

2020-06-15 11:00

**15 juin 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 mise à jour 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.

## MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse 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. 87p.

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.*

### **POSITION DE L'INESSS À CE JOUR – [15 juin 2020]**

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.

#### 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.

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

- Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité et l'innocuité 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.

*Pour un résumé de l'état actuel des connaissances scientifiques sur différents paramètres d'efficacité et d'innocuité pour les différentes populations se référer au tableau résumé ci-dessous.*

*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 un macrolide, dans l'évolution clinique ou le pronostic de la COVID-19 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES-PATIENTS HOSPITALISÉS DANS UN ÉTAT GRAVE OU CRITIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés (Comparativement aux soins standards)	#études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique et amplitude de l'effet	Niveau de preuve scientifique
<b>PROPHYLAXIE</b>				
Prophylaxie post-exposition	Hydroxychloroquine	1 ECRA et 1 étude de cohorte sans comparateur	Pas de bénéfices cliniques	Modéré
Prophylaxie pré-exposition	Hydroxychloroquine ou chloroquine	Aucune	s.o.	Insuffisant
<b>TRAITEMENT</b>				
<b>COVID-19 CONFIRMÉE, MAIS PATIENTS NON HOSPITALISÉS</b>				
Évolution clinique, pronostic, mortalité	Hydroxychloroquine ou chloroquine	Aucune	s.o.	Insuffisant
<b>COVID-19 CONFIRMÉE ET PATIENTS HOSPITALISÉS DANS UN ÉTAT GRAVE OU CRITIQUE</b>				
Évolution clinique, résolution des symptômes et amélioration des signes radiologiques	Hydroxychloroquine	2 petits ECRA et 1 essai pilote	Pas de bénéfices cliniques	Insuffisant
	Chloroquine	1 étude de cohorte	Pas de bénéfices cliniques	Insuffisant
Besoins en oxygénothérapie	Hydroxychloroquine	5 études de cohorte	Pas de bénéfices cliniques	Faible
	Hydroxychloroquine + macrolide	2 études de cohorte	Pas de bénéfices cliniques	Faible
Durée d'hospitalisation	Hydroxychloroquine	2 études de cohorte	Pas de bénéfices cliniques	Insuffisant
	Hydroxychloroquine + macrolide	1 étude de cohorte	Diminution de la durée d'hospitalisation	Insuffisant
	Chloroquine	1 étude observationnelle	Pas de bénéfices cliniques	Insuffisant
Mortalité	Hydroxychloroquine	7 études de cohorte	Pas de bénéfices cliniques	Faible
	Hydroxychloroquine + macrolide	5 études de cohorte	Pas de bénéfices cliniques	Faible
	Chloroquine	Aucune	s.o.	Insuffisant
	Chloroquine + macrolide	Aucune	s.o.	Insuffisant
Innocuité	Hydroxychloroquine	4 ECRA et 9 études de cohorte	Risque d'effets indésirables cardiaques chez des patients à risque	Faible
	Hydroxychloroquine + macrolide	5 études de cohorte		
	Chloroquine	2 ECRA et 2 études de cohorte		
	Chloroquine + macrolide	Aucune		

## **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.

Compte tenu de la publication de nouvelles études cliniques et de nouvelles prises de position sur l'usage de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine comme traitement à visée thérapeutique par d'autres pays ainsi que l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse. Par contre, dans l'avenir, ce document ne sera mis à jour que si des études publiées avaient pour conséquence de changer la prise de position de l'INESSS.

# 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 réglementaires, 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 tirés 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. La stratégie est disponible à l'annexe A. 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 11 juin 2020) : MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 11 juin 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 Micromedex<sup>1</sup>, Mothertobaby<sup>2</sup>, CRAT<sup>3</sup>, InfantRiskCenter<sup>4</sup>, des 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 service<sup>5</sup>) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. La monographie de Plaquenil<sup>MC</sup> 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 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2. 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. Compte tenu de la publication de nouvelles études cliniques avec un meilleur devis, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été modifiés depuis la dernière mise à jour pour ne conserver que les études les plus pertinentes pour apprécier les bénéfices potentiels et le profil d'innocuité de ces médicaments dans le contexte de la COVID-19. Par conséquent, en ce qui concerne le traitement, seules les études de cohortes comparatives de plus de 30 sujets et les ECRA ont été conservées.

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 tirés des études cliniques publiées a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-1 et B-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

---

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

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

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

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

<sup>5</sup> [https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01\\_14](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01_14) (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé<sup>6</sup>, modéré<sup>7</sup>, faible<sup>8</sup> et insuffisant<sup>9</sup>. 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 B-3 de l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée selon Lucas et coll. [Lucas *et al.*, 2007].

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

<b>Inclusion</b>	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SRAS-CoV 2
Intervention	Chloroquine, hydroxychloroquine seule ou en association avec azithromycine +/- soins standards, autre médicament
Comparateur	Placebo, soins standards, autre posologie ou durée
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.
<b>Exclusion</b>	
Population	Autres que COVID-19
Devis	<u>Prophylaxie</u> série de cas < 20 sujets ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial  <u>Traitement</u> Rapport de cas ; série de cas ; étude descriptive ; étude de cohorte sans comparateur (ne s'applique que pour l'efficacité ; pas pour l'innocuité), étude de cohorte avec comparateur < 30 sujets ; 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> Négativisation 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)

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

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



**Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise**

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SRAS-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 C, tableau C-1). 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 (noms et affiliations à l'annexe D), 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
- 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. Le 27 mai dernier, le groupe d'experts a été à nouveau réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur ces médicaments publiés depuis la dernière mise à jour. 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 et du 15 avril 2020.

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 en continu et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse en continu a été effectuée par 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 SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Ce virus à ARN 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]. Des complications inflammatoires partageant des similarités avec le syndrome d'activation macrophagique

ou l'hémophagocytose lympho-histiocytaire (sHLH), secondaires à l'infection, ont aussi été observées chez certains patients [McGonagle *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 SRAS-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, deux études 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 ont été répertoriées. Les résultats de ces études n'ont pas été décrits ci-dessous [Gautret *et al.*, 2020b]. Par ailleurs, deux autres études qui avaient pour objectif d'apprécier les effets de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine sur l'évolution clinique de patients COVID-19 hospitalisés n'ont pas utilisé de groupe comparateur et ont donc été retirées de la présente version pour ce qui a trait à l'efficacité, mais ont été conservées dans la section sur l'innocuité [Gautret *et al.*, 2020a; Million *et al.*, 2020]. Enfin, les résultats d'un ECRA qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de la chloroquine au traitement lopinavir/ritonavir ont été retirés de cette version du fait que l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir n'ait pas été démontrée à ce jour [Huang *et al.*, 2020b]. Le sommaire des caractéristiques de ces études a été conservé et présenté dans le tableau B-1 de l'annexe.

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. Seuls les paramètres d'intérêts sur l'amélioration ou la résolution des symptômes ou des signes radiologiques, l'évolution clinique, le pronostic ou la survie/mortalité sont présentés. Compte tenu de la disponibilité de devis mieux adaptés avec une qualité méthodologique jugée plus acceptable ni les rapports de cas, les séries de cas, les études de cohorte sans comparateur et celles avec comparateurs, mais dont l'échantillon est inférieur à 30 sont décrits.

## Hydroxychloroquine ou chloroquine en prophylaxie

### Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 12 juin 2020, une étude de cohorte réalisée en Corée du Sud sur 211 participants [Lee *et al.*, 2020] et un ECRA à double insu réalisé au Canada et aux États-Unis sur 821 participants [Boulware *et al.*, 2020] ont été publiées sur les bénéfices cliniques potentiels associés à l'usage de l'hydroxychloroquine (HCQ) en prophylaxie post-exposition au SRAS-CoV 2, dont un ECRA depuis la dernière mise à jour, mais aucune étude en pré-exposition ou sur la chloroquine. Les deux études incluaient des adultes ayant été exposés à des personnes infectées par le SRAS-CoV-2, mais seule l'ECRA incluait un groupe comparateur ayant reçu un placebo. Par ailleurs, les participants de l'étude de cohorte étaient plus âgés que ceux de l'ECRA, avec une moyenne d'âge de 82 ans chez les patients et de 65,8 ans chez les auxiliaires de vie de l'étude de cohorte [Lee *et al.*, 2020] contre un âge médian de 40 ans (EIQ : 33-50) dans l'ECRA [Boulware *et al.*, 2020]. Cette différence s'explique par le fait que l'étude de Lee et coll. a été réalisée dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée, alors que celle de Boulware et coll. a recruté ses participants par l'intermédiaire de plateformes médiatiques et des réseaux sociaux.

Les participants de l'étude de cohorte ont tous reçu une dose quotidienne de HCQ de 400 mg pendant 14 jours [Lee *et al.*, 2020], alors que les personnes du groupe HCQ de l'ECRA ont reçu 1400 mg le premier jour (800 mg puis 600 mg après 6 à 8 heures), puis 600 mg par jour pendant 4 jours supplémentaires; le même régime ayant été suivi par les participants du groupe placebo. La durée médiane entre l'exposition au SRAS-CoV-2 et le début du traitement était de 58 heures (EIQ : 48-106) dans l'étude de cohorte [Lee *et al.*, 2020], alors que tous les participants de l'ECRA ont initié leur traitement dans les 4 jours suivant l'exposition [Boulware *et al.*, 2020]. Les infections au SRAS-CoV-2 et l'innocuité étaient les paramètres cliniques d'intérêt principaux dans les deux études. Toutefois le manque d'accès aux tests diagnostiques représentait une limite dans l'ECRA qui a donc classifié les participants comme COVID-19 confirmés ou probables suite à l'évaluation par des médecins infectiologues des données partagées par les participants au sein du sondage qu'ils ont complétés [Boulware *et al.*, 2020]. Si le suivi à distance des participants a permis de recruter des participants à travers le Canada et les États-Unis (et donc d'augmenter la généralisabilité des résultats), cette méthode a aussi pour limite que les données sont issues des réponses aux sondages des participants. Dans l'étude de cohorte, tous les participants ont été testés par PCR après leur traitement [Lee *et al.*, 2020].

### Résultats sur le taux d'infection au SRAS-CoV-2

Seul l'ECRA a évalué l'efficacité de la HCQ en prophylaxie post-exposition comparativement à un placebo. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes sur la proportion de participants avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée ou probable (11,8% contre 14,3%; différence absolue: -2,4, [IC 95%: -7,0; 2,2], valeur de p = 0,35) [Boulware *et al.*, 2020]. Par ailleurs, les auteurs ont rapporté que 75,4% des participants du groupe HCQ avaient

parfaitement adhéré au traitement, contre 82,6% des participants du groupe placebo (valeur de  $p = 0,01$ ).

Dans leur étude de cohorte sans comparateur, Lee et coll. ont rapporté que 100 % des participants à l'étude ayant reçu l'HCQ ont été testés négatifs par PCR un ou deux jours avant la fin des deux semaines de quarantaine avant que l'HCQ ne soit arrêtée et la quarantaine progressivement levée à la suite de la confirmation des résultats. Toutefois, 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'HCQ étaient également négatifs à la fin des 14 jours de quarantaine [Lee *et al.*, 2020].

#### Résultats sur les taux d'hospitalisation ou de décès

Dans l'ECRA, aucun décès n'a été rapporté et une personne a été hospitalisée (0,2%) dans chacun des groupes HCQ et placebo [Boulware *et al.*, 2020]. Si un suivi a été effectué jusqu'à 6 semaines après le traitement, le jeune âge des participants ainsi que le bon état de santé général au début de l'étude sont toutefois à prendre en considération lors de l'interprétation des résultats.

#### **Appréciation de la preuve scientifique-post-exposition**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohorte et un ECRA à double insu, suggère que l'hydroxychloroquine ne permet pas de prévenir une infection au SRAS-CoV 2 en prophylaxie post-exposition.

**Niveau de preuve scientifique** : modéré

#### **Appréciation de la preuve scientifique-pré-exposition**

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en prévention d'une infection au SRAS-CoV 2 en prophylaxie pré-exposition.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

#### **Hydroxychloroquine ou chloroquine chez patients non hospitalisés**

En date du 11 juin 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'HCQ ou la chloroquine (CQ) 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

## Efficacité chez les patients hospitalisés

### Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 11 juin 2020, quatre ECRA et quatorze études de cohorte avec des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans lesquelles la CQ ou l'HCQ ont été utilisées, seules ou en combinaison avec de l'azithromycine, pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés, dont huit depuis la dernière mise à jour. Un sommaire des caractéristiques de chacune est présenté dans le tableau B-1 de l'annexe. Les caractéristiques et résultats de deux études anciennement publiées sur medRxiv ont été ajustés pour correspondre aux informations des versions publiées dans un journal révisé par les pairs [Mahévas *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020]. En bref, sur les dix-huit publications, sept sont des prépublications sans révision par les pairs. Toutes incluaient des sujets hospitalisés avec un diagnostic de pneumonie ou d'infection au SRAS-CoV 2, incluant une étude réalisée uniquement sur des patients à un stade critique [Yu *et al.*, 2020], une autre uniquement sur des patients au stade modéré [Kim *et al.*, 2020a] et deux études ayant inclus des patients < 18 ans [Ip *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020].

Les quatre ECRA étaient de petite taille (N=30-150), ce qui limite leur puissance statistique, et trois ont été réalisés dans des centres uniques, ce qui limite leur généralisabilité [Borba *et al.*, 2020; Chen, 2020a; Chen, 2020b]. Trois petits ECRA réalisés en Chine visaient à comparer l'efficacité de la HCQ aux soins standards en utilisant des paramètres d'intérêt variables concernant majoritairement les changements dans l'état clinique des patients (i.e. fièvre, toux, imagerie pulmonaire) [Chen, 2020a; Chen, 2020b; Tang *et al.*, 2020]. Le quatrième ECRA, réalisé au Brésil, a évalué les effets sur la mortalité et l'innocuité de deux posologies et durée de traitement de la CQ, sans groupe comparateur [Borba *et al.*, 2020].

Sur les quatorze études de cohorte, onze ont utilisé la HCQ [Barbosa *et al.*, 2020; Geleris *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020a; Magagnoli *et al.*, 2020; Mahévas *et al.*, 2020; Mallat *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020; Mehra *et al.*], dont six avec un macrolide (azithromycine ou clarithromycine) [Ip *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020a; Magagnoli *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020; Mehra *et al.*] et trois ont utilisés la CQ [Feng *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020a; Mehra *et al.*], dont une avec un macrolide [Mehra *et al.*]. Toutes les études utilisaient des soins standards comme comparateur et l'étude de Kim et coll. comparait l'efficacité de trois traitements : HCQ/ antibiotiques (azithromycine et cefixime); lopinavir/ritonavir/antibiotiques et traitement conservateur [Kim *et al.*, 2020a]. L'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir n'ayant pas été démontrée à ce jour, seuls les résultats des groupes HCQ/antibiotiques et traitement conservateur ont été analysés et comparés dans le présent document.

