

AVIS

relatif à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19

24 mai 2020

Le Haut Conseil de la santé publique HCSP a été saisi en urgence par courriel en date du 23 mai 2020 afin de donner un avis sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19.

Le DGS souhaite disposer de l'avis du HCSP s'agissant de l'évolution de l'accès aux thérapeutiques contre le Covid-19 à la suite de la publication du récent article du *Lancet* sur l'analyse bénéfiques risques de cette molécule dans différentes conditions.

La DGS demande en particulier au HCSP d'indiquer également si son analyse collégiale remet en cause les mesures du décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020 -293 du 23 mars 2020 pour faire face à l'épidémie de Covid19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

Contexte :

- Le 11 mars 2020, l'OMS déclarait la pandémie de Covid-19. Au 23 mai 2020, 5 332 908 cas ont été confirmés au niveau mondial dont 342 540 décès. En France, 144 921 cas ont été identifiés depuis le début de l'épidémie dont 1 655 cas graves hospitalisés en réanimation et 18 022 décès en milieu hospitalier.
- Des recherches relatives aux options thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 sont menées au sein de différents essais (dont l'essai *Discovery*).
- Depuis la parution des avis des 5 et 23 mars relatifs à la prise en charge du Covid-19 [1, 2], le sous-groupe chargé des recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique du Covid-19 (appartenant au groupe de travail « grippe coronavirus et infections respiratoires émergentes) s'est réuni à de nombreuses reprises afin d'actualiser les recommandations thérapeutiques. Ont été associés à ces réunions :
 - des membres du sous-groupe traitements spécifiques des recommandations pour la prise en charge en réanimation, réunissant SRLF, SPILF, SFAR, SFGG, SPLF, SFMU, avec la mission COREB nationale, et de plusieurs autres sociétés savantes également impliquées dans des projets de recherche et/ou prenant en charge des patients atteints de Covid-19, SNPT, SNFMI ;
 - deux représentants des CRPV (Dijon et Nice-Alpes-Côte d'Azur) ;
 - les personnes menant actuellement des essais cliniques présentes lors de la 1^{re} et de la 3^e réunion.

Des courriers relatifs à ces réactualisations ont été régulièrement transmis à la DGS.

Le HCSP rappelle que :

- dans l'avis daté du 23 mars [2], le HCSP avait recommandé de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine, à l'exception de formes graves hospitalières, sur décision collégiale des médecins et sous surveillance médicale stricte :

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, les recommandations indiquaient :

- que tout praticien soit fortement incité à inclure tous les patients atteints de Covid-19 dans les essais cliniques (en privilégiant les essais académiques) et que les moyens humains nécessaires y soient affectés
 - que tout prescripteur prenne en compte l'état très limité des connaissances actuelles et soit conscient de l'engagement de sa responsabilité lors de la prescription de médicaments dans des indications hors AMM, en dehors du cadre d'essais cliniques et des recommandations déclinés ci-dessous ;
 - Que les patients atteints de Covid-19, ou à défaut leurs proches, bénéficient d'une information claire, loyale et appropriée (article R 4121-35 du code de la santé publique et article 35 du code de déontologie) sur l'absence de données robustes justifiant les traitements listés dans cet avis, ainsi que d'une information sur les risques d'effets indésirables ;
 - que si l'indication d'un traitement a été retenue de façon collégiale, il soit initié le plus rapidement possible dans le but d'éviter le passage à une forme grave nécessitant un transfert en réanimation, et que le patient soit inclus dans la mesure du possible dans la cohorte French Covid-19 (<https://reacting.inserm.fr/>) ; il est en effet nécessaire de confirmer ou d'infirmer le plus rapidement possible les résultats publiés sur l'hydroxychloroquine et l'association fixe lopinavir/ritonavir.
- Le *Journal officiel* du 26 mars a publié un décret autorisant par dérogation à l'article L. 5121 du code de la santé publique, à prescrire, dispenser et administrer notamment l'hydroxychloroquine, sous la responsabilité d'un médecin, aux patients atteints de Covid-19, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et sur autorisation du prescripteur initial, à domicile. [Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000041755775]
 - L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a ensuite élaboré un protocole d'utilisation thérapeutique, daté du 30 mars, à l'attention des professionnels de santé et a établi les modalités d'une information adaptée à l'attention des patients : https://www.ansm.sante.fr/content/download/175603/2298101/version/1/file/20200330_PUT_hydroxychloroquine_1.pdf
 - Plus de 4 mois après le début de l'épidémie en France, alors que de nombreux appels d'offre finançant des travaux de recherche sur le Covid-19 ont été publiés, aucun travail scientifique n'a encore pu répondre aux questions essentielles concernant les thérapeutiques spécifiques, faute de méthodologie adaptée et de niveau de preuve suffisant.
 - L'existence d'études redondantes voire concurrentes, mobilisent des moyens humains et techniques importants, et nuisent au recrutement des effectifs nécessaires pour l'obtention

rapide de résultats significatifs et de conclusions solides sur les questions prioritaires, posant la problématique de leur coordination au niveau national.

Rappels sur l'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un dérivé de la chloroquine (médicament utilisé depuis plus de 50 ans dans le traitement et la prévention du paludisme). L'hydroxychloroquine est un médicament disponible depuis environ 60 ans et indiqué pour le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lucites.

Dans le cadre de l'AMM de l'hydroxychloroquine (comme de la chloroquine) il est notamment rapporté que ce médicament peut entraîner une irrégularité du rythme cardiaque pouvant engager le pronostic vital.

Une information complète sur les contre-indications, mises en garde, interactions médicamenteuses et profil de sécurité figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament est disponible à partir du lien suivant: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Activité de l'hydroxychloroquine sur le SARS-CoV-2

Une étude de mars 2020 documente l'activité in vitro de l'hydroxychloroquine sur le SARS-CoV-2 [3].

L'activité de l'hydroxychloroquine vis-à-vis du SARS-CoV-2 à la fois in vitro et chez les macaques infectés par le SARS-CoV-2 a été évaluée. L'hydroxychloroquine a montré une activité antivirale dans les cellules de rein de singe vert africain, mais pas dans un modèle d'épithélium de voies respiratoires humaines reconstituées. Chez les macaques, différentes stratégies de traitement *versus* placebo ont été testées, avant et après le pic de charge virale, seule ou en association à l'azithromycine.

Ni l'hydroxychloroquine ni l'association l'hydroxychloroquine + l'azithromycine n'ont montré d'effet significatif sur les niveaux de charge virale dans l'un des compartiments testés. Lorsque le médicament a été utilisé en prophylaxie préexposition, l'hydroxychloroquine n'a pas conféré de protection contre l'acquisition de l'infection. Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'hydroxychloroquine, seule ou en combinaison avec l'azithromycine dans le traitement du Covid-19 chez l'homme [4].

Le HCSP constate que, plus de quatre mois après le début de l'épidémie, il n'existe aucune donnée robuste provenant d'essais prospectifs randomisés et comparatifs versus le traitement de support standard dit « *standard of care* » permettant de documenter une efficacité des traitements proposés à effet antiviral, basée sur des critères cliniques et éventuellement virologiques. Certaines études observationnelles ont néanmoins permis de documenter la tolérance ou les effets indésirables.

Le HCSP a pris connaissance :

1. Des différentes recommandations nationales et internationales

1.1 Des recommandations actualisées de l'*Infectious Diseases Society of America (IDSA)* [5]

La chloroquine et l'hydroxychloroquine, isolément ou en association à l'azithromycine, doivent être prescrits dans le contexte d'essais cliniques,

En cas d'accès impossible à un essai thérapeutique, l'IDSA encourage fortement à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation à l'aide d'un registre

L'IDSA précise qu'en raison de l'incertitude quant à ses risques et avantages, l'utilisation de l'hydroxychloroquine doit se faire dans le cadre d'un essai clinique. En raison du risque de toxicité, l'IDSA recommande que la combinaison l'hydroxychloroquine + azithromycine ne soit utilisée que dans le cadre d'essai clinique.

