



Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19

Résumé

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des médicaments ayant montré *in vitro* une activité sur la réplication de certains coronavirus. Dans le contexte de l'épidémie à SARS-Cov-2, le virus responsable de l'infection COVID-19, ces deux médicaments ont été proposés par certaines équipes comme de possibles traitements. Les résultats des premières études cliniques évaluant l'effet de l'hydroxychloroquine, à causes de faiblesses méthodologiques majeures, ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ce médicament chez les patients atteints de COVID-19. Pourtant, les résultats de ces études préliminaires ont suscité un emballement médiatique important, laissant craindre un usage massif et non contrôlé. En l'absence de preuve d'efficacité, le premier risque est d'exposer inutilement des patients aux effets indésirables bien connus de l'hydroxychloroquine. Fin mars 2020, des effets indésirables graves ont déjà été rapportés chez des patients atteints de COVID-19. De plus, un usage large en dehors de toute recommandation risque de compromettre la complétion d'essais cliniques de bonne qualité, empêchant d'avoir des données fiables quant à son efficacité et celle des autres médicaments en cours d'évaluation. En conclusion, en l'état des connaissances actuelles, la prescription d'hydroxychloroquine doit être limitée aux établissements de santé, et accompagnée d'une surveillance cardiaque et d'un suivi thérapeutique pharmacologique adaptés. Plus généralement, il est essentiel de pouvoir inclure les patients dans des essais contrôlés randomisés de bonne qualité, afin d'avoir dès que possible des données fiables sur les médicaments réellement efficaces contre le COVID-19.

Summary

Chloroquine and hydroxychloroquine have previously shown activity on coronavirus replication *in vitro*. In the context of SARS-Cov-2 outbreak, these two drugs have been suggested as

promising therapies to treat patients with COVID-19. However, results from preliminary clinical studies do not allow drawing definitive conclusions about the efficacy of hydroxychloroquine in COVID-19, due to several important methodological weaknesses. Yet, extensive media coverage of these results raises fears of massive, uncontrolled use of this drug. In the absence of evidence of efficacy of hydroxychloroquine, the risk is to expose patients to its well-known adverse effects, without any benefit. At the end of March 2020, serious adverse effects have been reported in patients with COVID-19. Moreover, large use of hydroxychloroquine outside of recommendations may have an impact on ongoing clinical trials by decreasing recruitment, preventing from getting reliable data about its actual efficacy and that of other drugs. In conclusion, based on current scientific knowledge, prescriptions of hydroxychloroquine should be restricted to specialists, with adequate cardiac and therapeutic drug monitoring. All efforts should be made to enroll patient in properly designed, randomized, controlled trials, to obtain in good time reliable information about effective drugs in patients with COVID-19.

Introduction

La chloroquine (Nivaquine®) et son dérivé hydroxylé l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) sont des médicaments anciens aux propriétés antipaludiques, dont l'usage s'est progressivement restreint avec l'apparition de souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes. Ils ont également une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice en régulant la production de TNF α , d'interféron et de certaines cytokines [1–3]. Ces propriétés valent à l'hydroxychloroquine d'être indiquée dans certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde.

Par ailleurs, ces médicaments ont montré depuis plusieurs décennies une activité inhibitrice sur la réplication de nombreux virus [4]. Bien que les mécanismes de ces propriétés antivirales ne soient pas complètement élucidés, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des bases faibles qui s'accumulent au niveau des lysosomes, modifient leur pH, et interfèrent avec certaines enzymes. Elles ont ainsi la capacité d'inhiber l'entrée pH-dépendante de certains virus dans les cellules hôtes, ou encore de bloquer la réplication de virus enveloppés en inhibant la glycosylation de protéines d'enveloppe [5]. Ces effets antiviraux *in vitro* ont suscité beaucoup d'espoir, laissant envisager le repositionnement de ces médicaments anciens et peu coûteux pour la prise en charge de nombreuses infections virales, contre lesquelles il n'existe pas ou peu de médicaments efficaces, ou contre lesquelles ils existent mais ne sont pas disponibles à grande échelle, notamment dans les pays à ressources limitées [6].

Chloroquine et hydroxychloroquine : des antiviraux efficaces ?