Les posologies et durée d'usage de l'HCQ étaient absentes ou peu détaillées dans cinq des études de cohorte [Ip *et al.*, 2020; Magagnoli *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020; Mehra *et al.*], tout comme pour la CQ dans une étude de cohorte [Mehra *et al.*]. Pour les études où la posologie et la durée étaient mentionnées, celles-ci étaient variables allant de 400 mg à 1 200 mg par jour pendant 5 à 14 jours pour l'HCQ



[Barbosa *et al.*, 2020; Chen, 2020a; Chen, 2020b; Geleris *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020a; Mahévas *et al.*, 2020; Mallat *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020] et de 450 à 1200 mg par jours pendant 5 à 10 jours pour la CQ [Borba *et al.*, 2020; Feng *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020a]. Par ailleurs, les soins standards reçus n'étaient pas toujours bien décrits dans les articles et le cas échéant incluaient des antiviraux, des antibiotiques et/ou des corticostéroïdes. Les paramètres cliniques d'intérêt étaient aussi variables entre les publications. Les changements dans l'état clinique étaient des paramètres analysés, mais les symptômes et signes mesurés variaient (fièvre, toux, imagerie pulmonaire, besoin en oxygène, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)). Le transfert aux soins intensifs (SI) ou la mortalité ainsi que les effets indésirables étaient parfois des issues secondaires d'intérêt.

Outre les limites et biais associés au devis, il a été observé que certaines publications présentaient des différences 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 données de plusieurs études de cohorte provenaient de bases de données médico-administratives [Feng *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Magagnoli *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020; Mehra *et al.*] et les études ne fournissaient pas d'information sur les interactions médicamenteuses possibles. Les tests statistiques utilisés par les auteurs pour comparer les variables quantitatives n'ont pas toujours permis de prendre en compte ces facteurs confondants dans les analyses. Pour les variables qualitatives comme la survie, la méthode de Kaplan-Meier avec un modèle de régression multivariée (p.ex. modèle de Cox) permettant de modéliser l'effet simultané de plusieurs variables pour expliquer celle-ci a été utilisé dans quatre [Magagnoli *et al.*, 2020; Mahévas *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020; Mehra *et al.*] des quatorze études de cohorte. Pour d'autres, le test exact de Fisher, un modèle de régression logarithmique ajusté ou de Cox a été utilisé pour tenir compte de certaines covariables [Barbosa *et al.*, 2020; Feng *et al.*, 2020; Geleris *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020]. Dans l'ensemble, les analyses statistiques ne semblaient pas avoir tenu compte des soins standards reçus ou des posologies comme variables ayant pu influencer les résultats estimés.

Dans la semaine du 8 juin 2020, l'étude de Mehra et coll. a été retirée par la revue *The Lancet* après avoir fait l'objet d'une expression publique de préoccupations des éditeurs de la revue et que trois des quatre auteurs se soient rétractés du fait que ces derniers n'étaient pas en mesure de se porter garants de la véracité des sources de données primaires [Mehra et al.]. Ces dernières avaient été récoltées par la société américaine Surgisphere, dirigée par le quatrième auteur de l'étude, qui aurait refusé de transférer la base de données à des experts missionnés pour contrôler les données, empêchant ainsi la conduite d'une revue indépendante. Le sommaire des caractéristiques de cette étude a été conservé et présenté dans le tableau B-1 de l'annexe, mais les résultats de l'étude n'ont pas été pris en compte dans la synthèse des résultats et la prise de position de l'INESSS sur l'usage de la CQ ou de l'HCQ dans le contexte de la COVID-19.

## **Hydroxychloroquine chez patients hospitalisés**

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

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

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'HCQ 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'HCQ (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 HCQ 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'HCQ 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'HCQ contre 3,1 jours dans le groupe contrôle ( $p = 0,0016$ ). Bien que statistiquement significative, 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'HCQ 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'HCQ 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'HCQ (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 HCQ 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 et les analyses statistiques ne prennent pas en compte des facteurs confondants pouvant introduire des biais.

Dans l'ECRA de Tang et coll., après 28 jours, 59,9% des patients ayant reçu l'HCQ (+/- 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 HCQ, contre 21 jours dans le groupe comparateur [Tang *et al.*, 2020].

### Résultats sur l'évolution clinique de la COVID-19

Les paramètres d'intérêts portant sur l'évolution clinique et le pronostic varient selon les études répertoriées.

Dans l'ECRA de Chen Z et coll. il est rapporté qu'aucun des patients ayant reçu l'HCQ 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 font en sorte qu'il serait hasardeux de conclure formellement quant à la capacité de l'HCQ à prévenir les complications de la maladie.

### Résultats sur les besoins en oxygénothérapie et la fonction respiratoire

Cinq des dix études de cohorte retenues ont évalué l'effet de cette intervention sur les besoins en oxygénothérapie. Parmi les cinq études qui ont comparé l'HCQ avec les soins standards, quatre n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre les groupes [Geleris *et al.*, 2020; Magagnoli *et al.*, 2020; Mahévas *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020], alors qu'une étude a observé que les patients du groupe ayant reçu l'HCQ ont des besoins supérieurs en support ventilatoire que le groupe contrôle (RR : 7,18; [IC 95 % : 1,50 à 34,51]; valeur de p = 0,014) [Barbosa *et al.*, 2020]. Dans deux des études, le risque estimé de recourir à un support ventilatoire n'était pas statistiquement significatif entre les groupes (5,1% contre 6,3%, RR: 0,81, [IC 95%: 0,55; 1,18], valeur de p = 0,26 [Singh *et al.*, 2020] et 13,3% contre 14,1%, RRI : 1,43; [IC 95 % : 0,53 à 3,79], valeur de p = 0,48 [Magagnoli *et al.*, 2020]). Dans une autre étude, Geleris et coll. ont rapporté que le risque d'arrêt respiratoire n'était pas différent entre les groupes (RRI: 1,04, [IC 95%: 0,82; 1,32]) [Geleris *et al.*, 2020], tout comme Mahevas et coll. qui n'ont observé aucune différence quant à un maintien des besoins en oxygène après 21 jours (18% contre 24%, RR: 1,1, [IC 95%: 0,9; 1,3]) [Mahévas *et al.*, 2020].

### Résultats sur la durée d'hospitalisation

Deux des dix études de cohorte retenues ont évalué l'effet de l'HCQ sur la durée d'hospitalisation des patients. Dans les deux cas, aucune différence statistiquement significative entre les sujets de la cohorte ayant reçu l'HCQ et ceux de la cohorte contrôle n'a pu être démontré, bien que la durée d'hospitalisation semblait être plus longue chez ceux ayant reçu l'antipaludique (32 jours contre 30 jours, valeur de p = 0,314 [Yu *et al.*, 2020]; 17 jours contre 9 jours, valeur de p = 0,068) [Mallat *et al.*, 2020]). La différence observée sur la durée d'hospitalisation des patients entre les études peut s'expliquer par le fait que l'étude de Yu et coll. ne concerne que des patients au stade critique pour lesquels l'hospitalisation est plus longue.

### Résultats sur la survie/mortalité

Sept des dix études de cohorte retenues ont rapporté des résultats sur le taux de survie ou le taux de décès des sujets ayant reçu l'HCQ en plus des soins standards comparativement aux soins standards seuls [Barbosa *et al.*, 2020; Ip *et al.*, 2020; Magagnoli *et al.*, 2020; Mahévas *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020;

Yu *et al.*, 2020]. Tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

Parmi les études qui ont comparé l'HCQ avec les soins standards, une qui a utilisé des bases de données médico-administratives, a observé que l'HCQ était associée à une mortalité plus élevée que les soins standards (27,8 % contre 11,4 %; RRI : 2,61; [IC 95 % : 1,10 à 6,17]; valeur de p = 0,003 [Magagnoli *et al.*, 2020]), alors que cinq études n'ont pas observé de différences statistiquement significatives (12,9% contre 3,0%, valeur de p = 0,196 [Barbosa *et al.*, 2020]; 19,9% contre 11,3% ; RRI: 1,08 [IC 95%: 0,63; 1,85] [Rosenberg *et al.*, 2020]; 10,7% contre 9,0% ; RRI: 1,2 [IC 95%: 0,4; 3,3] [Mahévas *et al.*, 2020]; 11,4% contre 12% ; RR: 0,95 [IC 95%: 0,74; 1,23] [Singh *et al.*, 2020]; 25% contre 20% ; RRI: 1,02 [IC 95%: 0,83; 1,27] [Ip *et al.*, 2020]).

Par ailleurs, une étude réalisée sur des patients au stade critique a observé que l'usage de l'HCQ était associé à une mortalité plus faible, comparativement aux soins standards (18,8 % contre 47,4 %; RRI ajusté: 0,36, [IC 95%: 0,18; 0,75], valeur de p = 0,006) [Yu *et al.*, 2020]. Le taux de survie varie de 72.2 à 89% dans le groupe HCQ comparativement de 52.6 à 96.9% dans le groupe contrôle, des différences pas toujours significatives entre les groupes. Cette variabilité pourrait s'expliquer par l'état de santé des sujets au début de l'étude. Par exemple, on observe un plus faible taux de survie, compris entre 52,6 et 72,2% selon les groupes, dans l'étude de Yu et coll. qui a été réalisée sur des patients à un stade critique.

### **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 scientifiques, basé sur deux ECRA et un essai pilote, 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 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 faits 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** : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur cinq études de cohorte suggère que l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, n'amène aucun bénéfice quant au besoin en oxygénothérapie des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohorte indique que l'usage de l'hydroxychloroquine ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur sept études de cohorte, dont les résultats sont incohérents, indique que l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, n'amène aucun bénéfice sur le risque de mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : faible

### **Hydroxychloroquine, en association avec l'azithromycine, chez patients hospitalisés**

#### Résultats sur les besoins en oxygénothérapie et la fonction respiratoire

Deux des six études de cohorte retenues ont évalué l'effet de l'HCQ combinée à l'azithromycine sur les besoins en oxygénothérapie. Dans les deux cas, aucune différence statistiquement significative entre les sujets de la cohorte HCQ/azithromycine et ceux de la cohorte contrôle n'a pu être démontré (6,9% contre 14,1%, RRI : 0,43; [IC 95 % : 0,16 à 1,12]; valeur de p = 0,09 [Magagnoli et al., 2020]; 5,7% contre 5,9%, RR : 0,98; [IC 95 % : 0,64 à 1,49] [Singh *et al.*, 2020]).

#### Résultats sur la durée d'hospitalisation

Une seule étude retenue rapporte des résultats sur l'impact de l'usage de l'HCQ/antibiotiques sur la durée d'hospitalisation. Kim et coll. montrent que la durée d'hospitalisation des patients du groupe HCQ/antibiotiques (16,5 jours ± 4,0) (azithromycine et cefixime) est plus courte que celle des patients du groupe traitement conservateur (20,7 jours ± 7,8) avec une différence entre les groupes de 4 jours (RRI : 0,49 [IC 95% : 0,28 ; 0,87]) [Kim *et al.*, 2020a].

#### Résultats sur la survie/mortalité

Cinq des six études de cohorte retenues ont rapporté des résultats sur le taux de décès des sujets ayant reçu l'HCQ associée à l'azithromycine en plus des soins standards comparativement aux soins standards seuls [Ip *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020a; Magagnoli *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020]. Tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

Dans les cinq études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le taux et le risque de mortalité des patients des deux groupes (25,7% contre 11,3% ; RRI: 1,35, [IC 95%: 0,76; 2,40] [Rosenberg *et al.*, 2020]; 22,1% contre 11,4%; RRI : 1,14 [IC 95% : 0,56 ; 2,32] [Magagnoli *et al.*, 2020]; 12,3% contre 10,3%; RR : 1,19 [IC 95% : 0,89 ; 1,60] [Singh *et al.*, 2020] ; 18% contre 20% ; RRI : 0,98 [IC 95% : 0,75 ; 1,28] [Ip *et al.*, 2020] ; aucun décès dans les deux groupes [Kim *et al.*, 2020a]).

L'absence de décès dans l'étude de Kim et coll. peut s'expliquer par le fait que la sélection des patients de la cohorte a été réalisée en fonction de la sévérité de la maladie et que seuls les patients atteints de COVID-19 au stade modéré ont été inclus. Par ailleurs, si les différences observées entre les groupes sur les taux de mortalité peuvent parfois apparaître importantes et ne pas refléter les risques de mortalité calculés, il est important de souligner que ces valeurs sont issues d'analyses brutes dans lesquelles aucun ajustement statistique n'a été réalisé afin de prendre en compte les facteurs confondants.

### **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, basé sur deux études de cohorte, suggère que l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine, comparativement aux soins standards, n'amène aucun bénéfice quant au besoin en oxygénothérapie des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique : faible**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohorte suggère que l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine, comparativement aux soins standards, permet de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19.

**Niveau de preuve scientifique : insuffisant**

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur cinq études de cohorte suggère que l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine, comparativement aux soins standards, n'amène aucun bénéfice sur le risque de mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique : faible**

### **Chloroquine chez les patients hospitalisés**

#### Résultats sur l'évolution clinique et le pronostic

Une seule étude rapporte des résultats sur l'impact de l'usage de la CQ sur l'évolution clinique des patients. Dans l'étude rétrospective multicentrique de Feng et coll. seul un des neuf centres avait recours à la CQ pour un total de 25 patients parmi les 564 inclus dans l'étude [Feng *et al.*, 2020]. Parmi les patients traités avec de la CQ, 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 toutefois pas atteint le seuil de signification statistique (12.0%; [IC 95 %, -3.5% à 30.0%]; valeur de  $p = 0,074$ ).

### Résultats sur la durée d'hospitalisation

Une seule étude de cohorte rapporte des résultats sur l'impact de l'usage de la CQ sur la durée d'hospitalisation. Huang et coll. n'ont pas observé de différences statistiquement significatives sur la durée d'hospitalisation des patients du groupe CQ, comparativement au groupe contrôle (19 jours contre 20 jours ; valeur de  $p = 0,25$ ) [Huang *et al.*, 2020a].

### Résultats sur la survie/mortalité

Aucune étude de cohorte n'a évalué le risque de mortalité des patients ayant reçu de la CQ, comparativement aux soins standards. En effet, tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

Par ailleurs, un ECRA à double insu réalisé au Brésil a évalué le risque de mortalité de patients traités avec une dose élevée de CQ (600 mg BID pendant 10 jours), comparativement à des patients ayant reçu une dose plus faible de CQ (450 mg BID au jour 1, puis 450 mg DIE pendant 4 jours). Dans cette étude, les auteurs ont observé un risque de mortalité accru chez les patients ayant reçu une dose plus élevée de CQ (39,0% % contre 15,0%; RC: 3,6; [IC 95%: 1,2; 10,6]) [Borba *et al.*, 2020].

### **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 une étude de cohorte suggère que l'usage de la chloroquine, comparativement aux soins standards, n'amène aucun bénéfice quant à l'évolution clinique 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 de cohorte suggère que l'usage de la chloroquine, comparativement aux soins standards, ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

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

Toutefois, les résultats d'un ECRA à double insu ayant comparé deux posologies différentes de chloroquine indiquent qu'une dose plus élevée de chloroquine augmente le risque de mortalité des patients.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant



## **Chloroquine, en association avec l'azithromycine, chez les patients hospitalisés**

### Résultats sur la survie/mortalité

Aucune étude de cohorte n'a évalué le risque de mortalité des patients ayant reçu de la CQ combinée à de l'azithromycine, comparativement aux soins standards. En effet, tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

### **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 l'usage de la combinaison chloroquine/azithromycine sur la mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

**Niveau de preuve scientifique** : insuffisant

#### **2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité**

Le profil d'effets indésirables de l'HCQ et la CQ, 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 recours à la CQ et à l'HCQ 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 [Sanofi-aventis Canada Inc, 2019].