1.2 Des recommandations du *National Institutes of Health (NIH)*

Le NIH [6] considère que les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer pour ou contre l'utilisation de la chloroquine ou d'hydroxychloroquine (AIII), et recommande en cas d'utilisation de ces médicaments, une surveillance des effets indésirables en particulier cardiaque (allongement de QTc) (AIII).

En effet, le NIH rappelle l'existence de dysrythmies graves chez les patients atteints de Covid-19 traités par chloroquine ou hydroxychloroquine, souvent en association avec l'azithromycine ou d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle de QTc. La Food and Drug Administration (FDA) met en garde contre l'utilisation de chloroquine ou de l'hydroxychloroquine pour le traitement du Covid-19 à l'extérieur de l'hôpital ou hors essai clinique.

Le NIH se prononce contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine à la posologie de 600 mg x 2 pendant 10j (niveau de recommandation A1) et contre une utilisation en ambulatoire.

Le NIH se prononce, sauf inclusion dans un essai thérapeutique, contre l'utilisation de l'association l'hydroxychloroquine + azithromycine.

1.3 Des recommandations de l'OMS [Clinical management of COVID-19. Interim guidance, 18 may 2020, non encore publié]

L'OMS recommande de ne pas utiliser la chloroquine et l'hydroxychloroquine, isolément ou en association à l'azithromycine, pour la prophylaxie ou le traitement du Covid-19, en dehors du contexte d'essai clinique, en raison de l'absence d'un niveau de preuve suffisant en faveur de leur utilisation (littérature principalement de nature observationnelle) et l'importance des effets indésirables observés pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine, isolément ou en association à l'azithromycine, à type d'allongement de QT et du risque de majoration de la toxicité cardiaque en cas d'association, et précise les critères requis pour une prescription hors essai (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>).

1.4 Des Recommandations du National Health Service du Royaume-Uni (NHS) [7]

En absence de preuves claires et définitives sur la sécurité d'utilisation et de l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, ces médicaments ne doivent être utilisés pour le Covid-19 que dans le cadre d'essais cliniques.

1.5 Des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Québec [8]

Prophylaxie : L'incertitude entourant la plausibilité biologique ainsi que l'efficacité et l'innocuité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine en prévention de l'infection par le SARS-Cov-2 ne permettent pas de recommander leur usage en prophylaxie en dehors d'un protocole de recherche.

Traitement : 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.

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

1.6 Des recommandations canadiennes [9]

Les documents du Gouvernement du Canada ne mentionnent ni la chloroquine ni l'hydroxychloroquine pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19.

Ils précisent qu'il n'existe aucune donnée probante qui permettrait de recommander un traitement spécifique contre le Covid-19 aux patients chez qui la maladie est confirmée. De nombreux essais cliniques sont en cours au sujet de diverses contre-mesures médicales éventuelles. Tant que des thérapies spécifiques ne sont pas disponibles, tout médicament devrait être administré dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.

L'utilisation de thérapies expérimentales contre le Covid-19 devrait se faire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés dont l'éthique a été approuvée.

1.7 Des recommandations du CDC chinois [10]

Seul le phosphate de chloroquine figure parmi les médicaments recommandés, avec mise en garde contre les effets indésirables cardiaques.

1.8 Des recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2. SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF-SPLF, mises en œuvre avec la mission COREB nationale (Version 6 du 29/04/2020).

Concernant l'hydroxychloroquine, il n'existe actuellement aucune donnée concluante forte et il est fondamental d'inclure les patients dans les essais interventionnels pour obtenir des réponses sur la prise en charge optimale.

L'ensemble des études présentées n'a pas évalué dans un essai correctement construit l'efficacité de l'hydroxychloroquine contre un placebo dans le groupe des patients admis à l'hôpital pour infection par le SARS-CoV-2.

1.9 Des recommandations des Hôpitaux universitaires de Genève

Chloroquine, hydroxychloroquine et Covid-19 : Évaluation pharmacologique [11]

La preuve de l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine dans le traitement des patients atteints de Covid-19 n'a pas été établie. De grands essais randomisés contrôlés sont en cours pour évaluer son efficacité en traitement et en prévention du Covid-19. L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été associées seules ou en association à l'azithromycine à une augmentation des effets indésirables notamment cardiaques. Il est recommandé dorénavant de privilégier la prescription de l'HCQ dans le cadre d'un essai clinique, avec un monitoring cardiaque par ECG et en vérifiant l'absence de co-médications allongeant l'intervalle QT (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques) avant toute prescription (site www.crediblemeds.org).

2. Des données de pharmacovigilance des CRPV – Médicaments utilisés dans le contexte du Covid-19

En collaboration avec le réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), l'agence nationale de santé et de sécurité du médicament (ANSM) a mis en place une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du Covid-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques. Plusieurs médicaments, dont l'hydroxychloroquine, font l'objet d'un suivi. Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse qualitative des cas d'effets indésirables médicamenteux déclarés spontanément par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont recueillies, analysées et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance par le réseau des 31 CRPV. Cette analyse prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce suivi n'a pas vocation à rendre compte de l'exhaustivité du nombre de cas réellement survenus, et ce notamment en raison de la très forte sous-notification, mais permet d'émettre des signaux de sécurité en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes.

Le centre de pharmacovigilance de Dijon est chargé depuis le 27 mars 2020 d'une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à Covid-19. Le centre de pharmacovigilance de Nice réalise une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements. Des bilans sont mis en ligne de façon régulière sur le site de l'ANSM. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset))

Au 6 mai 2020 :

- Le bilan général réalisé par le CRPV de Dijon était le suivant :

Un total de 487 cas a été analysé, dont 77% cas graves chez des patients âgés en moyenne de 62,4 +/- 15,9 ans dont 66% d'hommes. La majorité (306, soit 63%) sont imputés aux médicaments utilisés pour le traitement spécifique du Covid-19, les autres cas étant répartis entre les médicaments ayant pu aggraver l'infection à Covid-19 (13%) et les cas liés aux autres médicaments prescrits chez ces patients (24%).

Les 306 cas imputés aux médicaments utilisés pour le traitement spécifique du Covid-19 sont majoritairement liés à l'hydroxychloroquine (171 cas, soit 56%).

Parmi ces 306 cas sont dénombrés 5 décès sous traitement par hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine, d'origine cardiaque.

Parmi les cas d'effets indésirables liés à l'hydroxychloroquine (n=171), l'azithromycine était associée dans 57% des cas. Les principaux effets indésirables rapportés sont cardiaques (67%), hépatiques (10%), digestifs (8%), cutanés (5%), hématologiques (3%). Il s'agit majoritairement d'évènements indésirables attendus (décrits dans le résumé des caractéristiques du produit de l'hydroxychloroquine). Toutefois une fréquence supérieure est observée en ce qui concerne les atteintes cardiaques (cf. ci-après l'analyse spécifique des effets indésirables cardiaques par le CRPV de Nice) comparativement aux données antérieures de pharmacovigilance.

Au total, le principal signal de sécurité dans cette enquête de pharmacovigilance est la toxicité cardiaque (43% des 306 cas d'évènements indésirables imputés aux médicaments utilisés pour le traitement spécifique du Covid-19) surtout pour l'hydroxychloroquine (67% des effets indésirables rapportés). Enfin, des effets indésirables graves liés à un mésusage en ambulatoire ont été rapportés.