La démonstration d'une activité antivirale *in vitro* n'est évidemment pas synonyme d'efficacité sur des paramètres cliniquement pertinents. Ainsi, plusieurs travaux ont mis en évidence un effet de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sur la réplication du VIH *in vitro* [7]. Pourtant, un essai comparatif, randomisé, en double-aveugle, comparant l'hydroxychloroquine à 400 mg/j au placebo chez 83 patients VIH+ non traités par antirétroviraux et ayant des CD4 > 400 / μ L, a montré au bout de 48 semaines de traitement une baisse plus rapide des CD4, et une charge virale augmentée, dans le groupe traité par hydroxychloroquine [8]. Un tel effet paradoxal a également été observé dans un essai comparatif randomisé en double-aveugle comparant l'efficacité de 5 jours de chloroquine vs placebo chez des patients infectés par le chikungunya ; outre l'absence d'effet de la chloroquine sur la virémie, les patients du groupe traité avaient significativement plus d'arthralgies que ceux du groupe placebo [9], et ce malgré un effet inhibiteur de la chloroquine sur la réplication du virus *in vitro* [10]. Dans le cas du chikungunya, cette discordance clinico-biologique pourrait s'expliquer par les effets immunomodulateurs de ces médicaments, qui modifient la réponse immunitaire cellulaire et humorale à l'infection [10]. Dans d'autres indications comme le traitement de la dengue ou la prévention de la grippe, la chloroquine s'est avérée inefficace malgré une activité *in vitro* [3,11–13]. Enfin, une activité contre le virus de l'hépatite C (VHC) a été décrite [14]. Un essai clinique pilote conduit chez une dizaine de patients porteurs du VHC (génotype 1) non répondeurs à l'association interféron alpha pégylé et ribavirine, a montré une diminution de la charge virale et des ALAT, mais cet effet s'est estompé à l'arrêt de la chloroquine [15] (Tableau 1). Ainsi, à ce jour, malgré de nombreuses pistes prometteuses *in vitro*, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine n'ont jamais démontré de réelle efficacité clinique dans le traitement ou la prévention d'infections virales [16].

Table 1. Exemples d'infections virales pour lesquelles la chloroquine ou l'hydroxychloroquine ont été testées *in vitro* et dans des essais cliniques.

Infection	Médicament testé	Activité <i>in vitro</i>	Efficacité dans les essais cliniques
VIH	Hydroxychloroquine	Inhibe la réplication du VIH	Diminution des CD4 et augmentation de la charge virale
Dengue	Chloroquine	Inhibe la réplication du virus	Pas d'efficacité clinique démontrée
Chikungunya	Chloroquine	Inhibe la réplication du virus	Pas d'effet sur la charge virale Augmentation des arthralgies

Grippe	Chloroquine (prophylaxie)	Inhibe la réplication des virus H1N1 et H3N2	Pas de prévention de la grippe Plus d'évènements indésirables dans le groupe chloroquine
Hépatite C	Chloroquine	Inhibe la réplication du VHC	Baisse de la charge virale ; l'effet disparaît à l'arrêt de la chloroquine

Effets sur les coronavirus

En 2002-2003, le coronavirus responsable de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-Cov) a rapidement touché de nombreux pays. Dès lors, l'hypothèse de la chloroquine comme option thérapeutique a émergé, s'appuyant sur ses propriétés antivirales mais aussi sur son effet immunomodulateur [6]. Cette hypothèse a été confirmée *in vitro*, la chloroquine inhibant la réplication du virus SARS-Cov à des concentrations proches de celles retrouvées chez les patients traités pour un paludisme [17]. Un travail ultérieur, toujours *in vitro*, confirme ces résultats et suggère également un possible effet prophylactique [18]. En 2014, la chloroquine a été décrite comme ayant une activité *in vitro* sur le *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MRES-Cov) [19]. Toutefois, ces résultats n'ont pas été suivis d'essai clinique permettant de démontrer leur efficacité.

