70 ans et/ou avec des facteurs de risque (MPOC, diabète et maladie cardiaque) ou symptômes légers (fièvre > 37,5°C), toux, dyspnée (de légère à modérée) et radiographie thoracique évocatrice d'une pneumonie. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chloroquine 500 mg BID ou ▪ Hydroxychloroquine 200 mg BID x 5-20 jours selon évolution clinique; <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec lopinavir / ritonavir 200/50 mg 2 capsules BID (ou 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir 100 mg ou darunavir / cobicistat 800/150 mg die) • Patients dont l'état clinique présente une détérioration rapide ou nécessitant de l'oxygénothérapie : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chloroquine 500 mg BID ou ▪ Hydroxychloroquine 200 mg BID x 5-20 jours selon évolution clinique; En association avec le remdésivir : 200 mg IV sur 30 minutes puis 100 mg IV par jour pour 9 jours additionnels.
France [Haut Conseil de la santé publique, 2020]	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats exploratoires de l'étude de Gautret et coll sur 26 patients doivent être considérés avec prudence en raison du faible effectif de l'étude, incluant en partie des patients asymptomatiques, de l'absence de bras témoin, du critère de jugement uniquement virologique (pas de données cliniques). La nature pré-clinique des données ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine ou de l'association hydroxychloroquine + azithromycine, mais demandent à être confirmés (ou infirmés). De plus, il n'existe actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie du COVID-19. • En raison des très fortes réserves sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine liées au très faible niveau de preuve, tous les moyens nécessaires doivent être mobilisés pour la réalisation d'essai démonstratif selon un schéma standardisé pour mieux encadrer l'utilisation de ces médicaments pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 • Advenant l'usage de l'hydroxychloroquine, la posologie maximale recommandée est de 600 mg par jour pour un adulte. La posologie utilisée dans l'essai européen Discovery, chez des patients hospitalisés avec une surveillance de l'ECG et des concentrations plasmatiques est la suivante : dose de charge de 400 mg deux fois par jour à J1, puis dose quotidienne de 400 mg en 1 prise par jour pendant 9 jours. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients recevant ce traitement pour COVID-19 et d'assurer un monitoring cardiaque.
Belgique [Van Ierssel <i>et al.</i> , 2020]	<ul style="list-style-type: none"> • Patients appartenant à un groupe à risque présentant des symptômes faibles à modérés (dyspnée ne présentant pas de signes de pneumonie et nécessitant pas d'oxygène) <ul style="list-style-type: none"> ○ Envisager hydroxychloroquine <ul style="list-style-type: none"> ▪ 400 mg au moment de la suspicion/diagnostic ▪ 400 mg 12 heures plus tard ▪ puis 200g BID jusqu'au jour 5 • Patients appartenant à un groupe à risque avec symptômes sévères (au moins 1 des éléments suivants : rythme respiratoire ≥ 30, saturation en oxygène $\leq 93\%$, rapport de la pression partielle artérielle en oxygène et de la fraction inspirée en oxygène inférieure à 300 mm Hg, infiltrats sur plus de 50 % du champ pulmonaire) <ul style="list-style-type: none"> ○ Débuter hydroxychloroquine <ul style="list-style-type: none"> ▪ 400 mg au moment de la suspicion/diagnostic