Par ailleurs, la CQ et l'HCQ sont métabolisées par 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].

### **Études réalisées sur des patients COVID-19 hospitalisés**

#### Description des études retenues

En date du 08 juin 2020, cinq ECRA et onze études de cohorte avec des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans lesquelles la CQ ou l'HCQ ont été utilisées, seules ou en combinaison avec de l'azithromycine, pour en apprécier le profil d'innocuité ont été répertoriées. Toutes les études incluaient des sujets hospitalisés avec un diagnostic de



pneumonie ou d'infection au SRAS-CoV 2. Parmi les études retenues, toutes utilisaient des soins standards comme comparateur à l'exception de deux études de cohorte qui n'avaient pas utilisé de groupe comparateur et qui ont rapporté des données d'innocuité de patients ayant reçu l'association HCQ/azithromycine [Gautret *et al.*, 2020a; Million *et al.*, 2020] et de deux ECRA qui ont rapporté des données d'innocuité de patients ayant reçu deux doses différentes de CQ [Borba *et al.*, 2020] ou de la CQ comparativement à l'association lopinavir/ritonavir [Huang *et al.*, 2020b].

Sur les seize études sélectionnées, douze ont utilisé l'HCQ [Barbosa *et al.*, 2020; Chen, 2020a; Chen, 2020b; Gautret *et al.*, 2020a; Kim *et al.*, 2020a; Mahévas *et al.*, 2020; Mallat *et al.*, 2020; Million *et al.*, 2020; Ramireddy *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020; Mehra *et al.*], dont cinq avec un macrolide (azithromycine ou clarithromycine) [Gautret *et al.*, 2020a; Kim *et al.*, 2020a; Million *et al.*, 2020; Ramireddy *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Mehra *et al.*] et cinq ont utilisé la CQ [Borba *et al.*, 2020; Feng *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020a; Huang *et al.*, 2020b; Mehra *et al.*] dont une avec un macrolide [Mehra *et al.*]. Deux autres études, une étude de cohorte et un ECRA qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'HCQ en prophylaxie post-exposition chez des personnes ayant été exposées à des personnes atteintes de COVID-19 ont également été incluses [Lee *et al.*, 2020].

## Hydroxychloroquine

### Effets indésirables généraux

Cinq des études retenues ont rapporté des effets indésirables mineurs associés à l'usage de HCQ dont quatre ECRA [Chen, 2020a; Chen, 2020b; Tang *et al.*, 2020] et une étude de cohorte [Lee *et al.*, 2020], incluant un ECRA et une étude de cohorte ayant utilisée la HCQ en prophylaxie post-exposition [Lee *et al.*, 2020]. L'effet indésirable le plus fréquemment observé était la diarrhée, avec deux études qui présentaient une incidence statistiquement plus élevée dans le groupe HCQ, comparativement au groupe contrôle, lorsqu'applicable (9% des participants [Lee *et al.*, 2020]; 26,7% contre 20,0%, valeur de  $p > 0,05$  [Chen, 2020a]; 10% contre 0%, valeur de  $p = 0,004$  [Tang *et al.*, 2020]; 23,2% contre 4,3%, valeur de  $p < 0,001$  [Boulware *et al.*, 2020]). Les autres effets indésirables rapportés dans les études sélectionnées étaient des démangeaisons [Chen, 2020a; Chen, 2020b], des maux de tête [Chen, 2020b], des nausées [Boulware *et al.*, 2020], des troubles de la vision et la soif [Tang *et al.*, 2020].

### Effets indésirables cardiaques

Parmi les études sélectionnées, trois ont rapporté des effets indésirables cardiaques chez les patients ayant reçu de l'HCQ [Mahévas *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020]. Deux études n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre le groupe HCQ et le groupe contrôle pour ce qui a trait à l'incidence d'arrêt cardiaque (RC : 1,91 [IC95% :0,96; 3,81] [Rosenberg *et al.*, 2020]), un ECG anormal (arythmie ou prolongement de l'intervalle QT; RC : 1,50 [IC95% :0,88; 2,58] [Rosenberg *et al.*, 2020]) ou à des effets indésirables de tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, ou de mort cardiaque subite (RR : 0,63 [IC95% : 0,28; 1,37]

[Singh *et al.*, 2020]). Mahevas et coll. ont aussi observé que 10% des patients du groupe HCQ ont dû arrêter leur traitement après une durée médiane de 4 jours suite à une modification de leur ECG (prolongation de leur intervalle QT de plus de 60 ms), sans toutefois clairement indiquer si ces effets indésirables ont été observés dans le groupe contrôle [Mahévas *et al.*, 2020]. Tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

## **Hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine**

### Effets indésirables généraux

Trois des études retenues ont rapporté des effets indésirables mineurs associés à l'usage de l'association HCQ/azithromycine [Million *et al.*, 2020], incluant deux études sans groupe comparateur [Gautret *et al.*, 2020a; Million *et al.*, 2020]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (12/1061 [Million *et al.*, 2020]; 4/80 [Gautret *et al.*, 2020a]; 1/22 [Kim *et al.*, 2020a]) et les nausées ou vomissements (3/1061 [Vouri *et al.*, 2020]; 2/80 [Gautret *et al.*, 2020a]; 2/22 [Kim *et al.*, 2020a]). Des effets indésirables de troubles de la vision ont également été rapportés dans les deux études sans groupe comparateur (2/1061 [Million *et al.*, 2020]; 1/80 [Gautret *et al.*, 2020a]).

### Effets indésirables cardiaques

Deux études de cohorte ont rapporté des effets indésirables cardiaques chez les patients ayant reçu l'association HCQ/azithromycine [Million *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020], incluant une étude sans groupe comparateur qui a rapporté une prolongation de l'intervalle QT de plus de 60 ms chez 0,8% des patients (n = 9/1081) [Million *et al.*, 2020]. Dans une étude de cohorte comparant l'association HCQ/azithromycine aux soins standards [Rosenberg *et al.*, 2020], aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes pour ce qui a trait à la l'augmentation de l'intervalle QT des patients. Par ailleurs, une étude de cohorte a rapporté un risque d'effet indésirable cardiaque accru chez les patients du groupe HCQ/azithromycine, comparativement au groupe contrôle, sur l'incidence d'arrêts cardiaques (RC : 2,13 [IC95% :1,12; 4,05] [Rosenberg *et al.*, 2020]). Tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

Chloroquine

### Effets indésirables généraux

Trois études, incluant deux études de cohorte visant à comparer la CQ aux soins standards [Huang *et al.*, 2020b] et un ECRA visant à comparer la CQ à l'association lopinavir/ritonavir [Huang *et al.*, 2020a], ont rapporté des effets indésirables mineurs associés à l'usage de la CQ. Dans les deux études de cohorte, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes CQ et soins standards concernant la survenue d'effets indésirables [Feng *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020a], bien qu'une étude rapporte une plus grande proportion de patients ayant reçu la CQ présentait des effets indésirables gastro-intestinaux (25,4 % contre 13,1 %),

neurologiques (16,8 % contre 4,5 %) ou psychologiques (5,1 % contre 0,6 %) [Huang *et al.*, 2020a]. Dans leur ECRA, Huang et coll. ont rapporté un total de 9 effets indésirables chez 5 patients du groupe ayant reçu la CQ, incluant nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, toux, essoufflements et rougeurs ou démangeaisons [Huang *et al.*, 2020b].

#### Effets indésirables cardiaques

Seul un ECRA [Borba *et al.*, 2020] a rapporté des effets indésirables cardiaques associés à l'usage de la CQ chez des patients COVID-19 hospitalisés. En effet, tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

Dans un ECRA visant à apprécier l'innocuité de différentes posologies et durée de traitement de CQ, Borba et coll. ont rapporté qu'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].

### **Chloroquine en association avec un macrolide**

#### Effets indésirables cardiaques

Aucune étude de cohorte n'a documenté les effets indésirables cardiaques associés à l'usage de la combinaison CQ/macrolide, comparativement aux soins standards. En effet, tel qu'indiqué précédemment, l'étude de Mehra et coll., retirée par la revue *The Lancet*, n'a pas été prise en compte dans l'analyse des résultats.

#### **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 17 études conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, suggère que l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine, seule ou en association avec l'azithromycine, pendant 5 à 14 jours pourrait induire des effets indésirables de nature cardiaque.

**Niveau de preuve scientifique : faible**

### **Autres études sans comparateur ou dans un contexte différent de la COVID-19**

Douze études de cohorte, dont neuf réalisées sans comparateurs chez des patients COVID-19 [Bessiere *et al.*, 2020; Chorin *et al.*, 2020a; Chorin *et al.*, 2020b; Gérard *et al.*, 2020; Maraj *et al.*, 2020; Mercurio *et al.*, 2020; Ramireddy *et al.*, 2020; Saleh *et al.*, 2020; van den Broek *et al.*, 2020] et trois réalisées sur des patients ayant été traités pour d'autres indications [Cohen *et al.*, 2020; Lane *et al.*, 2020; Vouri *et al.*, 2020], ont que l'usage de CQ ou de HCQ, combiné ou non à l'azithromycine, était associé à une incidence cliniquement significative de l'incidence d'effets indésirables de nature

cardiaque (augmentation de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque, douleurs thoraciques, arrêts cardiaques, arythmies ventriculaires, troubles de conduction cardiaque). Les auteurs de ces études recommandent ainsi l'usage de ces médicaments après une évaluation des facteurs de risques et possibles interactions médicamenteuses, et uniquement dans un cadre où les patients peuvent bénéficier d'un suivi rapproché.

### **Usage de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine chez la femme enceinte et les enfants**

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'HCQ semble peu commune. Toutefois une étude rétrospective sur l'innocuité de l'usage de l'HCQ chez la femme enceinte a été répertoriée depuis la dernière mise à jour, bien qu'elle ne cible pas la COVID-19 [Davidson *et al.*, 2020]. Cette étude a été conduite en analysant les données de plus de 63 000 accouchements d'un centre médical aux États-Unis, incluant 28 accouchements de femmes ayant reçu de l'HCQ pendant leur grossesse. Les résultats montrent que l'usage d'HCQ n'est pas associé à un plus grand risque de césarienne (RC 1,14 [IC95 % 0,96 à 1,36]; valeur de  $p = 0,13$ ), d'accouchement prématuré (RC 0,97 [IC95 % 0,89 à 1,07]; valeur de  $p = 0,57$ ), ou de mort à la naissance (RC 0,99 [IC95 % 0,96 à 1,03]; valeur de  $p = 0,64$ ). Par ailleurs, 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 documenté ([Réponse rapide- Présentation clinique et médicaments à visée thérapeutique en pédiatrie](#)). L'expérience actuelle avec l'utilisation de l'HCQ 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. Toutefois, aucune étude sur l'usage de la CQ ou de l'HCQ n'a été recensée à ce jour.

## **2.2. Études cliniques en cours enregistrées sur le site de clinical trials**

En date du 10 juin 2020, il y a 245 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'HCQ ou de CQ en prophylaxie pré ou post-exposition au SRAS-CoV 2 ou dans le traitement de la COVID-19, seul ou en combinaison avec d'autres molécules, à différents stades de la maladie; elles 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](#).

## **2.3. Recommandations cliniques publiées**

En date du 05 juin 2020, 25 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'HCQ ou la CQ dans le contexte de la COVID-19 dont neuf depuis la mise à jour (Annexe C, tableau C-1).

Un document émet des recommandations en faveur de l'usage de l'HCQ 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]. Un autre document recommande de ne pas utiliser la CQ ou l'HCQ, seuls ou en combinaison avec l'azithromycine, en prophylaxie du fait du manque d'évidence sur les bénéfices cliniques potentiels et des risques d'effets indésirables connus [Qaseem *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'HCQ ou la CQ 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; Bassetti *et al.*, 2020; BMJ Best practice, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2020; IDSA, 2020; Jin *et al.*, 2020; Kluge *et al.*, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; New South Wales Health, 2020; NIH, 2020; Qaseem *et al.*, 2020; Sanford Guide, 2020; WHO, 2020; Ye *et al.*, 2020]. Le détail des différentes positions se trouvent au tableau C-1 de l'annexe C.

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 une depuis la dernière mise à jour.

- Le 28 mars dernier, la FDA<sup>10</sup> a d'abord émis un avis d'autorisation d'utilisation d'urgence de la CQ et l'HCQ 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'HCQ ou de la CQ en dehors du cadre hospitalier ou d'un essai clinique en raison des risques associés à l'allongement de l'intervalle QT<sup>11</sup>.
- Santé Canada a aussi émis un communiqué le 25 avril précisant que l'HCQ et la CQ 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

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

<sup>11</sup> <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)

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-19<sup>12</sup>.

- À la suite des résultats de l'étude de cohorte rétrospective parue dans le journal *The Lancet* le 22 mai 2020 [Mehra *et al.*], Santé Canada, tout en réitérant sa recommandation de ne permettre l'accès à ce médicament que dans le cadre d'essais cliniques sous surveillance étroite des participants, a autorisé la poursuite des essais cliniques sur l'HCQ se déroulant au Canada. Santé Canada a fait valoir qu'aucun cas d'arythmie cardiaque n'avait été signalé à ce jour dans le cadre de ces études et a déploré le fait que Mehra et coll. n'aient pas spécifié le type de précautions qui ont été prises lors de la prescription du médicament et n'aient pas évalué l'influence de la dose du médicament sur sa possible toxicité. La France a en revanche révisé sa position et ainsi modifié les conditions dérogatoires de prescription de l'HCQ qui en ville comme à l'hôpital, ne doit plus être prescrite pour les patients atteints de COVID-19 [Santé, 2020]. De son côté, l'OMS, après avoir décidé de suspendre temporairement le bras HCQ de l'essai *Solidarity*<sup>13</sup>, a annoncé sa reprise neuf jours plus tard suite à l'analyse des données disponibles sur la mortalité en estimant qu'il n'y avait aucune raison de modifier le protocole des essais cliniques sur l'HCQ dans l'état actuel des connaissances<sup>14</sup>. Pour sa part, tel qu'indiqué précédemment, l'INESSS n'a pas pris en compte les résultats de l'étude de Mehra et coll. dans son analyse suite à son retrait par la revue *The Lancet* dans la semaine du 8 juin.

## 2.4. 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%.

Une forte majorité<sup>15</sup> des experts consultés étaient d'avis que l'usage de la CQ et de l'HCQ 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

---

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

<sup>13</sup> <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---25-may-2020> (Site web consulté le 05 juin 2020)

<sup>14</sup> <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---03-june-2020> (Site web consulté le 05 juin 2020)

<sup>15</sup> Plus de 80%

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 pourrait 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 CQ et l'HCQ 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.

Le 27 mai, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur ces médicaments publiés depuis la dernière mise à jour de même que la position temporaire de l'OMS sur le bras HCQ de l'essai *Solidarity* du 25 mai à la suite des résultats de l'étude de cohorte rétrospective parue dans le journal *The Lancet* le 22 mai 2020 [Mehra *et al.*]. 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 leurs positions du 30 mars et 15 avril 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 SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2 et influencer les mécanismes régulateurs de 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 plusieurs études cliniques, dont majoritairement des études de cohorte rétrospective, ont été publiées sur l'effet de l'hydroxychloroquine et la chloroquine chez les patients COVID-19 hospitalisés et les résultats ne sont toujours pas cohérents entre eux. 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.