Dans le contexte actuel de pandémie à coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19, la piste de la chloroquine a refait surface. Des travaux *in vitro* ont montré que la chloroquine [20], et également l'hydroxychloroquine, présentaient une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2, avec une EC50 plus faible pour l'hydroxychloroquine (0,72 μ M vs 5,47 μ M) suggérant une activité plus puissante [21]. Dans ce même article, les auteurs ont développé un modèle PB/PK pour ces deux molécules, afin de simuler la diffusion dans le tissu pulmonaire à plusieurs schémas posologiques tout en prenant en compte le profil de sécurité. À partir des simulations réalisées, ils proposent pour l'hydroxychloroquine une dose de charge de 400 mg deux fois par jour à J1, suivi d'une dose de maintenance de 200 mg deux fois par jour de J2 à J5. À ces posologies, les simulations montrent des concentrations plasmatiques apparemment faibles, de l'ordre de 0,1 μ g/mL, mais qui pourraient permettre une exposition pulmonaire importante avec des quotients inhibiteurs tissulaires libres très élevés, de l'ordre de 85 dès J5 après le début du traitement [21].

Les premières données cliniques et leurs limites

Sur la base de ces données expérimentales, une vingtaine d'essais cliniques évaluant l'efficacité la chloroquine ou l'hydroxychloroquine dans le COVID-19 ont démarré en Chine (ou sont sur le point de démarrer), évaluant des schémas posologiques variables [22]. Dès le mois de février 2020, des

résultats préliminaires très positifs obtenus sur une centaine de patients ont été annoncés, sans qu'il s'agisse d'une analyse intermédiaire formalisée, ni qu'un rapport détaillé de ces résultats ne soit publié [23].

En France, une étude pilote publiée mi-mars 2020 a évalué l'effet de l'hydroxychloroquine chez des patients atteints de COVID-19. Cette étude non randomisée, en ouvert, avait pour critère de jugement principal la présence de virus au niveau naso-pharyngé 6 jours après l'inclusion. Le résultat principal est une proportion de patients chez qui le virus n'est plus détecté plus importante dans le groupe hydroxychloroquine (600 mg/j pendant 10 jours) que dans le groupe contrôle (70 % vs 12,5% ; $p = 0.001$). Par ailleurs, les 6 patients ayant reçu l'association hydroxychloroquine-azithromycine avaient des prélèvements négatifs dès J5 [24].

S'ils ouvrent des perspectives intéressantes, les résultats de ce travail doivent être considérés avec la plus grande prudence, du fait de faiblesses méthodologiques majeures. Tout d'abord, comme dans toute étude non randomisée, des déséquilibres entre les groupes exposent à un biais majeur. Dans le cas présent, l'utilisation d'un contrôle géographique ne prémunit pas contre un possible biais de sélection. Par ailleurs, sur les 26 patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine, six sont sortis de l'essai prématurément ; parmi eux, trois ont été transférés en soins intensifs, et un quatrième est décédé. Une analyse respectant le principe de l'intention de traiter ne devrait pas exclure ces patients, mais considérer ces cas comme un échec du traitement par hydroxychloroquine. Dans le groupe contrôle, le résultat du critère de jugement principal (PCR à J6) n'est pas disponible pour 5 des 16 sujets, soit près de 30 %, que les auteurs ont considérés comme positifs, donc porteurs du virus. Un autre point concerne les résultats des PCR, qui ne sont pas rapportés de la même façon chez 10 patients du groupe contrôle (par rapport aux 6 autres contrôles et aux 20 patients du groupe traité par hydroxychloroquine). Les résultats de ces PCR semblent également très variables : deux patients du groupe contrôle, négatifs à J5 étaient de nouveau positifs à J6, et comptés comme tels pour le critère principal. Pourtant, dans le bras traité par hydroxychloroquine, un patient négatif à J5 et pour lequel la donnée manquait à J6 a été présumé négatif. En ré-analysant les données effectivement disponibles à J6, la différence entre les groupes n'est plus significative, suggérant un possible risque de *p-hacking*, qui consiste à multiplier les comparaisons jusqu'à obtenir une p-value inférieure au seuil de significativité. Cela augmente bien évidemment le risque de faux positif.

L'article conclut également à une efficacité de l'azithromycine, mais ces résultats ne portent que sur une série de 6 patients, là encore non randomisés. Ces résultats ont été complétés par la pré-publication, par la même équipe, d'une étude observationnelle portant sur 80 patients traités précocement par l'association hydroxychloroquine-azithromycine (incluant les 6 de la première étude). À J8, 93 % des patients avaient une charge virale considérée comme négative. Sur le plan

clinique, trois patients ont été transférés en soins intensifs et un est décédé [25]. Toutefois, en l'absence de groupe contrôle, il n'est pas possible de conclure quant à l'efficacité de cette association.