Juridictions	Recommandations et modalités d'usage
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 400 mg 12 heures plus tard ▪ puis 200mg BID jusqu'au jour 5
Pays-Bas (Dutch Center of Disease control)	<ul style="list-style-type: none"> • Infections sévères nécessitant une hospitalisation et ventilation mécanique ou une admission aux soins intensifs (avec ou sans ventilation mécanique) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Chloroquine <ul style="list-style-type: none"> ▪ 600 mg (base), suivi de 300 mg 12h plus tard ▪ 300 mg BID aux J2 à 5
États-Unis-IDSA [IDSA, 2020]	<p>Recommendation 1. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends hydroxychloroquine/chloroquine in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)</p> <p>Recommendation 2. Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends hydroxychloroquine/chloroquine plus azithromycin only in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)</p>
États-Unis-NIH [NIH, 2020]	<p>Whenever possible, the Panel recommends that promising, unapproved or unlicensed treatments for COVID-19 be studied in well-designed controlled clinical trials. This includes drugs that have been approved or licensed for other indications.</p> <p>At present, no drug has been proven to be safe and effective for treating COVID-19. There are insufficient data to recommend either for or against the use of any antiviral or immunomodulatory therapy in patients with COVID-19 who have mild, moderate, severe, or critical illness (AIII).</p> <p>There are insufficient clinical data to recommend either for or against using chloroquine or hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 (AIII).</p> <p>If chloroquine or hydroxychloroquine is used, clinicians should monitor the patient for adverse effects, especially prolonged QTc interval (AIII).</p> <p><i>QTc prolongation due to agents such as chloroquine or hydroxychloroquine is a potential problem for patients with underlying heart disease and/or those who concurrently use drugs that prolong the QTc interval (e.g., azithromycin, quinolones).</i></p>
Amérique du Nord [Chiotos <i>et al.</i> , 2020]	<p>Children with COVID-19/SARS-CoV-2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • The suggested approach for nearly all children with COVID-19 is supportive care. • The panel suggests that clinical criteria, and specifically respiratory support requirements, be used to define scenarios in which use of antiviral agents is considered. • Supportive care alone is appropriate for the majority of children with severe COVID-19. Use of antivirals could be considered on a case-by-case basis, preferably as part of a clinical trial if available. • If an antiviral is used, the panel suggests use of remdesivir as the preferred agent, preferably as part of a clinical trial if available. • Use of hydroxychloroquine could be considered, in particular for patients who are not candidates for remdesivir, when remdesivir is not available, or while awaiting delivery of remdesivir from the manufacturer, preferably as part of a clinical trial if available. The panel recommends against use of hydroxychloroquine in combination with azithromycin. • The panel suggests a hydroxychloroquine dosing regimen that includes a loading dose on day 1 and a total duration of no more than five days. • The panel suggests monitoring patients with known G6PD deficiencies for hemolysis during hydroxychloroquine therapy.
Inde [Kapoor <i>et al.</i> , 2020]	<p>Recommendations for use of hydroxychloroquine in COVID-19 therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECG is recommended for measurement of QTc interval in all hospitalized COVID-19 patients, before starting HCQ and patients can be categorized as following : <ul style="list-style-type: none"> ○ Group A : Normal QTc. <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCQ can be given with no further risk stratification. ○ Group B : QTc < 500 ms. <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCQ to be given with caution. ○ Group C : QTc ≥ 500 ms : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Low COVID 19 risk. HCQ : preferably avoided or used with caution. ▪ High COVID 19 risk. HCQ : used with close monitoring. • Off-label indication in patients with severe disease and requiring ICU management : <ul style="list-style-type: none"> ○ HCQ : 400 mg BID for one day followed by 200 mg BID for 4 days, in combination with ○ Azithromycin : 500 mg QD for 5 days • The above regimen is presently not recommended for children less than 12 years, and pregnant or lactating women. • Frequency of ECG monitoring : <ul style="list-style-type: none"> ○ In patient with QTc > 500 ms at baseline, perform an ECG at 2-4 h after the first dose to measure any change in QTc, and then at 48h and 96h. ○ If there is prolongation in QTc interval by more than 60 ms from baseline, reassess benefit versus risk of continuing HCQ therapy.

Juridictions	Recommandations et modalités d'usage
	<p>Recommendations for use of hydroxychloroquine in COVID-19 prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ is recommended for prophylactic use as follows : <ul style="list-style-type: none"> ○ Asymptomatic healthcare workers involved in the care of suspected or confirmed cases of COVID 19 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 400 mg twice a day on day 1, followed by 400 mg once weekly for next 7 weeks, to be taken with meals. ○ Asymptomatic household contacts of laboratory confirmed cases <ul style="list-style-type: none"> ▪ 400 mg twice a day on day 1, followed by 400 mg once weekly for next 3 weeks, to be taken with meals. • The drug is not recommended for prophylaxis in children under 15 years of age, and contraindicated in persons with retinopathy and pregnant women.
<p>Allemagne [Kluge <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>To date there is not enough data to recommend a specific antiviral treatment for COVID-19. Several drugs (hydroxychloroquine/chloroquine, lopinavir/ritonavir, camostat mesilate, remdésivir and others) have been considered as treatment options.</p> <p>We recommend to only use those options as part of compassionate use programs or approved study protocols after carefully evaluating risks and benefits for the individual patient.</p>

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