L'INESSS a revu l'ensemble des données scientifiques publiées sur l'efficacité et l'innocuité de ces molécules dans le contexte de la COVID-19. Au terme de l'appréciation de la preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt, il ressort qu'à l'heure actuelle, l'état des connaissances ne permet pas d'estimer l'effet de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine en prophylaxie pré-exposition au SRAS-CoV 2, alors que basé sur une étude de cohorte et un ECRA il semble que l'hydroxychloroquine ne permet pas de prévenir une infection au SRAS-CoV 2 en prophylaxie post-exposition. Pour les patients dont la COVID-19 a été confirmée, mais dont l'état ne requiert pas une hospitalisation, aucune étude n'a encore été publiée, mais plusieurs sont actuellement en cours afin de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine pourrait apporter des bénéfices cliniques qui surpassent les risques d'effets indésirables chez cette population.

Concernant les patients COVID-19 dont l'état grave ou critique requiert une hospitalisation, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine, seule ou en combinaison avec un macrolide, n'amène aucun bénéfice quant au besoin en oxygénothérapie ou l'évolution clinique des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, comparativement aux soins standards. Pour la réduction de la durée d'hospitalisation, à l'exception d'une étude avec l'HCQ/azithromycine rapportant un gain de quatre jours, les trois autres ne montrent aucun effet de l'HCQ ou la CQ sur ce paramètre clinique. Concernant la mortalité, les résultats suggèrent que l'usage de ces molécules ne réduit pas les risques de mortalité comparativement aux soins standards. Ces résultats sont toutefois à prendre avec prudence puisque plusieurs limites et biais sont associés à ces études, dont le fait que les posologies et les interactions médicamenteuses potentielles n'ont pas toujours été considérées dans les analyses faites par les auteurs. Or, les résultats d'un ECRA à double insu ayant comparé deux posologies différentes de chloroquine indiquent qu'une dose plus élevée de chloroquine augmente le risque de mortalité des patients COVID-19.



Par ailleurs, il est généralement bien connu que la chloroquine et l'hydroxychloroquine présentent un profil d'innocuité et un risque d'interactions médicamenteuses pouvant limiter leur utilisation chez certains patients (maladies cardiaques, notamment) surtout en dehors d'une utilisation dans un contexte d'hospitalisation permettant un suivi étroit. Fondé sur 17 études conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, il semblerait que l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine, seule ou en association avec l'azithromycine, pendant 5 à 14 jours pourraient induire des effets indésirables de nature cardiaque.

À la suite de l'analyse effectuée, bien qu'il y ait encore des zones d'incertitudes, la tendance pointe de plus en plus vers une absence de bénéfice ayant un réel impact clinique de ces molécules bien qu'il faille attendre les résultats d'ECRA dont la qualité méthodologique sera jugée acceptable avant d'infirmier ou confirmer une absence de bénéfices sur l'évolution clinique, le pronostic et la mortalité.

Le 5 juin dernier, il a été annoncé sur la page web de l'étude britannique *Recovery*, qui avait comme objectif d'étudier les bénéfices de l'usage de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19 hospitalisés comparativement aux soins standards, que les investigateurs avaient mis fin au recrutement des patients faute de bénéfice sur différents paramètres cliniques étudiés après l'analyse intérimaire de leurs résultats<sup>16</sup>. L'équipe de l'Université de Oxford a mentionné que les résultats de cet ECRA seraient bientôt publiés dans un journal révisé par les pairs, mais que puisque l'analyse préliminaire avait d'importantes conséquences sur la prise en charge des patients à l'échelle mondiale, ils avaient pris la décision de rendre publics certains résultats. Les effets de cette molécule sur la survenue d'effets indésirables n'ont pas été divulgués.

Les résultats d'autres essais cliniques en cours de réalisation au Canada et à l'international sont attendus dans les prochaines semaines voire mois et 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 le cas échéant si les bénéfices surpassent les risques.

Dans ce contexte d'incertitude face à ce nouveau virus, 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. Le 27 mai dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine publiées depuis le 15 avril 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au

---

<sup>16</sup> <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19> (Site web consulté le 8 juin 2020)

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.

Cette réponse, 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. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour 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.

## INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

**11 juin 2020** : 5<sup>e</sup> mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver, en ce qui concerne l'efficacité du traitement, que les études de cohortes comparatives de plus de 30 sujets et les ECRA. Une synthèse narrative textuelle a remplacé la synthèse descriptive par étude. Ajout d'un ECRA, neuf études observationnelles et 9 documents avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert. Pour l'efficacité, retrait de deux études observationnelles sans comparateur et d'un ECRA comparant l'HCQ au lopinavir-ritonavir. Ajout de la section information sur les mises à jour et de l'annexe avec les noms des experts que l'INESSS a consulté.

**1 mai 2020** : 4<sup>e</sup> mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver que les séries de cas de plus de 20 sujets, les cohortes et les ECRA rapportant des résultats sur des paramètres cliniques d'intérêts comme l'amélioration ou la résolution des symptômes et signes radiologiques, l'évolution clinique, le pronostic ou la mortalité. Ajout de neuf études observationnelles, deux ECRA et cinq documents avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert.

**6 avril 2020** : 3<sup>e</sup> mise à jour. Une recherche systématique de la littérature scientifique a été instaurée avec la collaboration d'un bibliothécaire. Une méthodologie similaire à une revue systématique rapide a été instaurée avec la validation de la sélection et l'extraction des caractéristiques et des résultats des études cliniques par un deuxième professionnel scientifique. Ajout d'un ECRA.

**3 avril 2020** : 2<sup>e</sup> mise à jour. Ajout d'une section méthodologie avec les mots clés utilisés, les bases de données consultées et les critères de sélection. Ajout d'une validation des données cliniques extraites par un deuxième professionnel scientifique puis d'une étape d'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt, laquelle tient compte de la qualité méthodologique, la cohérence, l'impact clinique et la

généralisabilité. Ajout d'un ECRA et la perspective de cliniciens consultés. Les résultats d'un sondage auprès de 40 experts ont été ajoutés.

**28 mars 2020** : 1<sup>ère</sup> mise à jour. Ajout d'une étude pilote et d'une étude observationnelle sans comparateur. Ajout de l'avis d'autorisation d'utilisation d'urgence de la chloroquine et l'hydroxychloroquine pour certains patients de la FDA.

**24 mars 2020** : Création de la réponse rapide spécifique sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Aucune étude clinique identifiée à ce moment. Ajout d'un document avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert.

**18 mars 2020** : Création de la réponse rapide sur les traitements spécifiques à la COVID-19. Aucune étude clinique identifiée à ce moment. Cinq documents avec des positions sur l'usage de ces médicaments provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert.

## 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 Med 2020;
- Andreania 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 [site Web]. 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).
- Anon. Hydroxychloroquine-based treatments in the CoViD-19 pandemic. Bull Acad Natl Med 2020;15:15.
- 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.
- Bassetti M, Giacobbe DR, Aliberti S, Barisione E, Centanni S, De Rosa FG, et al. Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society of anti-infective therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2020;
- Bessiere F, Rocca H, Deliniere A, Charriere R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. JAMA cardiology 2020;
- 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.
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 2009.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [site Web]. CDC; 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 7 avril 2020).
- Chamnanphon M, Gaedigk A, Puangpetch A, Pasomsab 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, Barbhaiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine* 2020a;
- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020b:2020.04.27.20074583.
- Cohen IV, Makunts T, Moumedjian T, Issa M, Abagyan R. Determinants of cardiac adverse events of chloroquine and hydroxychloroquine in 20 years of drug safety surveillance reports. medRxiv 2020:2020.05.19.20107227.

- Davidson L, Canelon S, Boland MR. Is Hydroxychloroquine Safe During Pregnancy? Observations from Penn Medicine. medRxiv 2020:2020.04.29.20085621.
- 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.
- Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Pawlowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(4):352-7.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology* 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.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;
- Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies* 2020;

- 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.
- Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, Helms J, Carvelli J, Gainnier M, et al. Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care 2020;10(1):63.
- Huang M, Li M, Xiao F, Liang J, Pang P, Tang T, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv 2020a:2020.04.26.20081059.
- Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. Journal of molecular cell biology 2020b;
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 2020(April 11, 2020).
- Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclair BA, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients - An Observational Study. medRxiv 2020:2020.05.21.20109207.
- 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.
- Kim MS, Jang S-W, Park Y-K, Kim B-o, Hwang T-H, Kang SH, et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID 19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. medRxiv 2020a:2020.05.13.20094193.
- Kim SB, Huh K, Heo JY, Joo EJ, Kim YJ, Choi WS, et al. Interim Guidelines on Antiviral Therapy for COVID-19. Infection & chemotherapy 2020b;

- 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.)
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.
- 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.
- Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844.
- Mallat J, Hamed F, Balkis M, Mohamed MA, Mooty M, Malik A, et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. *medRxiv* 2020:2020.04.27.20082180.
- Maraj I, Hummel JP, Taoutel R, Chamoun R, Workman V, Li C, et al. Incidence and Determinants of QT Interval Prolongation in COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and Azithromycin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;



- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102537.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020;05:22.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*
- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020;
- Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Full-length title: Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel medicine and infectious disease* 2020:101738.
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 3 juin).
- 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 [site Web]. UK : NSW; 2020. Disponible à : <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx> (consulté le 30 mars 2020).
- 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/>.
- 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.
- Qaseem A, Yost J, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Miller MC, Abraham GM, Obley AJ, et al. Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination

- With Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19? *Ann Intern Med* 2020;
- 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.
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama* 2020;
- Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2020;
- Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS [site Web]. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus> (consulté le 30 mars 2020).
- Sanofi-aventis Canada Inc. MONOGRAPHIE DE PRODUIT PrPLAQUENIL®(comprimés de sulfate d'hydroxychloroquine USP) Laval : Sanofi-aventis; 2019.
- Santé MdSedl. Communiqué de presse - HYDROXYCHLOROQUINE - 27 mai 2020 [site Web]. 2020. Disponible à : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/communiquede-presse-hydroxychloroquine-27-mai-2020>.
- 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.
- Singh S, Khan A, Chowdhry M, Chatterjee A. Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network. *medRxiv* 2020:2020.05.12.20099028.
- 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 [site Web]. 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 mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849.
- 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.
- van den Broek MPH, Mohlmann JE, Abeln BGS, Liebrechts M, van Dijk VF, van de Garde EMW. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2020:1-4.
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2020 :. Disponible à : [https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemio.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.
- Vouri SM, Thai TN, Winterstein AG. An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes: A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic. *Research In Social & Administrative Pharmacy* 2020;30:30.
- 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;

- Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2020;
- Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Science China Life Sciences* 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

## Stratégie de repérage d'information scientifique

### Bases de données bibliographiques

PubMed	
Date du repérage : 11 juin 2020	
Limites : 2000- ; français, anglais	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab]))
#3	#1 OR #2
#4	Coronavirus Infections[majr] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[majr]
#5	coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR cov[ti] OR covs[ti] OR sars-cov[ti] OR sars[ti] OR sars1[ti] OR severe acute respiratory syndrome[ti]
#6	viral pneumonia*[tiab] OR viral pulmonary infection*[tiab]
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus[majr]
#9	mers[ti] OR ((middle east[ti] OR middle eastern[ti]) AND respiratory syndrome[ti])
#10	#8 OR #9
#11	#3 OR #7 OR #10
#12	Drug Therapy[sh]
#13	dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR inhibit*[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR therap*[tiab] OR therapeutic*[tiab]
#14	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Immunoglobulins[majr]
#15	analgesic*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR arv[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR inhibitor*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR vte[tiab]
#16	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR etanercept[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevsara[tiab] OR kineret[tiab] OR lopinavir[tiab] OR marboxil[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR prezista[tiab] OR quercetin*[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR

	secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tremfya[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR xofluza[tiab]
#17	Coronavirus Infections/Drug Therapy[majr] OR Viral Pneumonia/Drug Therapy[majr]
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
#19	#11 AND #18

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 11 juin 2020</b>	
<b>Limites : 2000- ; français, anglais</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab
2	(coronavirus* OR corona virus* OR cov OR covs OR sars-cov OR sars OR sars1 OR severe acute respiratory syndrome).ti
3	(mers OR ((middle east OR middle eastern) AND respiratory syndrome)).ti
4	(viral pneumonia* OR viral pulmonary infection*).ti,ab
5	1 OR 2 OR 3 OR 4
6	(dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR inhibit* OR medication* OR molecul* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR therap* OR therapeutic*).ti,ab
7	(analgesic* OR anti-bacterial* OR anti-bod* OR anti-infecti* OR anti-malarial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR anti-viral* OR antibacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR antiinfecti* OR antimalarial* OR antimicrobial* OR antiretroviral OR arv OR corticosteroid* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR inhibitor* OR ivig OR ivigg OR non-steroid* OR nonsteroid* OR nsaid* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therapeutic* OR vte).ti,ab
8	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc 09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy 305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevozara OR kineret OR lopinavir OR marboxil OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR prezista OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tocilizumab OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).ti,ab
9	6 OR 7 OR 8
10	5 AND 9

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database</b>	
<b>Date du repérage : 11 juin 2020</b>	
<b>Limites : 2000- ; français, anglais</b>	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab

2	(coronavirus* OR corona virus* OR cov OR covs OR sars-cov OR sars OR sars1 OR severe acute respiratory syndrome).ti,ab
3	(mers OR ((middle east OR middle eastern) AND respiratory syndrome)).ti,ab
4	(viral pneumonia* OR viral pulmonary infection*).ti,ab
5	1 OR 2 OR 3 OR 4
6	(dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR inhibit* OR medication* OR molecu* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR therap* OR therapeutic*).ti,ab
7	(analgesic* OR anti-bacterial* OR anti-bod* OR anti-infecti* OR anti-malarial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR anti-viral* OR antibacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR antiinfecti* OR antimalarial* OR antimicrobial* OR antiretroviral OR arv OR corticosteroid* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR inhibitor* OR ivig OR ivigg OR non-steroid* OR nonsteroid* OR nsaid* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therapeutic* OR vte).ti,ab
8	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc 09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy 305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevgara OR kineret OR lopinavir OR marboxil OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR prezista OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tocilizumab OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).ti,ab
9	6 OR 7 OR 8
10	5 AND 9



## ANNEXE B

Tableau B-1 Caractéristiques des études primaires incluses sur l'hydroxychloroquine