Le résumé d'un essai randomisé mené en Chine (NCT04261517), conduit sur 30 patients, a été publié fin mars 2020. Contrairement au précédent, cet essai ne montre pas de différence entre le groupe traité par hydroxychloroquine (5 jours à 400 mg/j) et le groupe contrôle, ni sur le plan virologique ni sur les critères cliniques [26].

Dans ce contexte il est donc impossible d'interpréter l'effet décrit comme étant attribuable à l'hydroxychloroquine ou à l'association hydroxychloroquine/azithromycine. Des données cliniques robustes et de plus grande ampleur sont donc nécessaires avant de pouvoir statuer sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine. Toutefois, l'emballement médiatique et sociétal suscité par les données *in vitro* et par l'étude française sont à l'origine d'une demande et d'une utilisation importante de ce médicament, malgré l'absence de recommandation.

Les risques d'une utilisation massive non contrôlée

En l'absence de preuve d'efficacité, le premier risque est d'exposer inutilement des patients à des effets indésirables. Si elle est relativement bien tolérée aux doses utilisées en prévention du paludisme (100 mg/j), la chloroquine présente un certain nombre d'effets indésirables dose-dépendants. Les plus fréquents sont des douleurs abdominales ou des diarrhées, décrites chez près de 10 % des patients, ainsi que des prurits et éruptions cutanées. Des céphalées, bourdonnements d'oreille, sensations vertigineuses et acouphènes sont également possibles (signes du « cinchonisme » décrit avec la quinine). Des effets indésirables psychiatriques sont également rapportés, allant des troubles anxieux et insomnies à des décompensations psychotiques. Les effets psychotiques (hallucinations, délires) semblent plus fréquents que les troubles thymiques (dépression). Concernant l'hydroxychloroquine, les effets psychiatriques graves sont relativement rares dans le cadre de la prescription habituelle. Toutefois, dans le contexte actuel, avec le caractère anxiogène de l'épidémie et le confinement de la population, ces effets indésirables sont potentiellement plus susceptibles d'apparaître.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont également des effets indésirables cardiaques bien connus, liés à leur effet inhibiteur des canaux potassiques hERG, qui repolarisent les potentiels d'action des cardiomyocytes par efflux de potassium en phase 3 du potentiel d'action (courant potassique IKr). Cet effet expose à un risque de prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'électrocardiogramme de surface [27]. Bien que cette toxicité soit dose-dépendante et donc plus fréquente en cas de surdosage, des cas d'arythmies graves ont été rapportés à dose thérapeutique.

Parmi les facteurs de risque d'allongement du QT qui peuvent faciliter ou précipiter de telles arythmies figurent une fréquence cardiaque lente (< 55 bpm), le sexe féminin [28], mais surtout l'hypokaliémie et l'association à d'autres médicaments allongeant le QTc, comme les macrolides [29,30].

L'hypokaliémie est souvent présente chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, peut-être à cause du tropisme particulier du SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'enzyme de conversion ACE2 [31], mais aussi des diarrhées et vomissements qui peuvent accompagner l'infection. Il est donc essentiel de surveiller la kaliémie et de corriger toute hypokaliémie avant d'administrer l'hydroxychloroquine, elle-même pouvant entraîner des diarrhées. De même, l'association d'azithromycine (qui allonge le QT) à l'hydroxychloroquine justifie une surveillance renforcée, avec la réalisation d'un ECG si possible avant le début du traitement, et dans les 3-4 h suivant la première administration ; puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement ou en cas de symptôme évoquant un trouble du rythme cardiaque.

Un autre effet indésirable dose-limitant de l'hydroxychloroquine est le risque de rétinopathie, qui pourrait atteindre jusqu'à 8 % des patients traités, notamment lorsque la dose est élevée (> 5 mg/kg) ou le traitement prolongé (> 5 ans) [32].

Enfin, l'hydroxychloroquine étant métabolisée par certaines isoformes du cytochrome P450 (CYP), notamment 3A4/5, 2D6 et 2C8, il existe une majoration du risque d'effet indésirable avec les médicaments inhibiteurs de ces CYP. Dans le contexte du COVID-19, une vigilance particulière doit être portée vis-à-vis d'autres anti-infectieux, comme l'association lopinavir/ritonavir, ce dernier étant un inhibiteur puissant du CYP3A.