- Le bilan des effets indésirables cardiovasculaires réalisé par le CRPV de Nice était le suivant :

Ce bilan a porté plus spécifiquement sur les évènements indésirables cardiaques sous traitement par hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine. Outre leurs propriétés anti-infectieuses, ces médicaments se comportent comme des « *multi-channels blockers* » en inhibant des conductances potassiques, sodiques ainsi que certains courants plus spécifiques comme If (courant pace-maker) pour l'hydroxychloroquine. Les conséquences peuvent être des troubles du rythme et de la conduction chez certains patients, d'autant plus qu'existent des conditions favorisantes (atteintes myocardiques sous-jacentes, insuffisance rénale, déséquilibres hydro-électrolytiques, âge, bradycardie,...), ce qui est le cas dans le contexte de la maladie Covid-19.

Depuis le 27 mars 2020, le CRPV de Nice a analysé 148 effets indésirables cardiaques dont 98 notifiés comme graves, déclinés en : 4 morts soudaines ou inexplicables, 5 arrêts cardiaques dont 4 ayant bénéficié d'un CEE, 12 cas de troubles du rythme ventriculaire, 23 cas de troubles de la conduction, 110 cas de prolongations de l'espace QTc ou d'allongement anormal (dont 58 QTc > 500 millisecondes (ms) (53%) et 12 prolongations > 60ms (11%) par rapport à l'ECG de base, ceci étant préoccupant). La grande majorité des cas notifiés est associée à l'hydroxychloroquine (88%), avec (47%) ou sans azithromycine.

Malgré les mises en garde régulières (au travers des publications et des communications CRPV/ANSM), le nombre de notifications hebdomadaires d'effets indésirables cardiaques associé à ces traitements reste compris entre 25 à 30 notifications/semaine. Il est observé par les CRPV dans le cadre de l'évaluation des notifications que les préconisations ont été mal ou pas appliquées (surveillance ECG et compensation des hypokaliémies notamment).

Au vu de ces éléments et de l'absence de bénéfice démontré de façon robuste dans le traitement du Covid-19, les CRPV considèrent que la balance bénéfique/risque de l'hydroxychloroquine seule ou en association à l'azithromycine est défavorable en dehors de l'encadrement des essais cliniques.

3. Des données de bibliographie

3.1 Données issues de l'article publié le 22 mai 2020 dans le *Lancet* [12] :

La cohorte comparative observationnelle multinationale de Mehra et al. a analysé les 98 262 enregistrements établis à partir de systèmes d'information hospitaliers sur six continents afin

de comparer la mortalité intra-hospitalière et la survenue d'arythmies ventriculaires selon le traitement par chloroquine ou hydroxy-chloroquine, associées ou non à un macrolide. Cinq groupes de patients, soit 96 032 éligibles, avec Covid-19 confirmé (PCR nasal ou pharyngé) non randomisés ont été comparés selon leur traitement débuté moins de 48h après les premiers symptômes : chloroquine (1 868 patients à une dose moyenne de 765 mg/j pendant 6,6 j) ; chloroquine associée à un macrolide (3 783 patients à 790 mg/j pendant 6,8 j) ; hydroxy-chloroquine (3 016 patients à 596 mg/j pendant 4,2 j) ; hydroxy-chloroquine et macrolide (6 221 patients à 597 mg/j pendant 4,3 j) ; et témoins : 81 144 patients avec aucune de ces molécules. Les patients traités par remdésivir étaient exclus. Les patients étaient d'âge médian 53,8 ans, présentaient de nombreuses comorbidités (30,7 % étaient obèses). Sur le plan clinique, 80 % avaient un score SOFA <1, ils étaient initialement non ventilés, et environ 10 % avaient une SP O₂ < 94%. Les quatre traitements étaient associés significativement, après ajustement multivariable dans un modèle de Cox, à un excès de mortalité hospitalière (par rapport à 9,3 % dans le groupe témoin : hydroxy-chloroquine 18,0 % ; HR = 1,335, [IC95 %I 1,223–1,457], hydroxy-chloroquine + macrolide 23,8 % ; HR = 1,447, [1,368–1,531], chloroquine 16,4 % ; HR = 1,365, [1,218–1,531], chloroquine + macrolide 22,2 % ; HR = 1,368, [1,273–1,469]) et à la survenue d'arythmies ventriculaires (par rapport à 0,3 % dans le groupe témoin : hydroxy-chloroquine 6,1 % ; HR 2,369, [95% CI 1,935–2,900], hydroxy-chloroquine + macrolide 8,1 % ; HR 5,106, [4,106–5,983], chloroquine 4,3 % ; HR 3,561, [2,760–4,596], chloroquine + macrolide 6,5 % ; HR 4,011, [3,344–4,812]). L'analyse de sensibilité avec un score de propension confirmait l'analyse principale.

Les auteurs concluent que ces résultats ne permettent pas de confirmer un bénéfice de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine, isolément ou en association à un macrolide, débuté précocément (dans les 48 heures suivant l'admission) sur l'évolution des séjours hospitaliers pour Covid-19. Chacun des schémas thérapeutiques étudiés a été associé à une augmentation de la mortalité à l'hôpital et à une fréquence accrue des arythmies ventriculaires lors de son utilisation pour le traitement du Covid-19.

Malgré l'absence de randomisation, cette étude observationnelle comparative ajustée sur plusieurs facteurs potentiellement confondants et portant sur des grands nombres de patients homogènes par rapport au début des symptômes, traités pour Covid-19 confirmé et correctement menée, n'a montré aucun bénéfice mais suggère une surmortalité intra-hospitalière dans les quatre groupes de traitements et un sur-risque élevé d'arythmies ventriculaires.

Au total, on peut considérer que l'utilisation de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, isolément ou en association à un macrolide, pour le traitement de la Covid-19 chez les patients hospitalisés, n'apporte pas de bénéfice et peut être dangereuse.

3.2 De la recherche bibliographique avec analyse critique des articles relatifs à l'utilisation de l'hydroxychloroquine arrêtée au 24 mai 2020 effectuée par 3 experts du groupe de travail du HCSP (cf Annexe 3).

Aucune étude publiée au 24 mai 2020, n'a apporté la preuve, quel que soit son niveau qu'un traitement pouvait être sûr et efficace pour lutter spécifiquement contre le Covid-19. Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation d'un traitement par hydroxychloroquine chez les patients atteints de Covid-19 que ce soit pour les formes légères, modérées, graves ou critiques.

Chaque effet indésirable relevé doit par ailleurs faire l'objet d'une attention particulière.

4. De la recommandation temporaire du groupe exécutif de l'essai *Solidarity* concernant l'étude *Discovery*, le 23/05/2020 3.3

Tenant compte des récentes d'études non randomisées observationnelles sur l'efficacité et la tolérance de l'hydroxychloroquine pour les patients hospitalisés pour Covid-19 et du débat qui en résulte dans la communauté médicale et scientifique, le comité exécutif de *Solidarity* a décidé d'un commun accord, le 23/05/2020 d'émettre les recommandations suivantes : (i) établir une communication entre les différents essais randomisés internationaux en cours pour échanger sur les résultats d'analyses intérimaires éventuelles du bras hydroxychloroquine/standard of care versus standard of care, (ii) procéder dans le même temps à une revue exhaustive de toutes les données publiées existantes sur l'hydroxychloroquine pour le traitement du Covid-19 issues d'études randomisées et non randomisées, et (iii) suspendre temporairement, à effet immédiat, l'allocation des patients dans le bras hydroxychloroquine et ce jusqu'à nouvel ordre, sans pré-supposition vis-à-vis de la suite à donner.

En conséquence, l'essai *DisCoVeRy* continue en France et dans d'autres pays européens avec suspension du bras hydroxychloroquine.