Traitement-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 mai 2020 [Tang <i>et al.</i> , 2020]	Mahevas M et coll. 14 mai 2020 [Mahévas <i>et al.</i> , 2020]	Barbosa J et coll. 12 avril 2020 [Barbosa <i>et al.</i> , 2020]	Magagnoli J et coll. 16 avril 2020 [Magagnoli <i>et al.</i> , 2020]	Yu et coll. 15 mai 2020 [Yu <i>et al.</i> , 2020]	Mallat et coll. 02 mai 2020 [Mallat <i>et al.</i> , 2020]	Geleris et coll. 07 mai 2020 [Geleris <i>et al.</i> , 2020]	Rosenberg et coll. 11 mai 2020 [Rosenberg <i>et al.</i> , 2020]	Singh et coll. 19 mai 2020 [Singh <i>et al.</i> , 2020]	Mehra et coll. 22 mai 2020 [Mehra <i>et al.</i> ]	Ip et coll. 25 mai 2020 [Ip <i>et al.</i> , 2020]	
Journal, plateforme	J Zhejiang Univ	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	British Medical Journal	British Medical Journal	The New England Journal of Medicine	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	Science China Life Sciences	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	The New England Journal of Medicine	JAMA	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	The Lancet <b>RETIRÉE PAR THE LANCET SEMAINE DU 8 JUIN 2020</b>	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	
Pays	Chine	Chine	Chine	France	États-Unis	États-Unis	Chine	Émirats Arabes Unis	États-Unis	États-Unis	États-Unis	International	États-Unis	
Période de recrutement/révision dossiers médicaux	Février 2020	4 au 28 février 2020	11 février au 29 février 2020	12 mars au 31 mars 2020	19 au 26 mars 2020	9 mars au 11 avril 2020	1 <sup>er</sup> février au 4 avril 2020	1 <sup>er</sup> au 25 mars 2020	07 mars au 08 avril 2020	15 au 28 mars 2020	20 janvier au 1 <sup>er</sup> mai 2020	20 décembre au 14 avril 2020	1 <sup>er</sup> mars au 5 mai 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	Rétrospective	Rétrospective observationnelle	Observationnelle	Cohorte rétrospective multicentrique (n = 25 hôpitaux)	Cohorte rétrospective	Cohorte rétrospective multicentrique (n = 671 hôpitaux sur 6 continents)	Cohorte rétrospective multicentrique (n = 13 hôpitaux)	
N	Total	30	62	150 (initialement prévu 360 sujets pour assurer puissance de 80% et l'erreur de type I ≤ 0.05)	173	63	368	550	34	1376	1438	1820	96032	2512
	Groupe intervention	15	31	75	84	32	HCQ + sstd : 97; HCQ + AZ + sstd : 113	48 HCQ + sstd (antiviraux, Immunoglobuline IV, antibiotiques)	23	811	HCQ + AZ = 735 HCQ = 271	910	14888 - HCQ : n = 3016 - HCQ + macrolide : n = 6221 - CQ : n = 1868 - CQ + macrolide : n = 3783	1914
	Groupe comparateur	15	31	75	89	31	Sstd : 158 (31.7% ont reçu AZ)	502 sstd (antiviraux, Immunoglobuline IV, antibiotiques, Interferon)	11	565	Pas de HCQ = 432 (AZ seulement ou aucune des deux drogues)	910	81144	598
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SRAS-CoV 2 hospitalisé	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SRAS-CoV 2 hospitalisé avec SaO2/SPO2 ratio > 93% or PaO2/FIO2 ratio > 300 mmHg	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SRAS-CoV 2 et hospitalisé au stade léger/modéré ou sévère	18 ans et plus et 80 ans et moins Diagnostic de pneumonie au SRAS-CoV 2 hospitalisé avec besoin d'oxygène (nasal ou masque)	18 ans et plus Diagnostic de pneumonie au SRAS-CoV 2 hospitalisé	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SRAS-CoV 2 et hospitalisé	18 ans et plus Infection au SRAS-CoV 2 confirmée. Hospitalisé à un stade critique en rencontrant un des trois critères suivants :	18 ans et plus Infection au SRAS-CoV 2 confirmée par Rt-PCR et hospitalisé	18 ans et plus Infection au SRAS-CoV 2 confirmée et hospitalisé	Infection au SRAS-CoV 2 confirmée et hospitalisé pendant 24h ou plus	18 ans et plus Infection au SRAS-CoV 2 confirmée et hospitalisé	Infection au SRAS-CoV 2 confirmée par PCR et hospitalisé. Patients dont les données sur la mortalité ou la sortie	Infection au SRAS-CoV 2 confirmée par PCR et hospitalisé.



								1- détresse respiratoire et besoin de ventilation mécanique 2- choc septique durant l'hospitalisation 3- autre défaillance d'organe nécessitant un suivi et un traitement en soins intensifs					d'hôpital étaient enregistrées. Patients dont le traitement d'intérêt a été initié dans les 48h suivant le diagnostic.	
Âge		Moyenne 44.7 ans	Moyenne 46 ans	Médiane 60 ans (EIQ 52-68)	Moyenne 62.7 ans	n.d. (juste ar g)	Médiane 68 ans (EIQ 59-77)	Médiane 37 ans (EIQ 31-48)		< 18 ans = 25 18-30 ans = 53 31-44 ans = 197 45-64 ans = 504 ≥ 65 ans = 659	Moyenne ±SD HCQ : 62.17±16.81 Ctrl : 62.55±17.62	Moyenne ±SD 53,8 ans ±17,6	Médiane 64 ans (EIQ 52-76)	
Homme %	n.d.	48.6%	55%	72%	58,7%	100%	62,5%	73,5%	HCQ: 58,4% NonHCQ: 54,3%	59,7 %	HCQ : 54% Ctrl : 55 %	53,7 %	62 %	
Comorbidités	n.d.	n.d.	Plus nombreuses dans le groupe HCQ (37% contre 23%).	Moins fréquentes dans le groupe HCQ, particulièrement concernant les maladies respiratoires chroniques incluant l'asthme, l'insuffisance cardiaque chronique classe III ou IV, les maladies cardiovasculaires incluant l'hypertension, diabètes réquérant de l'insuline, l'insuffisance rénale chronique et l'immunodépression	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)	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant l'hypertension, la maladie coronarienne, la MPOC ou le diabète	Plus nombreuses dans le groupe non HCQ (54,5% contre 17,4%).	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes à l'exception des patients hypertendus, plus nombreux dans le groupe HCQ.  Les patients du groupe HCQ avaient un ratio Pao2 :Fio2 plus faible que ceux n'ayant pas reçu de HCQ au départ de l'étude.	Plus d'obèses, de maladies pulmonaires chroniques, et de diabétiques dans les groupes HCQ et HCQ + AZ que dans le groupe comparateur.  Les patients du groupe HCQ +AZ (et à un degré moindre des groupes HCQ et AZ seulement) étaient à un stade plus sévère lors de leur admission à l'hôpital.	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes	Plus nombreuses dans le groupe HCQ	
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	< 18 ans Conditions sévères (cancer; maladies du cœur, du foie, des reins ou métabolique non contrôlée); allergie HCQ; incapacité à avaler une pilule; femme enceinte ou qui allaite; incapacité à coopérer; patient dialysé.	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 après l'admission  Défaillance d'un organe; ARDS à l'admission; sortie	Rétinopathie; arythmie	n.d.	n.d.	n.d.	Patients intubés, morts ou transférés dans un autre hôpital dans les premières 24h suivant leur arrivée à l'urgence.	Patients ayant reçu de la chloroquine.  Patient hospitalisés pendant moins de 24h.	Patients ayant reçu tout autre médicament pour la COVID-19 autres que HCQ, AZ ou corticostéroïdes.	Patients ayant reçu un des traitements d'intérêts plus de 48h après le diagnostic ou l'ayant reçu une fois sous ventilation mécanique; patients ayant reçu du remdesivir	Femmes enceintes Patients inclus dans un ECRA Patients décédés durant leur premier jour d'hospitalisation Patients sortis d'hôpital dans les 24h suivant leur admission	

		un autre centre dans les 72h		des SI vers unité soins std									
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 200 mg BID pendant 7 à 10 jours	HCQ 400 mg BID au jour 1, puis 400 mg DIE x 10 jours	HCQ 600 mg BID au jour 1, puis 400 mg DIE x 4 jours (durée médiane)	HCQ avec ou sans AZ  Plusieurs posologies différentes utilisées pour chaque molécule (suppl. table 1)	HCQ avec ou sans AZ	CQ avec ou sans macrolide  HCQ avec ou sans macrolide	HCQ à la discrétion du prescripteur (77% des patients du groupe HCQ ont reçu le médicament en combinaison avec de l'azithromycine)  80% des patients ont reçu 800 mg au jour 1, puis 400 mg aux jours 2 à 5.
Comparateur	sstd	sstd (oxygène, agents antiviraux, agents antibactériens et immunoglobulines, avec ou sans corticostéroïdes)	Sstd (majorité avec antiviraux)	Sans HCQ ou groupe contrôle	sstd (+/- traitement concomitant)	sstd	sstd (antiviraux, Immunoglobuline IV, antibiotiques, Interferon)	sstd, sans HCQ	sstd, sans HCQ (antiviraux, antibiotiques, tocilizumab)	Sans HCQ	Sans HCQ	Autres traitements	Sans HCQ
Paramètres d'intérêts	Négativité 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	Négativité du RT-PCR  Marqueurs inflammatoires, hématologiques, biochimiques  Changement état clinique : Résolution fièvre, toux, autres sx, SpO2 (>94% air ambiant)  Mortalité  Effets indésirables	Survie sans transfert aux SI  Survie  Survie sans ARDS  Sortie d'hôpital ou réhabilitation  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	Mortalité  Durée de l'hospitalisation	Négativité du RT-PCR  Durée de l'hospitalisation  Marqueurs inflammatoires et lymphopénie  Effets indésirables	Intubation  Mortalité	Mortalité hospitalière  Effets indésirables : - Arrêt cardiaque - ECG anormal (arythmie, allongement intervalle QT)	Mortalité  Besoin de ventilation mécanique	Mortalité hospitalière  Durée d'hospitalisation  Besoin de ventilation mécanique  Arythmies ventriculaires de novo	Mortalité  Effets indésirables : - Allongement intervalle QT - Arythmie,
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	Étude ouverte (non à l'insu)  Nombre de patients insuffisant pour obtenir la puissance statistique initialement 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 suites de l'analyse	Biais et limites associés au devis  Déséquilibres importants sur le nombre de patients ayant reçu HCQ dans chaque hôpital (possible effet hôpital)  Déséquilibres dans certaines caractéristiques de base des patients	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	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	Biais et limites associés au devis  Groupe HCQ est dix fois plus petit que le groupe comparateur.  Manque d'information sur le moment où les patients ont reçu l'hydroxychloroquine. Les patients ont reçu la HCQ pendant 7 à 10 jours alors que la durée moyenne d'hospitalisation du groupe HCQ était de 32 jours.	Biais et limites associés au devis  Peu de patients  Nombreux déséquilibres entre les groupes  Pas de puissance statistique	Biais et limites associés au devis  Données issues d'un seul hôpital  Données manquantes pour certaines variables (limite associée au devis)	Biais et limites associés au devis  Différentes posologies de HCQ et AZ utilisées  Déséquilibres significatifs entre les groupes pour ce qui a trait aux comorbidités et à la sévérité de la maladie lors de l'admission à l'hôpital	Biais et limites associés au devis  Pas d'information sur les posologies des médicaments (dose, durée de traitement, délai avant initiation du traitement...)	Biais et limites associés au devis  Données provenant de registres  Manque d'informations sur les posologies des différents médicaments	Biais et limites associés au devis  Données provenant de registres  Manque d'informations sur les posologies des différents médicaments qui diffèrent dans les 13 hôpitaux de l'étude.  Déséquilibres significatifs entre les

		présentait de la fièvre (71 % contre 55 %) ou de la toux (71 % contre 48 %) avant le début du traitement	intérimaire en intention de traiter		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	standards) ont reçu de l'azithromycine.  Femmes exclues de l'analyse sans raison pertinente. Pas clair si analyse ajustée pour facteurs confondants							groupes pour ce qui a trait aux comorbidités.  Certains facteurs confondants n'ont pas été pris en compte dans les analyses statistiques (biais associé au devis)
--	--	--	-------------------------------------	--	---	--	--	--	--	--	--	--	---

ARDS : acute respiratory distress syndrome; SI : soins intensifs; sstd : soins standards

## Caractéristiques des études primaires incluses sur l'hydroxychloroquine ou la chloroquine en prophylaxie

<b>Prophylaxie – Hydroxychloroquine - Chloroquine</b>			
Auteurs, année, référence		Lee et coll. 20 avril 2020 [Lee <i>et al.</i> , 2020]	Boulware et coll. 03 juin 2020 [Boulware <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		International Journal of Antimicrobial Agents	The New England Journal of Medicine
Pays		Corée du Sud	Canada et États-Unis
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		26 février au 11 mars 2020	17 mars au 06 mai 2020
Devis, design et NCT#		Observationnelle non comparative	ECRA à double insu
N	Total	211	821
	Groupe intervention	211	414
	Groupe comparateur	s.o	407
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients et auxiliaires de vie négatifs (PCR) ayant été exposés à une personne infectée par la COVID-19	Adultes ayant été exposés à la maison ou au travail à une personne avec Covid-19 confirmé à une distance de moins de 6 pieds pendant plus de 10 minutes en ne portant ni masque facial ni écran oculaire (exposition à haut risque) ou en portant un masque facial, mais pas de protection oculaire (exposition à risque modéré).
	Âge	Moyenne 82 ans chez les patients  Moyenne 65,8 ans chez les auxiliaires de vie	Médiane 40 ans (EIQ : 33 – 50)
	Homme %	29,5 % chez les patients  13,8 % chez les auxiliaires de vie	48,4%
	Comorbidités	99,5% des patients avaient ≥1 comorbidité	Pas de différence significative entre les groupes  Au total, 27,4% des participants avaient une maladie chronique
Critères d'exclusion de l'essai		n.d	Personnes < 18 ans  Personnes avec symptômes Covid-19  Personnes avec infection SRAS-CoV-2 confirmée par PCR  Personnes hospitalisées  (Voir Supplément S1 pour liste complète)
Intervention		HCQ 400 mg DIE pendant 14 jours	HCQ  (800 mg une fois, suivie de 600 mg dans les 6 à 8 heures suivantes, puis 600 mg par jour pendant 4 jours supplémentaires)
Comparateur		s.o	Placebo

Paramètres d'intérêts	<p>Résultats PCR négatifs à la fin des 14 jours de quarantaine</p> <p>Effets indésirables</p>	<p>Incidence de Covid-19 confirmé ou maladie compatible avec Covid-19 dans les 14 jours</p> <p>Hospitalisation</p> <p>Décès</p> <p>Effets indésirables</p>
Limites et biais	<p>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.</p> <p>Suivi court qui se limite aux 14 jours de quarantaine.</p>	<p>Suivi à distance sous la forme de sondage/questionnaire; données issues des réponses des participants</p> <p>Difficile de discriminer une infection au SRAS-CoV-2 d'une autre infection virale (i.e. Influenza) avec la méthode de suivie</p> <p>Manque d'accès aux tests pour confirmer ou infirmer une infection au SRAS-CoV-2</p> <p>Changement des critères d'inclusion en cours d'étude</p>