En France, fin mars 2020, plusieurs cas d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation d'hydroxychloroquine chez des patients atteints de COVID-19 ont été recensés et évalués par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Dans certains cas elle était associée à l'azithromycine.

Enfin des cas dramatiques d'automédication ont été décrits, comme le décès d'un homme en Arizona qui a consommé du phosphate de chloroquine destiné à l'entretien des aquariums.

Une autre conséquence de la généralisation de l'utilisation d'hydroxychloroquine sans preuve d'efficacité est d'impacter les essais cliniques en cours pénalisant le recrutement, notamment dans l'essai européen Discovery (NCT04315948). Cette étude compare 4 modalités thérapeutiques à la prise en charge habituelle : le remdésivir, un médicament toujours à l'étude initialement développé contre le virus Ebola ; l'association lopinavir + ritonavir, utilisée depuis de nombreuses années chez les patients infectés par le VIH ; cette association en présence d'interféron- β , un médicament

immunomodulateur et antiviral ; et l'hydroxychloroquine. En effet, la prise de l'un de ses médicaments dans les 29 jours qui précèdent la randomisation est un critère de non-inclusion. Le fait de ne pas pouvoir conclure rapidement quant à l'efficacité de ces différents traitements serait extrêmement préjudiciable en termes de santé publique. Dans un contexte épidémique, il est en effet difficile de mener correctement des essais contrôlés, randomisés, jusqu'à leur terme. À titre d'exemple, le seul essai thérapeutique de ce type conduit lors de l'épidémie de virus Ebola de 2014-2016 en Afrique de l'Ouest n'a pas pu aboutir, laissant en suspens la question de l'efficacité potentielle des anticorps monoclonaux humanisés ZMapp® [33].

Encadrement de l'utilisation et surveillance du traitement par hydroxychloroquine dans le COVID-19

C'est dans ce contexte que le 23 mars 2020, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine, sauf dans les formes graves hospitalières, sur décision collégiale des médecins et sous surveillance médicale stricte. Le HCSP insiste en précisant que la prescription d'hydroxychloroquine dans la population générale, ou pour des formes non sévères, devait à ce jour être exclue. Cet avis a été suivi quelques jours plus tard d'un décret qui restreint l'usage d'hydroxychloroquine pour le COVID-19 aux établissements de santé.

Outre la surveillance clinique évoquée plus haut, les formes sévères justifient un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'hydroxychloroquine, qui est par ailleurs recommandé dans le traitement des maladies auto-immunes [34]. Dans le cadre de la prescription pour la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2, une forte variabilité des concentrations est attendue au vu des populations traitées (patients âgés, de réanimation ou dialysés) [35], pouvant être responsable d'une inefficacité thérapeutique ou d'une toxicité. De plus, compte-tenu de la courte durée du traitement proposé, l'état d'équilibre n'est pas atteint, ce qui majore la variabilité pharmacocinétique.

Le groupe Pharmacologie - AC43 de l'ANRS et le Groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique, ont proposé fin mars 2020 que la réalisation d'un STP soit faite à 48 heures du début du traitement, pour vérifier l'obtention précoce d'une concentration résiduelle adéquate. Sur la base des données actuellement disponibles, le seuil minimum à atteindre est estimé à 0,1 µg/mL pour un dosage plasmatique et 0,3 µg/mL pour un dosage sur le sang total ; ces valeurs sont susceptibles d'évoluer en fonction des données à venir. Le STP pourra ensuite être proposé au cours du traitement afin de s'assurer de ne pas dépasser un seuil de concentration considéré comme toxique (1 µg/mL en plasma ou 2 µg/mL en sang total) (Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique du lopinavir/r et de

l'hydroxychloroquine chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19), disponible sur le site sfpt-fr.org).