5. Des dispositions prises pour l'essai RECOVERY (UK)

Après un examen urgent des données non aveuglées pour la comparaison hydroxychloroquine vs *Standard of Care* dans RECOVERY par le président du DMC indépendant, et de discussions avec la MHRA, le comité indépendant de suivi des données a indiqué, qu'en l'absence de raison valable de suspendre le recrutement pour raisons de sécurité, les inclusions se poursuivaient dans RECOVERY sans interruption.

Au total, le HCSP considère

Que les données actuelles disponibles, issues de de la littérature, n'apportent pas la preuve d'un bénéfice sur l'évolution du Covid-19 lié à l'utilisation de l'hydroxychloroquine isolément ou en association à un macrolide (en raison du manque de robustesse et de puissance des rares essais disponibles et/ou de leurs faiblesses méthodologiques d'une part, et de la récente publication du Lancet d'autre part).

Qu'il existe une toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine, particulièrement en association avec l'azithromycine.

Que la balance bénéfique/risque de l'hydroxychloroquine seule et en association à un macrolide est défavorable.

Que les recommandations internationales, nationales et celles d'experts consultées ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine en dehors du cadre d'essais cliniques

Le HCSP recommande

Dans l'attente des données issues d'études cliniques prospectives comparatives randomisées sur le Covid-19 actuellement en cours :

- Que le traitement symptomatique de support dit « *Standard of Care* » (SOC), adapté à l'état du patient, soit considéré comme le traitement de référence du Covid-19 (il figurera dans le Rapport « Prise en charge du Covid-19 » à venir).
- De ne pas utiliser l'hydroxychloroquine, isolément ou en association à un macrolide pour le traitement du Covid-19 chez les patients, ambulatoires ou hospitalisés quel que soit le niveau de gravité.
- De réévaluer le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans les essais en cours et à venir.
- De renforcer la régulation nationale et de promouvoir une régulation internationale, à la lumière des nouvelles données, des essais évaluant l'hydroxychloroquine seule ou en association pour le traitement des patients atteints de Covid-19 en fonction de la pertinence de la question posée.

Le HCSP rappelle que ces recommandations ont été élaborées dans l'état actuel des connaissances et des ressources disponibles et qu'elles seront susceptibles d'évolutions, notamment lorsque les résultats des essais randomisés en cours seront disponibles

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 24 mai 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Avis du 5 mars 2020 relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
2. Avis du 23 mars 2020 relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
3. 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). Clin Infect Dis. 2020
4. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V et al, , Le Grand R. Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non- human primates. Nature research Under Review
5. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
6. Recommandations du NIH : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> . [Accès le 23 mai 2020]
7. Recommandations du NHS. <https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment>
8. Recommandations INESS l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS) Québec : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine_final.pdf
9. Recommandations Canadiennes <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html>
10. Recommandations du CDC Chinois
Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition)
<http://kfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
11. Recommandations des Hôpitaux Universitaires de Genève :Chloroquine, hydroxychloroquine et Covid-19 : Évaluation pharmacologique. https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/strategies_therapeutiques_sars-cov-2.7.pdf
12. Mehra Mandeep R, Desai Sapan S, Ruschitzka Frank, Patel Amit N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. Published online May 22, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : "SALOMON, Jérôme (DGS)" <Jerome.SALOMON@sante.gouv.fr>
Date : 23/05/2020 13:29 (GMT+01:00)
À : "CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP)" <franck.chauvin@sante.gouv.fr>
Objet : Point sur hydroxy chloroquine

Monsieur le Président, Cher Franck,

Je souhaite disposer de l'avis du HCSP sur l'évolution de l'accès aux thérapeutiques contre la Covid 19 à la suite de la publication du récent article du Lancet sur l'analyse bénéfiques risques de cette molécule dans différentes conditions.

Merci de nous indiquer aussi si votre analyse collégiale remet en cause les mesures du décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020 -293 du 23 mars 2020 pour faire face à l'épidémie de Covid19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

Un avis d'ici dimanche soir serait apprécié !

Amitiés,
Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON
Directeur général de la Santé. Directeur de crise
PARIS 07 SP, FRANCE
www.solidarites-sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Direction générale
de la santé

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME, pilote

Emmanuel DEBOST, Cs MIME

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Catherine LEPORT, COREB

Bruno LINA, CNR

Charles-Edouard LUYT, APHP, La Pitié Salpêtrière

Nadia SAIDANI, Centre hospitalier de Cornouaille

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Nathalie MORGENSZTEJN, ANSM

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Christian RABAUD, HCSP, Cs MIME

Christophe RAPP, HCSP, Cs MIME

Nadia SAIDANI, Centre hospitalier de Cornouaille

Michel SETBON, HCSP, CSRE

Sylvie VAN DER WERF, CNR

Personnes auditionnées

Claudine BERR, Inserm

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP,

Denis MALVY, CHU Bordeaux

Jean-Daniel LELIEVRE, CHU Mondor, immunologie

Xavier LESCURE, APHP, Bichat

Matthieu REVEST, SPILF

Louis Rachid SALMI, ISPED, CHU Bordeaux

Jean-François TIMSIT, APHP, Bichat

Yazdan YAZDANPANAHA, APHP, Bichat

Secrétariat général du HCSP :

Sylvie FLOREANI

Annexe 3 : analyse bibliographique

1. Méthode d'analyse de la bibliographie pour les traitements

1.1 Méthodes de recherche et d'évaluation critique des études thérapeutiques sur le COVID-19

Le Groupe de travail s'est appuyé, à partir du 4 avril 2020, sur l'avis de méthodologistes pour l'analyse critique des études thérapeutiques. Ce sous-groupe méthodologique s'est aussi appuyé sur la bibliothécaire de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Santé Publique (ISPED, Université de Bordeaux) pour formaliser les méthodes de recherche bibliographique permettant d'identifier les publications pertinentes.

1.2 Recherche bibliographique

La recherche systématique est fondée sur l'analyse des bases de données PubMed/Medline, Embase à travers l'interface Scopus et sur une recherche libre sur Internet ou ciblée sur les sites institutionnels (Inserm-Reacting et expertise collective, NIH, CDC, clinicaltrials.gov, EU Clinical Trial Register, OMS, Australian New Zealand Clinical Trials REgistry) ou de groupes informels (COVID19Ist.org, ReDo Project, Quiverquant, COVID-19 Trials Tracker, WCG, Artis Venture) et les sites de prépublications avant soumission et lecture par les pairs (MedRxiv).

La recherche a porté sur la période novembre 2019 jusqu'au 8 mai inclus. Aucune restriction n'a été faite a priori sur la langue.

1.3 Analyse critique

Le groupe méthodologique a effectué une lecture critique fondée sur les critères d'évaluations des essais et thérapeutiques inclus dans un formulaire (Annexe), intégrant les critères clés retrouvés dans les standards CONSORT, SIGN, dans le livre de R. Salmi et dans l'outil de risque de biais utilisé par la collaboration Cochrane.

Nous avons recueilli dans le formulaire, dans une première partie les caractéristiques générales de l'essai, les traitements comparés, le type de schéma d'étude, le stade de la maladie auquel les patients sont inclus, les critères de jugement et l'existence de procédures d'insu et les résultats principaux. Une deuxième partie permet de juger si les principaux critères de qualité d'un essai sont plus ou moins respectés (en trois niveaux correspondant aux recommandations de la collaboration Cochrane) ou si l'information est manquante. Une troisième partie permet de résumer les forces et faiblesses de l'étude et de grader le niveau de confiance, en trois niveaux selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, auquel est rajouté la possibilité de rejeter l'article comme n'apportant aucun élément scientifique valide (étude non comparative notamment). Lorsqu'une étude était d'un niveau de qualité insuffisant pour apporter des éléments informatifs sur l'efficacité ou l'absence d'efficacité d'un traitement, mais que cette étude apportait des éléments en matière de sécurité ou d'effets indésirables, ces éléments sont décrits afin d'attirer l'attention des prescripteurs et du suivi en pharmacovigilance.