### Caractéristiques des études primaires incluses sur l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine

Traitement-Hydroxychloroquine en association à l'azithromycine						
Auteurs, année, référence		Gautret et coll. 4 avril 2020 [Gautret et al., 2020a]	Million et coll. 20 avril 2020 [Million et al., 2020]	Kim et coll. 18 mai 2020 [Kim et al., 2020a]		
Journal, plateforme		Travel Medicine and Infectious Disease	Travel Medicine and Infectious Disease	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)		
Pays		France	France	Corée du sud		
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		3 au 21 mars 2020	3 au 31 mars 2020	28 février au 28 avril 2020		
Devis, design et NCT#		Observationnelle sans comparateur	Observationnelle sans comparateur	Cohorte rétrospective		
N	Total	80 dont les 6 patients de [Gautret et al., 2020b]	1061	62  Les 35 patients du groupe lopinavir-ritonavir ne sont pas inclus dans cette réponse en continu.		
	Groupe intervention	80	1061	22		
	Groupe comparateur	s.o.	s.o.	40		
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	18 ans et plus  Diagnostic de pneumonie au SRAS-CoV 2 hospitalisé	18 ans et plus  Diagnostic de pneumonie au SRAS-CoV 2 hospitalisé	Patients adultes hospitalisés avec COVID-19 au stade modéré (preuve de maladie des voies respiratoires inférieures et SaO <sub>2</sub> > 93 %)		

	Âge	Médiane 52 ans (18-88)	Médiane 43 ans (14-95)	<u>HCQ + Antibiotiques</u> : Moyenne 42,5 ans (ET : 15,1)  <u>Comparateur</u> : Moyenne 36,1 ans (ET : 14,3)			
	Homme %	40	492(46,4%)	<u>HCQ + Antibiotiques</u> : 4,5 %  <u>Comparateur</u> : 17,5 %			
	Comorbidités	57,5% au moins une comorbidité	474 patients (44,6%) au moins une comorbidité	Les patients du groupe comparateur présentaient moins de lésions pneumoniques à l'imagerie, mais plus de dyspnée.			
Critères d'exclusion de l'essai		n.d.	n.d.	Patients n'ayant pas adhéré aux protocoles de traitement.  Patients avec symptômes sévères renvoyés vers des hôpitaux tertiaires pour admission en soins intensifs dès le début de la prise en charge.			
Intervention		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,	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 + Antibiotiques (AZ et Cefixime)  <u>HCQ</u> : 200mg BID pendant 9 jours  <u>AZ</u> : 500mg DIE pendant 3 jours  <u>Cefixime</u> : 100mg BID jusqu'à			

	score ajout ceftriaxone		rémission de la pneumonie			
Comparateur	s.o.	s.o.	Traitement conservateur (non spécifié)			
Paramètres d'intérêts	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	Négativisation du RT-PCR  Durée d'hospitalisation  Admission aux SI  Mortalité  Effets indésirables			
Limites et biais	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	Biais et limites associés au devis.  Peu de patients.  Pas d'information sur le traitement du groupe comparateur.  Pas de suivi de l'intervalle QT des patients.  Plusieurs déséquilibres significatifs entre les groupes au début de l'étude.  Manque de clarification sur la proportion de patients ayant reçu un ou deux antibiotiques en plus de HCQ.  Pas d'information sur la durée entre l'apparition des symptômes et le			



			début de la prise en charge ou du traitement.			
--	--	--	---	--	--	--

### Caractéristiques des études primaires incluses sur la chloroquine

Traitement-Chloroquine						
Auteurs, année, référence		Huang et coll. 1 <sup>er</sup> 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]	Huang et coll. 04 mai 2020 [Huang et al., 2020a]	
Journal, plateforme		Journal of molecular cell biology	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	JAMA	Plateforme medRxiv (non révisé par les pairs)	
Pays		Chine	Chine	Brésil	Chine	
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		27 janvier au 15 février 2020	17 janvier au 28 février 2020	23 mars au 5 avril 2020	07 février au 08 mars 2020	
Devis, design et NCT#		Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire	Cohorte rétrospective, multicentrique (9) avec analyse sous-groupe chloroquine	ECRA, phase 2b, 1 centre	Étude observationnelle multicentrique prospective(12)	
N	Total	22	192 (un centre seulement avait traité avec chloroquine)	81	373	
	Groupe intervention	10	25	41	197	
	Groupe comparateur	12	167	40	176	
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SRAS-CoV 2 et hospitalisé au stade léger, modéré ou sévère	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SRAS-CoV 2 et hospitalisé	Patients adultes hospitalisés avec un SRAS lié à une infection SRAS-Cov-2	18 ans et plus Diagnostic d'une infection au SRAS-CoV 2 et hospitalisé	
	Âge	Moyenne 44 ans	Moyenne 47 ans	Moyenne 51,1 ans	CQ : Médian 43 ans (33-55) Non CQ: Médian 47,5 ans (36-56)	

	Homme %	59,1 %	50,4 %	75,3 %	CQ: 49 % Non CQ: 45 %	
	Comorbidités	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	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes	
Critères d'exclusion de l'essai		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes</li> <li>- Allergie à la chloroquine</li> <li>- Maladie du système hématologique</li> <li>- Maladie chronique au foie ou au rein</li> <li>- Maladie chronique au cœur ou arythmie cardiaque</li> <li>- Dysfonction auditive ou rétinienne</li> <li>- Maladie mentale</li> <li>- Utilisation antérieure de plantes digitales</li> </ul>	n.d	Allongement du QT à l'ECG de départ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes</li> <li>- Allergie à la 4-aminoquinoline</li> <li>- Maladie du système hématologique</li> <li>- Maladie chronique au foie ou au rein en stade terminal</li> <li>- Arythmie ou bloc cardiaque du second/troisième degré</li> <li>- Rétinopathie</li> <li>- Hypoacousie ou perte auditive</li> <li>- Maladie mentale</li> <li>- Déficience en G6PD</li> <li>- Prise de digitalis dans les 7 jours avant le début de l'étude</li> </ul>	

				- Patients à un stade critique	
Intervention	CQ 500 mg BID pendant 10 jours	CQ 500 mg BID	Chloroquine haute dose (HD)(600 mg BID x 10 jours)	CQ 500 mg DIE ou BID oral pendant un maximum de 10 jours	
Comparateur	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID pendant 10 jours	Sans CQ	Chloroquine faible dose (FD) 450 mg BID au jour 1 puis die des jours 2 à 5)	Pas de CQ (autres thérapies antivirales)	
Paramètres d'intérêts	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)	Négativisation du RT-PCR Amélioration à la radiologie pulmonaire Guérison clinique au jour 10 Sortie d'hôpital au jour 14 Effets indésirables	
Limites et biais	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	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	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	Biais et limites associés au devis Pas clair si analyse ajustée pour facteurs confondants Seuls les patients ayant complété leur traitement ont été inclus dans l'analyse finale Différence statistiquement significative	

	<p>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.</p>	<p>l'évolution clinique</p>	<p>puissance statistique désirée au début de l'étude (81 vs 394).</p>	<p>entre les groupes pour la durée entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement</p> <p>Les patients du groupe CQ n'ont pas tous reçu la même dose et la durée de traitement est également différente à l'intérieur d'un même groupe</p>	
--	---	-----------------------------	---	---	--

Tableau B-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 SRAS-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, antibacterial 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 récupération de la température 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 (observatoire)	Early march to march 16 <sup>th</sup> (en cours, résultats de la phase	N = 42 (26 treated, 16 controls)  Results showed for	Patients hospitalisés >12 ans, confirmation de l'infection à SRAS-	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"> <li>Secondary endpoint</li> <li>-Virological clearance overtime</li> <li>-Clinical follow-up (body temp, respiratory rate, hospital length of stay, mortality)</li> <li>-Side effects</li> </ul>	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)	<p>Patients hospitalisés &gt;12 ans, confirmation de l'infection à SRAS-CoV-2 par PCR</p> <p>The study was conducted at the University Hospital Institute Méditerranée Infection in Marseille, France</p>	<p>Hydroxychloroquine 200 mg TID x 10 jours + azithromycin 500mg on D1 followed by 250mg per day for the next four days</p> <p>For patients with pneumonia and NEWS score≥5 (n=6), a broad spectrum antibiotic (ceftriaxone) was added (posologie non mentionnée)</p>	aucun	<p>Primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>an aggressive clinical course requiring oxygen therapy after at least three days of treatment,</li> <li>an aggressive clinical course transfer to the ICU after at least three days of treatment,</li> <li>contagiousness as assessed by PCR and culture,</li> <li>length of stay in the ID ward.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15% required oxygen therapy</li> <li>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.</li> <li>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 &lt;34) steadily decreased overtime and reached zero on Day12. Virus cultures from patient respiratory samples were negative in 97.5% patients at Day5.</li> <li>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</li> </ul>	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	<p>- hospitalized patients with confirmed SARS-CoV-2 infection</p> <p>- Only male patients</p>	<p>Hydroxychloroquine + standard care (= HCQ)</p> <p>Hydroxychloroquine + Azithromycin + standard care (=HCQ-AZ)</p>	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>	<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.</p>	

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) 30 (2.8) 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 12, 2020 to March 31, 2020	173	- ≥ 18 and ≤ 80 years old - PCR confirmed SARS-CoV-2 infection - required oxygen by mask or nasal prongs - pneumonia due to COVID-19	Hydroxychloroquine + standard care 600 mg daily in the first 48h after hospitalisation	Standard care	Survival w/o transfer to ICU at 21 days – n (%) Survival at 21 days – n (%) Survival w/o ARDS at 21 days – n (%) Oxygen weaning at 21 days – n (%) Discharge to home or rehabilitation at 21 days – n (%) W: inverse probability weighted	67 (79,8) W: 64 (76) 75 (89,3) W: 75 (89) 59 (70,2) W: 58 (69) 66 (78,6) W: 69 (82) 67 (79,8) W: 64 (76)	77 (75,3) W: 67 (75) 81 (91,0) W: 81 (91) 66 (74,2) W: 66 (74) 66 (74,2) W: 68 (76) 71 (79,8) W: 73 (82)	NS NS NS NS NS NS NS NS	HR = 0,8 (0,4-1,5) wHR = 0,9 (0,4-2,1) HR = 1,2 (0,5-3,0) wHR = 1,2 (0,4-3,3) HR = 1,2 (0,7-2,2) wHR = 1,3 (0,7-2,6) RR = 1,1 (0,9-1,3) wRR = 1,1 (0,9-1,3) RR = 1,0 (0,9-1,2) wRR = 0,9 (0,8-1,2)	Φ Φ Φ Φ Φ Φ	In patients admitted to hospital with covid-19 pneumonia who require oxygen, hydroxychloroquine treatment seemed to have no effect on reducing admissions to intensive care or deaths at day 21 after hospital admission. Additionally, hydroxychloroquine treatment did not have any effect on survival without acute respiratory distress syndrome at day 21 after hospital admission. These results do not support the use of hydroxychloroquine in these patients.
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	Standard care	28-day negative conversion rate - % (IC 95%) Negative conversion time – median in days (IC 95%) Symptoms alleviation within 28-day - Rate : % (IC 95%)	85.4 (73.8 - 93.8) 8 (5 – 10) 59.9 (45.0 – 75.3)	81.3 (71.2 – 89.6) 7 (5 – 8) 66.6 (39.5 – 90.9)	P = 0.34	HR = 0.85 (0.58 ; 1.23)	Φ Φ Φ	The results of our trial did not show additional benefits of virus elimination from adding hydroxychloroquine to the current standard of care in patients with mainly persistent mild to moderate covid-19.



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 ↑ ↓)	
					800 mg daily for the remaining days  Treatment duration: - 2 weeks for mild/moderate patients - 3 weeks for severe patients		- Median in days	19	21	P = 0.97	HR = 1.01 (0.59 ; 1.74)	Φ	Adverse events, particularly gastrointestinal events, were more frequently reported in patients receiving hydroxychloroquine. Overall, these data do not support the addition of hydroxychloroquine to the current standard of care in patients with persistent mild to moderate covid-19 for eliminating the virus.
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
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 :	100% 90% 70%	92% 75% 58%	1.09 (1-1.33) 1.20 (0.84-2) 1.20 (0.6-2.4)		↑ ↑ ↑	These results suggest that Chloroquine has slight advantage over Lopinavir/Ritonavir. The absence of a specific cure, old drugs such as Chloroquine may

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 ↑ ↓)	
							Day14 Day10  -hospital discharge at day 14  -clinical recovery at day 10.	100% 20%  100%  80%	75% 8%  50%  58%	1.33(1-2) 2.4(0.1-12.3)  2(1.3-4)  1.4(0.8-2.8)			be repurposed to fight this novel disease and save lives worldwide.
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.
Yu 2020 (China)	Retrospective study	February 1 to April 4, 2020	550	Critically ill patients with confirmed SARS-CoV-2 infection.  The inclusion for critically ill patients has to meet one of the following criteria: 1) patients had respiratory failure and needed mechanical ventilation; 2) patients had septic shock during hospitalization; 3) patients with other organ failures that required monitoring and treatment by intensive care unit.	HCQ + standard care (N = 48)  Oral HCQ: 200 mg twice per day for 7-10 days.	Standard care (N = 502)	Mortality – n (%)  Adjusted mortality risk (60-day fatality after HCQ treatment) – HR (95% CI)  Average hospital stay – day (IQR)  Average hospital stay before death from admission – day (IQR)	9 (18.8 %)  s.o  32  15 (10-21)	238 (47.4 %)  s.o  30  8 (4-14)	P < 0.001  P = 0.006  P = 0.314  P = 0.027	s.o  0.36 (0.18 ; 0.75)  s.o  s.o	↑ ↑ Φ ↑	This retrospective study found that HCQ treatment was associated significantly with the reduced fatality of critically ill patients with COVID-19 and greatly lowered the levels of IL-6, one of the most inflammatory cytokines. We also found that the time period that led to death in the HCQ-treated group is longer, suggesting that HCQ prolonged the survival time of critically ill patients even if their lives were eventually lost, which further supports that HCQ has therapeutic effects for critically ill patients with COVID-19.
Mallat 2020 (Émirats arabes unis)	Retrospective observational study	March 1 to March 25, 2020	34	Hospitalized adult patients with confirmed SARS-CoV-2 infection	HCQ 400 mg twice daily for 1 day, followed by 400 mg daily for 10 days (n = 23)	No HCQ (n = 11)	- hospital length of stay – day (IQR)  -lymphopenia rate or inflammatory markers	17.0 (6.0-20.0)  No significant change between hospital admission and day 7 or hospital discharge	9.0 (6.0-12.7)  No significant change between hospital admission and day 7 or hospital discharge	P = 0.068		Φ Φ	Despite a reported antiviral activity against SARS-CoV-2, we found that HCQ was associated with a slower viral clearance in COVID-19 patients with mild to