Conclusion et perspectives

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont montré une activité *in vitro* sur le coronavirus SARS-Cov-2, avec un effet supérieur pour l'hydroxychloroquine, qui est actuellement au cœur de toutes les attentions. Toutefois, fin mars 2020, les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ce médicament chez les patients atteints de COVID-19. Des essais thérapeutiques contrôlés randomisés de bonne qualité sont en cours. Il est essentiel de pouvoir inclure les patients dans ces essais afin d'avoir dès que possible des données fiables sur les médicaments réellement efficaces contre le COVID-19. En attendant ces résultats, l'absence de preuve d'un éventuel bénéfice est à mettre en balance avec les effets indésirables connus de l'hydroxychloroquine. Bien qu'elle soit relativement bien tolérée à dose thérapeutique et sur une courte durée, c'est un médicament à marge thérapeutique étroite qui nécessite une surveillance cardiaque et un suivi thérapeutique pharmacologique pour limiter les effets indésirables graves déjà rapportés chez des patients atteints de COVID-19. C'est particulièrement vrai lorsqu'elle est associée à l'azithromycine. À ce jour, la prescription d'hydroxychloroquine doit donc être limitée aux établissements de santé, et sous surveillance adaptée.

Références

- [1] Weber SM, Levitz SM. Chloroquine interferes with lipopolysaccharide-induced TNF-alpha gene expression by a nonlysosomal mechanism. *J Immunol* 2000;165(3):1534-40.
- [2] Müller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner KJ. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis* 2017;76(5):891-7.
- [3] Wang LF, Lin YS, Huang NC, Yu CY, Tsai WL, Chen JJ, et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. *J Interferon Cytokine Res* 2015;35(3):143-56.
- [4] Miller DK, Lenard J. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(6):3605-9.
- [5] Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;6(2):67-9.

- [6] Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):722-7.
- [7] Romanelli F, Smith KM, Hoven AD. Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity. *Curr Pharm Des* 2004;10(21):2643-8.
- [8] Paton NI, Goodall RL, Dunn DT, Franzen S, Collaco-Moraes Y, Gazzard BG, et al. Effects of hydroxychloroquine on immune activation and disease progression among HIV-infected patients not receiving antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308(4):353-61.
- [9] De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, Enault S, Charrel RN, Flahault A, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;8(6):837-9.
- [10] Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses* 2018;10(5):268.
- [11] Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(8):e785.
- [12] Ooi EE, Chew JSW, Loh JP, Chua RCS. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virol J* 2006;3:39.
- [13] Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):677-83.
- [14] Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol* 2010;45(2):195-203.
- [15] Peymani P, Yeganeh B, Sabour S, Geramizadeh B, Fattahi MR, Keyvani H, et al. New use of an old drug: chloroquine reduces viral and ALT levels in HCV non-responders (a randomized, triple-blind, placebo-controlled pilot trial). *Can J Physiol Pharmacol* 2016;94(6):613-9.
- [16] Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research* 2020;177:104762.
- [17] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst MV. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(1):264-8.
- [18] 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. *Virol J* 2005;2:69.

- [19] 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.
- [20] 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 Res* 2020;30(3):269-71.
- [21] 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;ciaa237. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>. [Consulté le 30 mars 2020].
- [22] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907>. [Consulté le 30 mars 2020].
- [23] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-3.
- [24] 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. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
- [25] Gautret P, Lagier JC, 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: an observational study. 2020. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>. [Consulté le 30 mars 2020 (28 pp.)].
- [26] Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University* 2020. <http://subject.med.wanfangdata.com.cn/UpLoad/Files/202003/43f8625d4dc74e42bbcf24795de1c77c.pdf>. [Consulté le 30 mars 2020 (6 pp.)].

- [27] Borsini F, Crumb W, Pace S, Ubben D, Wible B, Yan GX, et al. In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisin-piperazine combination compared with other antimalarials. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):3261-70.
- [28] Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 2001;24(8):575-85.
- [29] Drici MD, Barhanin J. Cardiac K⁺ channels and drug-acquired long QT syndrome. *Therapie* 2000;55(1):185-93.
- [30] Réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance & SFPT. Hydroxychloroquine et azithromycine. Rappel sur le risque cardiaque. 2020. <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/03/Rappel-sur-le-risque-cardiaque.pdf>. [Consulté le 30 mars 2020 (2 pp.)].
- [31] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19. *Therapies* 2020. <https://www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-et-COVID19-22-mars-2020.pdf>. [Consulté le 30 mars 2020 (10 pp.)].
- [32] Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy — implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(12):693-703.
- [33] Group TPIW. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med* 2016; 375:1448-56. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1604330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. [Consulté le 30 mars 2020].
- [34] Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(1):35-41.
- [35] Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019;23(1):104.