Les listes de références ont été vérifiées chaque semaine pour identifier les études qui évaluent l'efficacité d'un ou plusieurs traitements. Un premier tri a été fait de manière

indépendante par les méthodologistes pour éliminer les études ne portant pas sur un traitement ou fondées sur un schéma d'étude non comparatif ; les études comparatives ont alors été réparties entre méthodologistes. Ce tri a été validé lors de réunions régulières. Chaque étude considérée comme potentiellement pertinente peut avoir fait l'objet d'une double lecture critique indépendante ; les formulaires de lecture critique ont été discutés lors de réunions régulières, afin d'arriver à un consensus sur les forces, faiblesses et conclusions à rapporter au Groupe de travail. Chaque lecture a finalement permis de rédiger un résumé structuré qui apparaît dans ce rapport uniquement pour les études dont les résultats ont été considérés comme valides et pertinents

2. Thérapeutique

Analyse bibliographique

Parmi les 25 734 documents identifiés au 8 mai 2020 par la recherche non ciblée, 583 portaient sur le traitement : 94 étaient des articles publiés, 46 des manuscrits déposés sur un site de prépublication avant revue par les pairs et 444 étaient des protocoles déposés dans des registres ou des publications de protocole. Après un premier tri, et après avoir retiré les doublons, nous avons identifié 128 documents potentiellement pertinents, dont 108 ont été rejetés rapidement : un résumé et un article en chinois dont nous n'avons pas trouvé les originaux, un document d'autorisation d'usage compassionnel, et 105 articles dont l'analyse a abouti à un rejet (Tableau en Annexe) : cinq revues de la littérature, quatre éditoriaux, 12 lettres à la rédaction, 17 articles d'opinion, quatre articles dont le Covid-19 n'étaient pas l'objet, six articles évaluant des traitements issues de la médecine traditionnelle chinoise, six articles sur des aspects non- thérapeutique du Covid-19 (un sur la génétique, deux sur la prévention et trois sur le pronostic) et 49 articles dont l'approche méthodologique a été considérée comme inadaptée (huit études d'un ou deux cas ; huit études non comparatives ; 23 séries de cas de petite taille, quatre simulations et dix-sept études utilisant un schéma d'étude inadapté pour défaut de comparabilité)..

L'analyse présentée ici, finalisée le 11 mai et mise à jour le 23 mai 2020, a porté sur 24 articles dont une part sont des manuscrits en prépublication avant revue par les pairs. La liste des études rejetées est mise en annexe avec les raisons principales d'exclusion.

Aucune étude n'a permis de documenter une quelconque efficacité avec un niveau de confiance élevé. Une étude de niveau fort apporte des éléments de pharmacovigilance [1] (Lane J. et al.). Six études ont un niveau de confiance intermédiaire, dont trois essais randomisés [2-4] et trois cohortes comparatives [5-7]. Quinze études ont apporté des résultats avec un niveau de confiance faible, dont neuf essais randomisés [8-16] (, six cohortes comparatives [17-22. Par ailleurs, deux études comparatives apportent des éléments de sécurité [23, 24].

Avec des populations hospitalières tout venantes et des doses proches de l'étude de Gautret et al. [25] (rejetée de cette analyse car observationnelle non-comparative), aucun des trois essais randomisés de niveau de preuve faible (Tang et al., Chen Z et al., Huang et al.) ne permet de conclure à un effet bénéfique de l'hydroxy-chloroquine associé ou non à l'azithromycine.

Au total, aucune étude, quelle que soit son niveau, n'a apporté la preuve qu'un traitement pouvait être sûr et efficace pour lutter spécifiquement contre le Covid-19. Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation d'un traitement ou d'une combinaison de traitements, tant pour les traitements antiviraux que pour l'immunothérapie chez les patients atteints de COVID-19 que ce soit pour les formes légères, modérées, graves ou critiques. « Primum non nocere ». Chaque effet indésirable relevé doit par ailleurs faire l'objet d'une attention particulière.

1) Hydroxy-chloroquine (HCQ) associée ou non à Azithromycine (AZI)

Efficacité :

Dans une étude observationnelle rétrospective [6], la comparaison de l'évolution clinique sous traitement (HCQ/HCQ+ AZI/soins courants) de trois groupes d'hommes hospitalisés inclus dans la base de données médicales des anciens combattants américains, diagnostiqués Covid-19 par PCR nasopharyngées, a montré une mortalité plus élevée dans le groupe de patients traités uniquement par hydroxychloroquine par rapport à la non prescription de chloroquine, après prise en compte des différences initiales entre les groupes par l'utilisation d'un score de propension (HRa, 2,61 ; [IC 95 % 1,10 à 6,17]; p=0,03). Cet excès de mortalité n'existait pas dans le groupe traité par HCQ+AZI (HRa, 1,14 ; [0,56 à 2,32]; p=0,72). Le risque de passage en ventilation mécanique était similaire dans les trois groupes.

Selon les résultats de l'étude observationnelle comparative rétrospective de patients hospitalisés de Barbosa et al.[17], l'HCQ (800 mg/j X 2j puis 200 à 400 mg/j X 3-4 j), pourrait augmenter la nécessité de soins respiratoires chez les 63 patients porteurs ou non de facteurs de risque de formes graves de Covid-19. L'HCQ était associée à une nécessité d'escalade des soins respiratoires (HR 7,18 [IC95 % : 1,50-34,51]), (p=0,013), une tendance non significative à l'aggravation du rapport neutrophiles/lymphocytes (+9,59 contre +1,58, p=0,051) et un risque plus élevé d'intubation (p=0,051), après ajustement sur asthme, diabète, BPCO, cardiopathie, hémopathie maligne ou immunosuppression. L'âge était associé à l'escalade des soins respiratoires (OR= 1,05 [1,01 – 1,10], p=0,026). Chez les 38 patients sans facteur de risque, dont 17 traités avec HCQ, l'HCQ était associée à l'escalade des soins respiratoires (p=0,041). Cette association était non significative pour l'intubation (p=0,051) et le rapport neutrophiles/lymphocytes (p=0,053). En l'absence de randomisation, avec des groupes non comparables pour le besoin en soins respiratoires dès l'inclusion et sans prise en compte statistique de ces différences, cette étude n'apporte pas d'éléments robustes.

Dans la cohorte extraite de bases médico-administratives de quatre hôpitaux français, analysée par Mahévas et al. [19], les données observationnelles suggèrent l'absence d'efficacité de l'HCQ (600 mg/j) sur la probabilité d'être transféré en réanimation ou le décès dans les 7 jours chez 181 patients identifiés, dont 84 sous HCQ (RR = 0,93 [0,48-1,81]). En l'absence d'information sur les traitements concomitants et de précision sur le suivi des patients, cette étude présente des limites sérieuses.

L'essai randomisé en groupes parallèles monocentrique de Chen Z et al. [16] a évalué l'efficacité de l'HCQ (400 mg/jour) dans le traitement de 62 patients jeunes (31 traités par HCQ/31 non traités par HCQ) vus à l'hôpital ou en isolement avec suivi médical, ayant une forme modérée avec un critère de suivi clinique et radiologique pendant 5 à 6 jours, Le nombre de rémissions était plus important et le temps de rémission plus court dans le groupe de traitement HCQ que dans le groupe témoin : 17 patients du groupe témoin et 22 patients HCQ avaient de la fièvre au jour 0. La rémission pour la température survenait plus tôt dans le groupe HCQ [2,2 (0,4) jours] par rapport au groupe témoin [3,2 (1,3) jours] (p=0,0008). Pour la toux, 15 patients du groupe témoin et 22 patients HCQ avaient une toux au jour 0. Le temps de rémission de la toux était significativement réduit dans le groupe de traitement HCQ (3,1 vs 2 jours p=0,0016). Sur une série de très faible taille, cet essai suggère un possible effet faible sur certaines manifestations cliniques, mais la qualité de l'étude est médiocre : l'absence d'information sur la randomisation, l'utilisation d'un placebo chez les non traités est inconnue ; la description est insuffisante pour comprendre le recrutement et les critères cliniques sont subjectifs.