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 – n (%) - Length of stay – median d (IQR) <b>Adjusted analysis:</b> Mortality – HR (95% CI) - HCQ + AZ vs neither drug - HCQ vs neither drug - HCQ vs AZ <b>Adverse events:</b> - Diarrhea – n (%) - Hypoglycemia – n (%) - Arrhythmia – n (%) - QT prolongation – n (%) - Cardiac arrest <b>Adverse events:</b> Cardiac arrest – OR (95% CI) - HCQ + AZ vs neither drug - HCQ vs neither drug - HCQ vs AZ	HCQ + AZ: 189 (25.7) HCQ: 54 (19.9) HCQ + AZ: 7 (4-10) HCQ: 7 (4-12) HCQ + AZ: 85 (11.6) HCQ: 22 (17.0) HCQ + AZ: 25 (3.4) HCQ: 9 (3.3) HCQ + AZ: 150 (20.4) HCQ: 44 (16.2) HCQ + AZ: 81 (11.0) HCQ: 39 (14.4) HCQ + AZ: 114 (15.5) HCQ: 37 (13.7) HCQ + AZ: 86 (12.27) HCQ + AZ analysis: Mortality – n(%) HCQ + AZ analysis: Mechanical ventilation – n(%)	49 (11.3) AZ: 3 (2-5) No HCQ or AZ: 4 (2-7) 32 (7.4) 7 (1.6) 46 (10.6) 28 (6.5) 28 (6.5)	0.03 0.15 <0.001 = 0.006 <0.001	1.35 (0.76; 2.40) 1.08 (0.63; 1.85) 1,92 (0,99-3,74) 2.13 (1.12; 4.05) 1.91 (0.96; 3.81) 2.97 (1.56; 5.64)	Φ Φ Φ ↓ Φ ↓	significantly associated with differences in in-hospital mortality. However, the interpretation of these findings maybe limited by the observational design.
Singh 2020 (United states)	Retrospective cohort study	January 20, 2020 to May 1, 2020	1820	Hospitalized adult patients (> 18 years) diagnosed with COVID-19	HCQ ± AZ	No HCQ	Mortality 30 days – n(%)	104 (11.43)	109 (11.98)	P = 0.72	RR : 0.95 (0.74,1.23)	Φ	Our analysis of a large retrospective cohort of hospitalized COVID-19 patients treated with HCQ did not show benefits in mortality or the need for mechanical ventilation when compared to a matched cohort of patients who did not receive HCQ.
							Mechanical ventilation – n(%)	46 (5.05)	57 (6.26)	P = 0.26	RR : 0.81 (0.55,1.18)	Φ	
							<b>HCQ + AZ analysis:</b> Mortality – n(%)	86 (12.27)	72 (10.27)	P = 0.24	RR : 1.19 (0.89,1.60)	Φ	
							<b>HCQ + AZ analysis:</b> Mechanical ventilation – n(%)	40 (5.71)	41 (5.85)	P = 0.91	RR: 0.976 (0.64,1.49)	Φ	
Kim 2020 (South Korea)	Retrospective cohort study	February 28, 2020 to April 28,	62	Patients diagnosed with COVID-	HCQ + Antibiotics (AZ;	Conservative treatment (n = 40)	Hospital stay from initiation of treatment to discharge, mean (SD) days	16,5 (4,0)	20,7 (10,3)	n.d	HR: 0.49 (0.28; 0.87)	↑	This first report on pharmacological management of COVID-19

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 ↑ ↓)	
		2020		19 by RT-PCR and categorized as moderate COVID-19 (individuals who have evidence of lower respiratory disease by clinical assessment or imaging and oxygen saturation (SaO2) >93% on room air at sea level)	Cefixime) (n = 22)  HCQ: 200 mg BID  AZ: 500 mg BID for 3 days  Cefixime: 100 mg BID until remission of pneumonia		Required O2 supply – n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d		Φ	from South Korea revealed that HQ with antibiotics was associated with better clinical outcomes in terms of viral clearance, hospital stay, and cough symptom resolution compared to conservative treatment. The adjunct use of the antibiotics may provide additional benefit in COVID-19 management but warrants further evaluation.
						Refer to tertiary hospital / ICU – n (%)	1 (4.5)	0 (0)	n.d		Φ		
						Mortality – n (%)	0 (0)	0 (0)	n.d		Φ		
						Adverse effects of treatment – n (%)	7 (31.8)	1 (2.5)	n.d		↓		
Mehra 2020 (International)  RETIRÉE PAR THE LANCET dans la seminae du 8 juin 2020	Retrospective multicenter cohort study	December 20, 2020 to April 28, 2020	96 032	Patients with PCR-confirmed COVID-19 infection, for whom a clinical outcome of either hospital discharge or death during hospitalisation was recorded.	HCQ ± macrolide  CQ ± macrolide  <b>Mean daily dose and duration :</b>  CQ alone : 765 mg and 6.6 days  HCQ alone : 596 mg for 4.2 days  CQ + macrolide : 790 mg and 6.8 days  HCQ + macrolide : 597 mg for 4.3 days	Other treatments	<b>In-hospital mortality - n (%)</b> - HCQ - HCQ + macrolide - CQ - CQ + macrolide  <b>De novo ventricular arrhythmias during hospitalisation - n (%)</b> - HCQ - HCQ + macrolide - CQ - CQ + macrolide  <b>Total length of hospitalisation – mean days (SD)</b> - HCQ - HCQ + macrolide - CQ - CQ + macrolide  <b>Mechanical ventilation – n (%)</b> - HCQ - HCQ + macrolide - CQ - CQ + macrolide	543 (18.0) 1479 (23.8) 307 (16.4) 839 (22.2)  184 (6.1) 502 (8.1) 81 (4.3) 246 (6.5)  13.2 (9.3) 13.8 (10.7) 13.2 (9.1) 13.8 (11.0)  616 (20.4%) 1243 (20.0%) 403 (21.6%) 814 (21.5%)	7530 (9.3)     226 (0.3)       6278 (7.7)	HR: 1.335 (1.223; 1.457) HR: 1.447 (1.368; 1.531) HR: 1.365 (1.218; 1.531) HR: 1.368 (1.273; 1.469)  HR: 2.369 (1.935; 2.900) HR: 5.106 (4.106; 5.983) HR: 3.561 (2.760; 4.596) HR: 4.011 (3.344; 4.812)	↓ ↓ ↓ ↓  ↓ ↓ ↓ ↓  ↓ ↓ ↓ ↓	The use of a regimen containing hydroxychloroquine or chloroquine (with or without a macrolide) was associated with no evidence of benefit, but instead was associated with an increase in the risk of ventricular arrhythmias and a greater hazard for in-hospital death with COVID-19. These findings suggest that these drug regimens should not be used outside of clinical trials and urgent confirmation from randomised clinical trials is needed.	

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 ↑ ↓)			
Ip 2020 (United States)	Retrospective observational cohort study	March 1 to May 5, 2020	2512	Positive SARS-CoV-2 diagnosis by RT-PCR  Hospitalized within the time frame of March 1, 2020 until May 5, 2020,  Non-pregnant,  Not on a randomized clinical trial, and  Did not die during first day of hospitalization  Were not discharged to home within 24 hours	HCQ ± AZ (n = 1914)  (23% as single agent and 77% in combination with azithromycine)  Dosing and duration was at prescribers' discretion.  The majority of patients received 800 mg on day 1, and 400 mg on day 2-5 (80%, n=1533),	Standard care without HCQ (n = 598)	Survival – HR (95% CI)	HCQ ± AZ: HR: 0.99 (0.80; 1.22)					Φ	This observational cohort study suggests hydroxychloroquine, either alone or in combination with azithromycin, was not associated with a survival benefit among hospitalized COVID-19 patients. Our findings are limited to hospitalized patients and must be interpreted with caution while awaiting results of randomized trials.	
								HCQ alone: HR: 1.02 (0.83; 1.27)							Φ
								HCQ + AZ: HR: 0.98 (0.75; 1.28)							
							Arrhythmias – n (%)	101 (5)	22 (4)	Φ					
Cardiomyopathy – n (%)	20 (1)	7 (1)	Φ												
Boulware 2020 (Canada and United-States)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	March 17 to May 6, 2020	821	Adults who had household or occupational exposure to someone with confirmed Covid-19 at a distance of less than 6 ft for more than 10 minutes While wearing neither a face mask nor an eye shield (high-risk exposure) or while wearing a face mask but no eye shield (moderate-risk exposure).	HCQ (n=414)  800 mg once, then 600 mg 6 to 8 hours later, then 600 mg daily for 4 more days for a total course of 5 days.	Placebo (n=407)  Placebo folate tablets, which were similar in appearance to the HCQ tablets, were prescribed as an identical regimen for the control group	Confirmed or probable Covid-19 – n (%)	49 (11.8)	58 (14.3)	P = 0.35	Absolute difference: -2.4 (-7.0; 2.2)	Φ	After high-risk or moderate-risk exposure to Covid-19, HCQ did not prevent illness compatible with Covid-19 or confirmed infection when used as postexposure prophylaxis within 4 days after exposure.		
							Hospitalization – n (%)	1 (0.2)	1 (0.2)	P = 0.99	Φ				
							Death or cardiac arrhythmia – n (%)	0 (0)	0 (0)		Φ				
							100% adherence to trial intervention – n (%)	312 (75.4)	336 (82.6)	P = 0.01	↓				
							Side effects – n (%)	140/349 (40.1)	59/351 (16.8)	P < 0.001	↓				

ICU: intensive care unit

**Tableau B-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 de cohorte et un ECRA à double insu, indique que l'hydroxychloroquine <b>ne permet pas</b> de prévenir une infection au SRAS-CoV 2 en prophylaxie post-exposition [Lee <i>et al.</i> , 2020].						
Hydroxychloroquine	Adultes exposés à des personnes atteintes par la COVID-19	Quantité d'étude : 2  N = 1032  Devis : 1 étude de cohorte non comparative et 1 ECRA à double insu  Biais/limites : modérés  Précision :	Faible à modérée	Modérée  (Les résultats observés sur les membres du personnel n'ayant pas reçu de HCQ dans l'étude de cohorte vont dans le sens des résultats de l'ECRA qui ne montrent aucun bénéfice pour l'HCQ en prophylaxie post-exposition)	Faible	Modérée (population, contexte clinique, Canada, États-Unis, Corée du Sud)  Modéré

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 scientifiques, basé sur 2 ECRA et un essai pilote, dont les résultats sont incohérents, <b>ne permet pas</b> de déterminer si l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, amène des bénéfices ou une détérioration 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 N = 242 Devis : 3 ECRA incluant 1 ECRA pilote Biais/limites : modérés Précision : Puissance = non disponible	Faible	Faible (1 étude non révisée par les pairs (N=62) et dont les analyses statistiques ne tiennent pas compte des facteurs confondants en faveur de l'HCQ)	Très faible  Pas d'amélioration observée sur le pronostic des patients	Faible (population , contexte clinique, Chine.)  Insuffisant



Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
HYDROXYCHLOROQUINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-BESOIN EN OXYGÉNOTHÉRAPIE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur cinq études de cohortes indique que l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, <b>n'amène aucun bénéfice</b> quant au besoin en oxygénothérapie des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [ <b>Barbosa et al., 2020; Geleris et al., 2020; Magagnoli et al., 2020; Mahévas et al., 2020; Singh et al., 2020</b> ].						
Hydroxychloroquine	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 5	Faible	Modérée (4 études ne montrent aucune différence et une étude (N=63) en défaveur de l'usage de HCQ)	Faible  Pas d'amélioration observée sur le pronostic des patients	Modérée (population, contexte clinique, États-Unis, France)
		N = 3800				
		Devis : 5 études de cohortes				
		Biais/limites : élevés				
		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-DURÉE D'HOSPITALISATION						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohortes indique que l'usage de l'hydroxychloroquine <b>ne permet pas</b> de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19 [Mallat <i>et al.</i> , 2020; Yu <i>et al.</i> , 2020].						
Hydroxychloroquine	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 2	Très faible	Élevée (Les 2 études ne montrent aucune différence entre les groupes)	Faible  Pas d'amélioration observée chez les patients	Faible (population, contexte clinique, Chine, Émirats)
		N = 584				
		Devis : 2 études de cohortes				
		Biais/limites : élevés				
Précision : Puissance = non disponible						
Insuffisant						

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
HYDROXYCHLOROQUINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-MORTALITÉ							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur huit études de cohortes, dont les résultats sont incohérents, indique que l'usage de l'hydroxychloroquine, comparativement aux soins standards, <b>n'amène aucun</b> bénéfice sur le risque de mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé <b>requiert une hospitalisation</b> [Barbosa <i>et al.</i> , 2020; Ip <i>et al.</i> , 2020; Magagnoli <i>et al.</i> , 2020; Mahévas <i>et al.</i> , 2020; Rosenberg <i>et al.</i> , 2020; Singh <i>et al.</i> , 2020; Yu <i>et al.</i> , 2020].							
Hydroxychloroquine	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 7 N = 6924 Devis : 7 études de cohortes Biais/limites : modérés Précision :	Faible	Modérée (5 études (N=6006) ne montrent pas de différences entre les groupes alors que 1 (N=368) montre des résultats en défaveur de l'usage de HCQ et 1 étude en faveur sur des patients au stade critique (N=550 avec 48 patients dans groupe HCQ))	Faible (Pas d'amélioration observée chez les patients)	Modérée (population, contexte clinique, Chine, États-Unis, France)	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS- BESOIN EN OXYGÉNOTHÉRAPIE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basée sur deux études de cohortes, indique que l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine, comparativement aux soins standards, <b>n'amène aucun</b> bénéfice quant au besoin en oxygénothérapie des patients COVID-19 dont l'état de santé <b>requiert une hospitalisation [Magagnoli <i>et al.</i>, 2020; Singh <i>et al.</i>, 2020].</b>						
Hydroxychloroquine + azithromycine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études : 2 N = 2 188 Devis : 2 études de cohortes Biais/limites : élevés Précision : Puissance = non disponible	Faible	Élevée (les 2 études ne montrent aucune différence entre les groupes)	Faible	Faible (stade, contexte clinique, États-Unis)  Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS- DURÉE D'HOSPITALISATION						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohorte suggère que l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine, comparativement aux soins standards, permettrait de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19 [Kim <i>et al.</i> , 2020a].						
Hydroxychloroquine + azithromycine	COVID-19 au stade modéré et hospitalisé	Quantité d'études : 1 N = 62 Devis : 1 étude de cohorte Biais/limites : élevés Précision : Puissance = non disponible	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	Modéré différence entre les groupes de 4 jours (RRI : 0,49 [IC 95% : 0,28 ; 0,87])	Faible (stade, contexte clinique, Corée du Sud)  Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS- -MORTALITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur six études de cohortes, dont les résultats sont incohérents, indique que l'usage de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine, comparativement aux soins standards, <b>n'amène aucun</b> bénéfice sur le risque de mortalité des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Ip <i>et al.</i> , 2020; Kim <i>et al.</i> , 2020a; Magagnoli <i>et al.</i> , 2020; Rosenberg <i>et al.</i> , 2020; Singh <i>et al.</i> , 2020].						
Hydroxychloroquine + Azithromycine	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 5	Faible	Élevée (5 études (N=6200) ne montrent pas de différences entre les groupes)	Faible (Pas d'amélioration observée chez les patients)	Modérée (population , contexte clinique, États-Unis, Corée du sud)
		N = 6200				
		Devis : 5 études de cohortes				
		Biais/limites : élevés				
Précision :						
						Faible

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 de cohorte indique que l'usage de la chloroquine, comparativement aux soins standards, <b>n'amène aucun</b> bénéfice quant à l'évolution clinique des 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	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	Aucun (Pas de différence entre les groupes)	Faible (biais, population, contexte clinique, Chine)
		N = 192				
		Devis : 1 Étude de cohorte				
		Biais/limites: élevés				
		Précision : Puissance = non disponible				
		Insuffisant				