L'analyse intermédiaire, rapportée par Tang W et al. [12], de l'essai randomisé contrôlé en ouvert du sulfate d'hydroxy-chloroquine (HCQ) 1200 mg/j x 3 j, puis 800 mg/j pendant 2 à 3 semaines), associé aux soins courants comparativement à des soins courants seuls chez des patients pris en charge dans des centres de traitement ou hospitalisés n'a pas montré

d'effet de l'HCQ sur la négativation de la PCR et sur les signes cliniques. Les auteurs ont noté une baisse de la CRP et une amélioration de la lymphopénie dans un sous-groupe traité par HCQ, excluant les patients ayant présenté un effet indésirable. Le délai de randomisation par rapport au début des signes cliniques à 16,6 jours, soit après la période critique J7-11 d'aggravation décrite dans d'autres travaux, diminue encore le niveau de confiance en ces résultats.

Rapportée par Huang M et al. [13], l'essai randomisé de deux groupes de patients traités par HCQ (500 mg/j pendant 10 jours) contre lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 fois/jour pendant 10 jours) chez 22 patients hospitalisés (respectivement 10 et 12 dans chacun des groupes) ne permet pas de conclure à un effet notable de l'HCQ sur la négativation de la PCR, ni sur l'amélioration des lésions pulmonaires. Le manque d'information sur les critères d'éligibilité, la randomisation, l'aveugle et le faible nombre de patients limitent grandement l'intérêt de cette étude.

L'étude observationnelle rétrospective de Yu B et al. [21] en population hospitalière avec des patients à un stade critique avec ventilation mécanique (âge médian = 68 ans) a comparé 48 patients traités par HCQ (200 mg X 2/j pendant 7-10 j) à 520 patients avec soins courants (dont Lopinavir, Ritonavir, Entecavir ou Ribavirin, immunoglobulines, immuno-modulateur, antibiotiques et interféron). Cette étude a montré une diminution de la mortalité chez les patients traités par HCQ (18,8 % contre 45,8 % si non traité ($p < 0,001$), HRa (ajusté sur facteurs de risque) = 0,32; [IC 95 % : 0,16-0,62]; $p < 0,001$, HRa (ajusté sur les traitements) = 0,33 (0,17-0,65, $p = 0,001$). Les traitements de soins courants étaient identiques dans les deux groupes sauf pour les antibiotiques (77,1 % si HCQ et 89,4 % si non ; $p = 0,01$) et pour interféron (0 % si HCQ et 10,4 % sinon ; $p = 0,01$). Le niveau de cytokines a baissé dans le groupe HCQ mais pas dans le groupe non traité. Cette étude rétrospective sur des patients avec de nombreux traitements dans un cadre de soins courants est fondée sur des hypothèses mal définies et, malgré les ajustements, il est difficile d'estimer l'efficacité du traitement HCQ.

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg et al. [22] a porté sur une base de données hospitalières chez des 1438 patients hospitalisés dans 25 hôpitaux de New York (âge médian, 63 ans). Les patients qui recevaient de l'hydroxy-chloroquine (400 mg une à deux fois par jour le plus souvent), de l'azithromycine (500 mg IV ou per os une fois par jour le plus souvent) ou les deux traitements, présentaient des formes plus graves et avaient plus de comorbidités. La probabilité de décès pour les patients recevant de l'hydroxy-chloroquine + l'azithromycine était de 189/735 (25,7 % [IC 95 %, 22,3 %-28,9 %]), l'hydroxy-chloroquine seule, 54/271 (19,9 % [15,2 %-24,7 %]), azithromycine seule, 21/211 (10,0 % [5,9 %-14,0 %]) et ni l'un ni l'autre, 28/221 (12,7 % [8,3 %-17,1 %]). Après ajustements sur le stade clinique et les comorbidités, aucune association n'était significative. Cette étude observationnelle bien décrite et analysée sur tous les stades de l'infection, ne permet pas de montrer un effet favorable de la prescription d'hydroxy-chloroquine ou de l'azithromycine, séparément ou associé, comparé à l'absence de traitement.

La cohorte comparative observationnelle multinationale de Mehra et al. [7] a analysé les 98 262 enregistrements établis à partir de systèmes d'information hospitaliers sur six continents afin de comparer la mortalité intra-hospitalière et la survenue d'arythmies ventriculaires selon le traitement par chloroquine ou hydroxy-chloroquine, associées ou non à un macrolide. Cinq groupes de patients, soit 96 032 éligibles, avec Covid-19 confirmé (PCR nasal ou pharyngé) non randomisés ont été comparés selon leur traitement débuté moins de 48h après les premiers symptômes : chloroquine (1 868 patients à une dose moyenne de 765 mg/j pendant 6,6 j) ; chloroquine associée à un macrolide (3 783 patients à 790 mg/j pendant 6,8 j) ; hydroxy-chloroquine (3 016 patients à 596 mg/j pendant 4,2 j)

; hydroxy-chloroquine et macrolide (6 221 patients à 597 mg/j pendant 4,3 j) ; et témoins : 81 144 patients avec aucune de ces molécules. Les patients traités par remdésivir étaient exclus. Les patients étaient d'âge médian 53,8 ans, présentaient de nombreuses comorbidités (30,7 % étaient obèses). Sur le plan clinique, 80 % avaient SOFA<1, ils étaient initialement non ventilés, et environ 10 % avaient une SP O₂ < 94%. Les quatre traitements étaient associés significativement, après ajustement multivariable dans un modèle de Cox, à un excès de mortalité hospitalière (par rapport à 9,3 % dans le groupe témoin : hydroxy-chloroquine 18,0 % ; HR = 1,335, [IC95 % 1,223–1,457], hydroxy-chloroquine + macrolide 23,8 % ; HR = 1,447, [1,368–1,531], chloroquine 16,4 % ; HR = 1,365, [1,218–1,531], chloroquine + macrolide 22,2 % ; HR = 1,368, [1,273–1,469]) et à la survenue d'arythmies ventriculaires (par rapport à 0,3 % dans le groupe témoin : hydroxy-chloroquine 6,1 % ; HR 2,369, [95% CI 1,935–2,900], hydroxy-chloroquine + macrolide 8,1 % ; HR 5,106, [4,106–5,983], chloroquine 4,3 % ; HR 3,561, [2,760–4,596], chloroquine + macrolide 6,5 % ; HR 4,011, [3,344–4,812]). L'analyse de sensibilité avec un score de propension confirmait l'analyse principale. Malgré l'absence de randomisation, cette étude observationnelle comparative portant sur des grands nombres de patients homogènes par rapport au début des symptômes, traités pour Covid-19 confirmé et correctement menée, n'a montré aucun bénéfice mais suggère une surmortalité intra-hospitalière dans les quatre groupes de traitements et un sur-risque important d'arythmies ventriculaires.

Sécurité

L'étude observationnelle de Bessière et al. [23] a permis d'objectiver les risques liés au traitement hydroxy-chloroquine (200 mgX2/j) -azithromycine (250mg/jour), incitant à une surveillance ECG des patients en soins intensifs, même en l'absence de risque cardiaque à l'inclusion. L'étude a été arrêtée en raison des effets indésirables.

L'analyse de Mahévas et al. [19] (600 mg/j) fournit des données de tolérance limitées aux anomalies de l'ECG.