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique
CHLOROQUINE CHEZ DES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISÉS-DURÉE D'HOSPITALISATION						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohorte indique que l'usage de la chloroquine, comparativement aux soins standards, <b>ne permet pas</b> de réduire la durée d'hospitalisation des patients COVID-19 [Huang <i>et al.</i> , 2020a].						
Chloroquine	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études : 1	Très faible	Non applicable (1 seule étude)	Aucun (Pas de différence entre les groupes)	Faible (biais, population, contexte clinique, Chine)
		N = 373				
		Devis : 1 étude de cohorte				
		Biais/limites : élevés				
Précision : Puissance = non disponible					Insuffisant	



Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve scientifique	
INNOCUITÉ DE L'HYDROXYCHLOROQUINE OU DE LA CHLOROQUINE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DONT L'ÉTAT REQUIERT UNE HOSPITALISATION							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 6 ECRA et 11 études de cohortes conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, indique que l'usage de l'hydroxychloroquine ou la chloroquine, seule ou en association avec l'azithromycine, pendant 5 à 14 jours <b>pourrait induire</b> des effets indésirables de nature cardiaque [Barbosa <i>et al.</i> , 2020; Borba <i>et al.</i> , 2020; Boulware <i>et al.</i> , 2020; Chen, 2020a; Chen, 2020b; Feng <i>et al.</i> , 2020; Gautret <i>et al.</i> , 2020a; Huang <i>et al.</i> , 2020a; Huang <i>et al.</i> , 2020b; Kim <i>et al.</i> , 2020a; Lee <i>et al.</i> , 2020; Mahévas <i>et al.</i> , 2020; Mallat <i>et al.</i> , 2020; Million <i>et al.</i> , 2020; Rosenberg <i>et al.</i> , 2020; Singh <i>et al.</i> , 2020; Tang <i>et al.</i> , 2020].							
Chloroquine ou Hydroxychloroquine, seule ou en association avec l'azithromycine	COVID-19 hospitalisée	Quantité d'études :17 Devis : 6 ECRA et 11 études de cohortes Biais/limites : élevés Précision :	Faible	Faible (Sur les quatre études (N=4512) ayant rapporté des EI cardiaques, une étude a observé plus d'arrêts cardiaques dans le groupe HCQ/AZ, mais pas dans le groupe HCQ comparativement au groupe contrôle (N=1438); et une autre (N=173) a rapporté que 10% du groupe HCQ avait arrêté le traitement à cause de prolongement de l'intervalle QT sans précisé les résultats du groupe contrôle)	Faible EI cardiaques observés dans 2,3 à 16,2% du groupe HCQ; 0,8 à 20,4% du groupe HCQ/AZ; contre 0,8 à 10% du groupe contrôle. Manque d'information sur les posologies, les interactions médicamenteuses possibles et sur le suivi cardiaque des patients dans plusieurs études	Modérée (biais, population, contexte clinique)	Faible

## ANNEXE C

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Juridictions	Recommandations et modalités d'usage
<b>Chine</b> [China National Health Commission, 2020]	<b>Chloroquine phosphate (CNHC) :</b> <u>Adulte avec un poids supérieur à 50 kg</u> : 500 mg, BID pour 7 jours <u>Adulte avec un poids inférieur à 50 kg</u> : 500 mg, BID aux jours 1 et 2 ensuite DIE les jours 3 à 7.
<b>Chine</b> [Jin <i>et al.</i> , 2020]	<u>Antiviral treatment</u> At present, there is no evidence from RCT to support specific drug treatment against the new coronavirus in suspected or confirmed cases.
<b>Corée</b> [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.
<b>Corée du sud</b> [Kim <i>et al.</i> , 2020b]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Other than supportive therapy, there is no antiviral agent proven effective for COVID-19.</li> <li>- Based on limited data, antiviral therapy may be attempted at the discretion of healthcare providers (CIII).</li> <li>- Antiviral therapy may be considered for patients with confirmed COVID-19 (CIII).</li> <li>- The use of antiviral therapy can be considered for patients with confirmed COVID-19 with moderate to severe course including pneumonia, those with worsening clinical findings, and those who are likely to progress to severe COVID-19 disease (the elderly, those with chronic diseases, and immunocompromised patients) (CIII).</li> <li>- Antiviral agents should be administered soon after the diagnosis or as early as possible (BIII).</li> <li>- For patients with severe symptoms who are strongly suspected to have COVID-19 but are yet to receive the results of confirmatory tests, antiviral therapy can be initiated before the test results are confirmed (BIII)</li> <li>- CQ has been reported to inhibit viral reproduction in in vivo and in vitro studies of existing coronavirus strains. It was also reported to effectively inhibit viral replication in an in vitro study of COVID-19. Since CQ phosphate is not available in Korea, HCQ can be administered instead at an 800 mg qd loading dose for the first day, followed by 400 mg qd (CIII).</li> <li>- Generally, antiviral agents are recommended for 7 – 10 days; however, the duration may be shortened or prolonged depending on the patient's status.</li> </ul>
<b>Italie</b> [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"> <li>▪ Chloroquine 500 mg BID ou</li> <li>▪ Hydroxychloroquine 200 mg BID x 5-20 jours selon évolution clinique;               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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)</li> </ul> </li> <li>• Patients dont l'état clinique présente une détérioration rapide ou nécessitant de l'oxygénothérapie :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chloroquine 500 mg BID ou</li> <li>▪ Hydroxychloroquine 200 mg BID x 5-20 jours selon évolution clinique;</li> </ul> </li> </ul> En association avec le remdésivir : 200 mg IV sur 30 minutes puis 100 mg IV par jour pour 9 jours additionnels.
<b>Italie</b> [Bassetti <i>et al.</i> , 2020]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pending results of RCT, the use of hydroxychloroquine may be considered for treating worsening patients with COVID-19 only if no important drug interactions can be anticipated and with close monitoring of hepatic, renal function and QT prolongation.</li> <li>- Hydroxychloroquine should be preferentially administered within the framework of investigational studies.</li> <li>- When this is unfeasible, off-label use may be considered according to local protocols and consent procedures.</li> <li>- In view of the absence of evidence, we are currently unable to support the use of hydroxychloroquine in asymptomatic or mildly symptomatic nonhospitalized patients outside investigational studies. The same applies to prophylactic use.</li> <li>- Early hydroxychloroquine administration may be considered in COVID-19 patients manifesting moderate to severe symptoms, whereas further data are needed to better delineate the true balance between possible favourable effects and toxicity of hydroxychloroquine in mildly symptomatic and asymptomatic patients.</li> <li>- Chloroquine/hydroxychloroquine treatment should be continued for at least 5 days, and possibly up to 20 days, according to some expert opinions, although it should be noted that data regarding the relative safety of different lengths of administration in COVID-19 patients are currently unavailable.</li> <li>- Early discontinuation should be considered in the presence of adverse effects (e.g. QT prolongation or hepatic/renal toxicity).</li> </ul>

Juridictions	Recommandations et modalités d'usage
<p><b>France</b> [Haut Conseil de la santé publique, 2020]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 pé-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.</li> <li>• 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 SRAS-CoV-2</li> <li>• 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.</li> </ul>
<p><b>France</b> [Anon, 2020]</p>	<p>- The National Academies of Medicine and Pharmacy note, in the light of current scientific evidence, that the clinical efficacy of hydroxychloroquine has not been demonstrated to date. However, presumptions exist, in particular the negatiation of the viral load of a certain number of patients, which justify its consideration by the urgent implementation of clinical trials to test this product on clinical criteria.</p> <p>- The French National Academy of Medicine considers that the release by public authorities of hydroxychloroquine for hospitalized patients in respiratory distress cannot be an appropriate response for patients whose viral load is, at this stage, most often non-existent and whose disease is no longer virosis stricto sensu but pulmonary failure (acute respiratory distress syndrome) linked to the inflammation induced by SARS-CoV-2.</p> <p>- The National Academies of Medicine and Pharmacy consider that the European Discovery trial, whose methodology meets international criteria for good clinical trial practice, will make it possible to determine whether hydroxychloroquine or other antiviral molecules are effective in CoViD-19 patients.</p>
<p><b>France</b> [Santé, 2020]</p>	<p>Le Ministre des Solidarités et de la Santé avait une première fois saisi le Haut Conseil à la Santé Publique (HCSP) sur les stratégies thérapeutiques à visée compassionnelle contre le covid19, en l'absence de traitement ayant démontré son efficacité. Le HCSP avait alors indiqué dans son avis du 23 mars 2020 que l'hydroxychloroquine pouvait à titre dérogatoire être prescrite pour les formes graves hospitalières, sur décision collégiale des médecins et sous surveillance médicale stricte. Un décret avait alors été publié en ce sens dès le 26 Mars 2020.</p> <p>Ces dernières semaines, plusieurs études ont été publiées concernant l'hydroxychloroquine, en monothérapie ou en association avec l'azithromycine, menées aussi bien en France qu'à l'étranger. Le HCSP dans son nouvel avis en date du 23 Mai 2020 considère que les données actuelles disponibles n'apportent pas la preuve d'un bénéfice de l'hydroxychloroquine, qu'il existe de plus une toxicité cardiaque, particulièrement en association avec l'azithromycine, et que les recommandations internationales, nationales, comme les avis d'experts consultés ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine, quelle que soit la gravité de l'infection.</p> <p>Le décret publié ce 27 mai tire une nouvelle fois les conclusions de l'avis du HCSP et modifie les conditions dérogatoires de prescription de l'hydroxychloroquine : que ce soit en ville ou à l'hôpital, cette molécule ne doit pas être prescrite pour les patients atteints de Covid-19.</p>
<p><b>Belgique</b> [Van Ierssel <i>et al.</i>, 2020]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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"> <li>○ <b>Envisager</b> hydroxychloroquine <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 400 mg au moment de la suspicion/diagnostic</li> <li>▪ 400 mg 12 heures plus tard</li> <li>▪ puis 200g BID jusqu'au jour 5</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Patients appartenant à un groupe à risque avec symptômes sévères</li> </ul> <p>(au moins 1 des éléments suivants : rythme respiratoire <math>\geq 30</math>, saturation en oxygène <math>\leq 93\%</math>, 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)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Débuter hydroxychloroquine <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 400 mg au moment de la suspicion/diagnostic</li> <li>▪ 400 mg 12 heures plus tard</li> <li>▪ puis 200mg BID jusqu'au jour 5</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Pays-Bas</b> (Dutch Center of Disease control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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"> <li>○ Chloroquine <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 600 mg (base), suivi de 300 mg 12h plus tard</li> <li>▪ 300 mg BID aux J2 à 5</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Juridictions	Recommandations et modalités d'usage
<b>Allemagne</b> [Kluge <i>et al.</i> , 2020]	<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><b>We recommend</b> 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>
<b>Pologne</b> [Flisiak <i>et al.</i> , 2020]	<p><b>Stable patients with respiratory and / or systemic symptoms or Clinically unstable patients with respiratory failure</b>            Chloroquine administered orally usually in a dose of 250 mg (in justified cases, 500 mg) every 12 hours for 7 to 10 days (no longer than 10 days) or hydroxychloroquine administered orally with a loading dose of 400 mg every 12 hours and maintenance dose of 200 mg every 12 hours for 10 days.</p> <p><b>Patient in critical condition (acute respiratory distress syndrome)</b>            Chloroquine administered orally in a dose of 500 mg every 12 hours for 7 to 10 days, or hydroxychloroquine administered orally with a loading dose of 400 mg every 12 hours and maintenance dose of 200 mg every 12 hours for 10 days.</p>
<b>États-Unis-IDSA</b> [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>
<b>États-Unis-NIH</b> [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>
<b>États-Unis</b> [Qaseem <i>et al.</i> , 2020]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Do not use chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin as prophylaxis against COVID-19 due to known harms and no available evidence of benefits in the general population.</li> <li>- Do not use chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin as a treatment of patients with COVID-19 due to known harms and no available evidence of benefits in patients with COVID-19.</li> <li>- In light of known harms and very uncertain evidence of benefit in patients with COVID-19, using shared and informed decision making with patients (and their families), clinicians may treat hospitalized COVID-19–positive patients with chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in the context of a clinical trial.</li> </ul>
<b>Amérique du Nord</b> [Chiotos <i>et al.</i> , 2020]	<p>Children with COVID-19/SARS-CoV-2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The suggested approach for nearly all children with COVID-19 is supportive care.</li> <li>• The panel suggests that clinical criteria, and specifically respiratory support requirements, be used to define scenarios in which use of antiviral agents is considered.</li> <li>• 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.</li> <li>• If an antiviral is used, the panel suggests use of remdesivir as the preferred agent, preferably as part of a clinical trial if available.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• The panel suggests monitoring patients with known G6PD deficiencies for hemolysis during hydroxychloroquine therapy.</li> </ul>
<b>Inde</b> [Kapoor <i>et al.</i> , 2020]	<p><b>Recommendations for use of hydroxychloroquine in COVID-19 therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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"> <li>○ Group A : Normal QTc.                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ can be given with no further risk stratification.</li> </ul> </li> <li>○ Group B : QTc &lt; 500 ms.</li> </ul> </li> </ul>

Juridictions	Recommandations et modalités d'usage
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ to be given with caution.</li> <li>○ Group C : QTc <math>\geq</math> 500 ms : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Low COVID 19 risk. HCQ : preferably avoided or used with caution.</li> <li>▪ High COVID 19 risk. HCQ : used with close monitoring.</li> </ul> </li> <li>• Off-label indication in patients with severe disease and requiring ICU management : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ : 400 mg BID for one day followed by 200 mg BID for 4 days, in combination with</li> <li>○ Azithromycin : 500 mg QD for 5 days</li> </ul> </li> <li>• The above regimen is presently not recommended for children less than 12 years, and pregnant or lactating women.</li> <li>• Frequency of ECG monitoring : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In patient with QTc &gt; 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.</li> <li>○ If there is prolongation in QTc interval by more than 60 ms from baseline, reassess benefit versus risk of continuing HCQ therapy.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Recommendations for use of hydroxychloroquine in COVID-19 prophylaxis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ is recommended for prophylactic use as follows : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Asymptomatic healthcare workers involved in the care of suspected or confirmed cases of COVID 19 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 400 mg twice a day on day 1, followed by 400 mg once weekly for next 7 weeks, to be taken with meals.</li> </ul> </li> <li>○ Asymptomatic household contacts of laboratory confirmed cases <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 400 mg twice a day on day 1, followed by 400 mg once weekly for next 3 weeks, to be taken with meals.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• The drug is not recommended for prophylaxis in children under 15 years of age, and contraindicated in persons with retinopathy and pregnant women.</li> </ul>
<p><b>Australie</b> [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]</p>	<p>There is currently limited evidence about the impact of hydroxychloroquine on patient-relevant outcomes for COVID-19. The guideline panel has significant concerns about the potential harms of unproven treatments, including the possibility of adverse effects.</p> <p>We therefore recommend that disease-modifying treatments should only be administered in the context of randomised trials with appropriate ethical approval.</p>
<p><b>International (Chine, Canada, Corée du sud, Arabie saoudite, Singapour, Mexique)</b> [Ye <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>We suggest not using hydroxychloroquine in patients with nonsevere and severe COVID-19 (weak recommendation).</p>

## ANNEXE D

### Liste des experts ayant collaboré avec l'INESSS lors des consultations

Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal

Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent

Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoynes, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, président de l'association des microbiologistes-infectiologues du Québec

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

**Québec** 

#### Siège social

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

#### Bureau de Montréal

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