L'essai de Phase IIb randomisé de Silva Borba et al. [8] (randomisation par bloc de 110, indépendante et en insu), chez 81 adultes hospitalisés pour syndrome respiratoire grave, suggère des effets indésirables potentiellement graves sous dose élevée de chloroquine(4 x 150 mg 2/j x 10j/3 x 150 mg x 2 J1, 3 x 150 mg J2). Cette étude manque de puissance pour montrer des éléments d'efficacité du fait de l'arrêt précoce suite aux effets indésirables et un suivi insuffisamment décrit des patients.

L'étude de Huang et al. [13] a montré chez 50 % des 10 patients traités par HCQ (500 mg/j) des effets indésirables, notamment des vomissements, des douleurs abdominales, des nausées, de la diarrhée, des éruptions cutanées ou des démangeaisons, de la toux et un essoufflement. Le traitement ne semblait pas modifier les paramètres biologiques immunitaires

Les données issues de la pharmacovigilance françaiseⁱⁱ (31 centres entre le 27 mars et le 27 avril 2020) ont permis de recenser et documenter 120 déclarations d'évènements indésirables cardiaques pour des prescriptions d'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine ou au lopinavir/ritonavir. Parmi ces 120 cas, 91 % sont considérés comme sérieux, 90 % sont liés à l'HCQ seule ou associée à l'azithromycine. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement des allongements de QT (90), des troubles de la conduction (20) et les auteurs rapportent aussi 8 décès codés en mort subite.

Lane et al.[1] ont présenté l'analyse d'une cohorte observationnelle rassemblant plusieurs bases de données d'Allemagne, du Japon, des Pays-Bas, d'Espagne, du Royaume-Uni et des USA, comportant plus de 300 000 patients dans chaque groupe, traités par hydroxy-chloroquine (HCQ) seule ou associée avec l'azithromycine (AZI), pour différentes maladies (polyarthrite rhumatoïde...), sans précision sur les doses utilisées, par comparaison avec les patients traités par sulfasalazine ; la quantité de suivi semble importante mais n'est pas précisée . Cette étude de puissance élevée a montré des effets cliniquement importants : pas de sur-risque d'évènements indésirables graves dans les 30 jours pour l'HCQ seule,

mais augmentation de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'angor et d'insuffisance cardiaque à 30 jours pour l'association HCQ-AZI.

L'étude rétrospective observationnelle de Rosenberg et al. [22] portait sur tous les stades de l'infection et montre aussi l'augmentation de risque d'arythmie ou d'arrêt cardiaque en cas de prescription combinée HCQ et AZI, mais pas d'allongement de QT.

La cohorte comparative observationnelle multinationale de Mehra et al. [7] à partir de 98 262 enregistrements suggère une surmortalité intra-hospitalière dans les quatre groupes de traitements et un sur-risque important d'arythmies ventriculaires.

D'autres études [26] avec des données moins robustes documentent ce même risque d'augmentation de l'intervalle QT et de risque de torsades de pointe responsables d'interruption de traitement.

Références de l'annexe

1. Lane 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 <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>
2. Cao B. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
3. Hung IFN Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4) . ON line May 8 Lancet
4. Wang Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
5. Deng L et al . Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study J Infect 2020 Mar 11;S0163-4453(20)30113-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
6. Magagnoli J. et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. /doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920
7. Mehra M R. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
8. Silva Borba et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection. Med Rxiv
9. Bian et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1>
10. Chen C. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Med Rxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
11. Li Yueping et al.. Efficacité et sécurité du Lopinavir/ritonavir ou arbidol chez patients hospitalisés. Pré-print <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>
12. Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: trial. Pré-print. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>
13. Huang M et al Treating COVID 19 with Chloroquine. Journal of Molecular Cell Biology, mjaa014, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>
14. Zhong Ming, et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of a-lipoic acide for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>
15. Chen Y et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia: results of a randomized, open-labeled prospective study. Lancet Infect Dis. THELANCETID-D-20-02495
16. Chen Z .et al. Efficacy of HCQ. Med Rxiv 03.22.20040758v3 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
17. Barbosa J. et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. Submitted to the New England Journal of Medicine
18. Freedberg DE et al. Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. medRCiv. doi/10.1101/2020.05.01.20086694

19. Mahévas 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 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844>
20. Yan D et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040832>
21. Yu : Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
22. Rosenberg ES et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in NewYork State.JAMA. doi:10.1001/jama.2020.8630 Published online May 11, 2020
23. Bessiere F. et al. Drug-induced long QT under off-label hydroxychloroquine and in critically ill COVID-19 patients. Manuscript soumis au JAMA.Bessière Reevalué avec l'article publié JAMA letter May 1 10.1016/j.jaad.2020.04.136
24. Gerard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin, A, Chouchana L, Rocher F, Drici M-Daniel, "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adversedrug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers, Therapies (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>
25. Gautret JC 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
26. Chorin et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxy chloroquine/Azithromycin . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20074583v1.full.pdf>

. Synthèse des résultats d'efficacité pour l'hydroxychloroquine, (HCQ) associée ou non à l'azithromycine (AZI)

Auteur	Schéma d'étude	Niveau de confiance	Patients	Posologie	Résultats d'efficacité
Barbosa et al.	Cohorte comparative	Faible	Hospitalisés/pneumopathie	HCQ (800 mg/j-2j puis 200- 400 mg/j pdt 3-4 j),	Aggravation nécessitant O ₂ ou intubation Aggravation lymphocytes/neutrophiles
Chen Zhaowei et al.	Essai randomisé	Faible	Symptômes modérés	HCQ 400 mg/j 5j	Délai raccourci amélioration/rémission clinique. Indicateurs peu robustes.
Huang et al.	Essai randomisé	Faible	Hospitalisés <i>stade modéré à sévère</i>	HCQ 500 mg/j 10 j lopinavir-ritonavir 400/100 mg/j 10j	Négativité PCR 12j/13j Amélioration clinique pulmonaire non significative
Magnanoli et al.	Cohorte comparative	Intermédiaire	Hospitalisés, hors réanimation, dans base de données	Non précisée	Augmentation des décès sous HCQ mais pas sous HCQ/azithromycine Pas d'effet sur la ventilation
Mahévas et al.	Cohorte comparative	Faible	Hospitalisés, pneumopathie et besoins O ₂ , dans base de données	HCQ 600 mg/j	Pas d'effet sur la survie ni sur le passage en réanimation
Borba Silva et al.	Essai randomisé	Faible	Hospitalisé avec syndrome de détresse respiratoire aigu	HCQ diphosphanate (4 x 150 mg 2/j x 10j/3 x 150 mg x 2 J1, 3 x 150 mg J2) contre placebo	Pas d'effet sur la survie ni sur les besoins d'O ₂
Rosenberg et al.	Etude rétrospective observationnelle	Faible	Hospitalisés légers, modérés et graves.	le plus souvent : hydroxychloroquine (400 mg une à deux fois par jour) , de l'azithromycine (500 mg IV ou per os une fois par jour) ou les deux traitements ou aucun traitement	Après ajustement sur les formes cliniques et les comorbidités, aucune relation avec la mortalité

Tang et al.	Essai randomisé	Faible	Hospitalisés, légers, modérés et graves ; sous-groupe post-hoc excluant les effets indésirables	HCQ 1200 mg/j x 3j puis 800 mg/j 15j	Pas de différence sur la charge virale et sur l'efficacité clinique Réduction de la CRP et amélioration des symptômes dans le sous-groupe post-hoc
Yu et al.	Etude rétrospective observationnelle	Faible	Hospitalisés avec état critique soins courants (Lopinavir, Ritonavir, Entecavir ou Ribavirine, immunoglobulines, Immuno-modulateur, ATB et interféron)	HCQ 200 mg X 2/j pendant 7-10 j	Diminution de la mortalité = 18,8% si traité vs 45,8% si non traité (p<0,001) HRa (FdR)= 0,32; [95% CI: 0,16-0,62]; p<0,001. HRa (ttt)= 0,33 (0,17-0,65, p=0,001) dans le groupe traité par HCQ.
Mehra R et al ;	Cohorte comparative observationnelle	intermédiaire	Hospitalisés (âge médian 53,8 ans), nombreuses comorbidités et 30,7 % obèses, et 80 % SOFA<1, non ventilés, 10 % SP O2 < 94%.	chloroquine moyenne dose 765 mg/j pendant 6,6 j ; chloroquine + macrolide 790 mg/j pdt 6,8 j ; HCQ 596 mg/j pdt 4,2 j ; HCQ + macrolide 597 mg/j pdt 4,3 j ; témoins : aucune de ces molécules	Aucun bénéfice

Synthèse des résultats de sécurité pour l'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine

Auteur	Schéma d'étude	Niveau de confiance	Patients	Posologie	Résultats de sécurité
Bessière et al.	Cohorte non comparative	Faible	Hospitalisés en soins intensifs hors cardiaques	HCQ (200 mg 2/j 10j) avec ou sans azithromycine (250 mg/j 5j)	Allongement QT chez 36 % des patients, plus fréquent si HCQ + AZI (6/18) que HCQ seul (1/22)
Huang et al.	Essai randomisé	Faible	Hospitalisés modéré à sévère	HCQ 500 mg/j 10 j lopinavir-ritonavir 400/100 mg/j 10j	50 % diarrhée ou allergie sous HCQ
Lane et al.	Cohorte comparative	Fort	Base de données internationales pour différentes maladies (rhumatismales...)	HCQ avec ou sans azithromycine, doses non précisées	Risque cardiovasculaire et surmortalité sous HCQ/azithromycine
Mahévas et al.	Cohorte comparative	Faible	Hospitalisés, pneumopathie et O ₂ , dans base de données	HCQ 600 mg/j	Tolérance cardiologique limitée
Borba Silva et al.	Essai randomisé	Faible	Hospitalisé avec syndrome de détresse respiratoire aigu	HCQ diphosphanate (4 x 150 mg 2/j x 10j/3 x 150 mg x 2 J1, 3 x 150 mg J2) contre placebo	Intervalle QT différence nette non significative
Rosenberg et al.	Etude rétrospective observationnelle	Faible	Hospitalisés légers, modérés et graves.	le plus souvent : hydroxychloroquine (400 mg une à deux fois par jour) , de l'azithromycine (500 mg IV ou per os une fois par jour) ou les deux traitements ou aucun traitement	Augmentation de risque d'arythmie ou arrêt cardiaque en cas si HCQ + AZI, mais pas d'allongement de QT
Mehra R et al. ;	Cohorte comparative observationnelle	Intermédiaire	Hospitalisés (âge médian 53,8 ans), nombreuses comorbidités et 30,7 % obèses, et 80 % SOFA<1 , non ventilés, 10 % SP O2 < 94%.	Chloroquine moyenne dose 765 mg/j pendant 6,6 j ; chloroquine + macrolide 790 mg/j pdt 6,8 j ; HCQ 596 mg/j pdt 4,2 j ; HCQ + macrolide 597 mg/j pdt 4,3 j ; témoins : aucune de ces molécules	Mortalité = 9,3 % dans le groupe témoin : HCQ = 18,0 % ; HRa = 1,335, [95% CI 1,223-1,457]. HCQ + macrolide = 23,8 % ; HRa = 1,447, [1,368-1,531], chloroquine = 16,4 % ; HRa = 1,365, [1,218-1,531], chloroquine + macrolide 22,2 % ; HRa = 1,368, [1,273-1,469])

					<p>Survenue d'arythmies ventriculaires = 0,3 % dans le groupe témoin : HCQ = 6,1 % ; HRa = 2,369, [95% CI 1,935-2,900]. HCQ + macrolide 8,1 % ; HRa = 5,106, [4,106-5,983], chloroquine 4,3 % ; HRa = 3,561, [2,760-4,596], chloroquine + macrolide 6,5 % ; HRa = 4,011, [3,344-4,812]</p>
--	--	--	--	--	--

Raison de l'exclusion	Référence
revues	Ren W et al. Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv. 10.1101/2020.05.02.20088872
Éditoriaux	<p>Bonow AF et al. Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. JAMA cardiology. 10.1001/jamacardio.2020.1782</p> <p>Gendrot E et al. Chloroquine as a prophylactic agent against COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents. 10.1016/j.ijantimicag.2020.105980</p> <p>Ledford H. Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments. Nature. 10.1038/d41586-020-01165-3</p> <p>Plaze D et al. Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19: étude reCoVery. https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.010</p> <p>Funck-Brentano C., et al.. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31174-0.pdf</p>
Lettres à la rédaction	Principi S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. Lancet Infectious Diseases. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6
Opinions	<p>Abena EH et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Prevention or Treatment of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Africa: Caution for Inappropriate Off-Label Use in Healthcare Settings. American Journal of Tropical Medicine & Hygiene. https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0290</p> <p>Davidson S et al. Is Hydroxychloroquine Safe During Pregnancy? Observations from Penn Medicine. medRxiv. 10.1101/2020.04.29.20085621</p> <p>Fihn E et al. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. American Medical Association. 10.1001/jamanetworkopen.2020.9035</p> <p>Ruamviboonsu TYY et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. Asia-Pacific journal of ophthalmology. 10.1097/apo.000000000000289</p> <p>Sahraei M et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. International Journal of Antimicrobial Agents. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945</p> <p>Sharma A. Chloroquine Paradox May Cause More Damage Than Help Fight COVID-19. Microbes and Infection. 10.1016/j.micinf.2020.04.004</p>

Raison de l'exclusion	Référence
Opinions (suite)	Shittu OI. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. <i>Le infezioni in medicina</i> Vastarella A et al. Can hydroxychloroquine be useful in the prevention of COVID-19? An Italian survey in dermatological and rheumatological patients already under treatment. <i>Journal of American Academy of Dermatology</i> . 10.1016/j.jaad.2020.04.136
Pas Covid-19	Vanasse J et al. Hydroxychloroquine (HCQ): an observational cohort study in primary and secondary prevention of pneumonia in an at-risk population. <i>medRxiv</i> . 10.1101/2020.04.08.20057893
Prévention	Gendelman O et al. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. <i>Autoimmunity Reviews</i> . 10.1016/j.autrev.2020.102566
Études de cas	Odievre C et al. Dramatic improvement after Tocilizumab of a severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. <i>American journal of hematology</i> . 10.1002/ajh.25855 Xu SD et al. Combined treatment of tocilizumab and chloroquine on severe COVID-19: a case report. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> 10.1093/qjmed/hcaa153

Raison de l'exclusion	Référence
Schémas non comparatifs	<p>Gautret JC 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. <i>Travel Medicine & Infectious Disease</i>. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663</p> <p>Geleris Y et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. <i>New England journal of medicine</i>. 10.1056/NEJMoa2012410</p> <p>Carlucci PM et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. <i>medRxiv</i>. 10.1101/2020.05.02.20080036</p>
Autre schéma inadapté	<p>Vouri TN et al. An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes: A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic. <i>Research in Social and Administrative Pharmacy</i>. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.031</p>
Séries de cas de petite taille	<p>Gautret JC et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i>. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949</p> <p>Mallat F et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. <i>medRxiv</i>. 10.1101/2020.04.27.20082180</p> <p>van den Broek JE et al. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. <i>Netherlands Heart Journal</i>. 10.1007/s12471-020-01429-7</p>

ⁱ Lane 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* <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>

ⁱⁱ Gerard A Therapies 2020 : "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

Le 24 mai 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr