



République Tunisienne
Ministère de la Santé

COVID-19

Revue rapide de la littérature

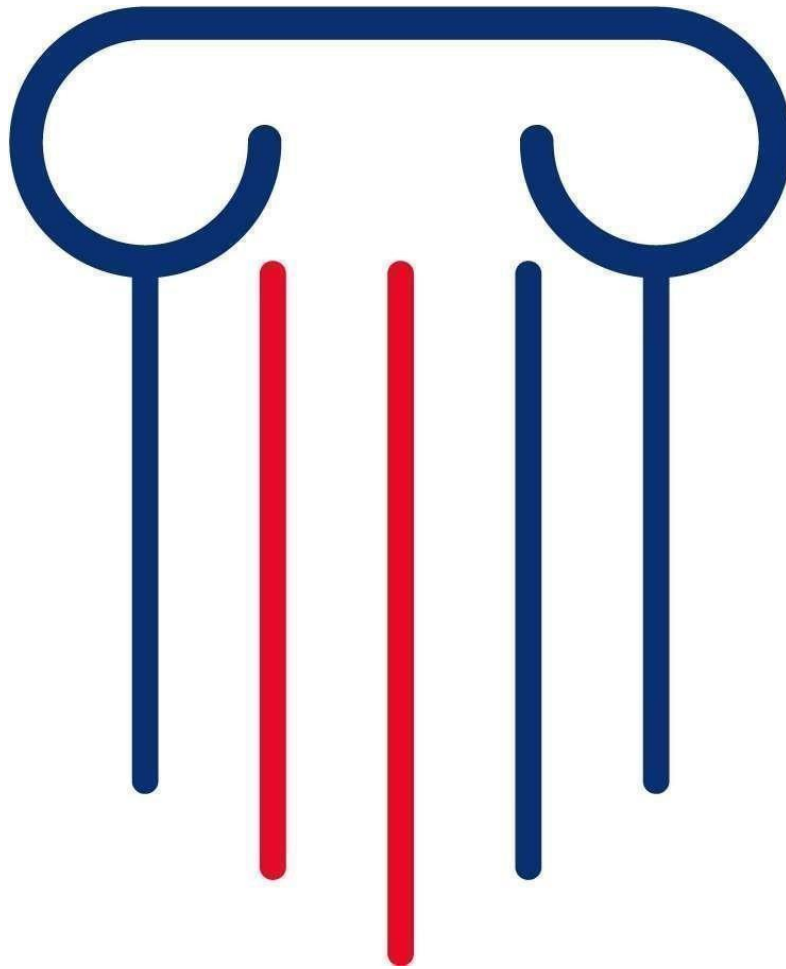
Chloroquine et Hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19

Version du 26 Mars 2020

**Direction de l'Évaluation des Interventions
et Technologies de Santé**



INEAS
الهيئة الوطنية للتقييم والاعتماد في المجال الصحي
Instance Nationale de l'Évaluation
& de l'Accréditation en Santé



Edition : Mars 2020

© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)

Site Internet : www.ineas.tn

ISBN : XXX-YYYY-ZZZZ-A-

AVANT-PROPOS

La présente revue rapide de la littérature a été menée par l'INEAS dans le cadre de l'urgence nationale que représente l'épidémie du COVID-19. Elle donne un aperçu global des recommandations et consensus d'experts ainsi que les positions à l'heure actuelle de plusieurs organismes internationaux concernant l'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans divers contextes touchés par l'épidémie.

De nombreux essais cliniques sont en cours de réalisation pour tester la chloroquine et l'hydroxychloroquine ainsi que divers antiviraux potentiels dans plusieurs pays. Il est à noter que deux grands essais viennent d'être lancés; un essai mondial de l'OMS appelé SOLIDARITY et un essai européen baptisé DISCOVERY. Ces essais se concentrent sur quatre traitements ; les médicaments antipaludéens chloroquine et hydroxychloroquine, le remdesivir, une combinaison de deux médicaments contre le VIH, le lopinavir et le ritonavir et cette même combinaison plus l'interféron bêta.

À ce jour, Il n'y pas suffisamment de preuves issues d'essais cliniques randomisés permettant de se positionner quant à l'utilisation de ces deux molécules dans le traitement du COVID-19. Ce qui expliquerait la grande hétérogénéité des pratiques actuelles dans différents pays.

Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INEAS tient à fournir aux experts et décideurs en santé un maximum d'éléments scientifiques quant à la place actuelle de ces thérapies dans le traitement du COVID-19 et reste à l'affût de toute nouvelle donnée susceptible de faire modifier le présent avis.

FOREWORD

This rapid review was prepared in the context of the national emergency of COVID-19 outbreak. It provides an overview of recommendations and expert consensus as well as the current positions of several international organizations regarding the use of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 in various contexts.

Numerous clinical trials are conducted to investigate the efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine, as well as various potential antiviral drugs in several countries. Two major trials have just been launched; The WHO global trial called SOLIDARITY and a European trial called DISCOVERY. These trials focus on four treatments; the antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine, remdesivir, a combination of two HIV drugs, lopinavir and ritonavir, and this same combination plus interferon beta.

To date, there is insufficient robust evidence from randomized clinical trials, which makes it impossible to have a clear position on the use of these two molecules in the treatment of COVID-19. This would explain the great heterogeneity of current practices in different countries.

In the circumstances of such public health emergency, INEAS provides health experts and decision-makers with as much scientific evidence as possible regarding the efficacy and safety of these drugs in the treatment of COVID-19 and remains on the lookout for any new data that could lead to changes in this document.

Directeur général

Pr Chokri Hamouda

Collège d'experts

Président, Dr Hédi Guelmami

Auteurs

Dr Mouna JAMELEDDINE, Directrice de l'Évaluation des Interventions et des Technologies de Santé (ETS)

Dr Nabil HARZALLAH, Médecin, Direction de l'Évaluation des Interventions et des Technologies de santé (ETS)

Marie Christine JEBALI, Responsable du Service de l'Évaluation des Equipements Médicaux, Direction ETS

Dr Hela GRATI, Chef de Service de l'Évaluation des Médicaments et des Dispositifs Médicaux, Direction ETS

Khalil Jelassi, documentaliste, INEAS

Dr Asma Ben Brahem, Directrice Qualité des soins et sécurité des patients, INEAS

Dr Mohamed Ben Hamouda, Chef de service Guides de pratique clinique, INEAS

Hella Ouertatani, Chef de service Parcours de soin, INEAS

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

Pour citer ce document : Instance Nationale de l'évaluation et de l'accréditation en santé (INEAS).

Avis d'évaluation des technologies en sante. Chloroquine et Hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19. Tunis. 25 Mars 2020

Synthèse des recommandations et des consensus d'experts dans divers contextes

Pays	Source	Recommandations	Précautions/Remarques
France	<p>Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) saisi par le Ministre de la santé, et en concertation avec les 7 sociétés savantes suivantes : SRLF, SFMU, SFAR, GFRUP, SPILF, SRLF, SFMU, - SFAR, GFRUP, - SPILF,</p> <p>Le groupe « COVID-19, grippe, coronavirus et infections respiratoires émergentes »</p> <p>Ainsi que : SFGG, SNFMI, SPLF, SNPT</p>	<p>Il n'existe actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie du COVID-19. En raison des très fortes réserves sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine liées au très faible niveau de preuves, tous les moyens nécessaires doivent être mobilisés pour la réalisation d'essais cliniques. Dans l'attente, une analyse urgente des 30 à 50 premiers patients traités par hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir dans la cohorte French COVID-19 selon un schéma standardisé constituera une étude exploratoire additionnelle, pour mieux encadrer l'utilisation de ces médicaments pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2. La posologie maximale selon l'AMM est de 600 mg par jour pour un adulte. La posologie utilisée dans l'essai européen Discovery, chez des patients hospitalisés avec une surveillance de l'ECG et des concentrations plasmatiques est la suivante : dose de charge de 400 mg deux fois par jour à J1, puis dose quotidienne de 400 mg en 1 prise par jour pendant 9 jours. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients recevant ce traitement pour le COVID-19 et d'assurer un monitoring cardiaque.</p>	<p>Dans son communiqué le HCSP insiste sur les effets indésirables de l'hydroxychloroquine tel que stipulé dans le cadre du libellé de l'AMM. Il est rapporté que l'hydroxychloroquine peut provoquer des hypoglycémies sévères et entraîner des anomalies ou une irrégularité du rythme cardiaque pouvant engager le pronostic vital. Ces anomalies sont visibles à l'électrocardiogramme (ECG). Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements), des maux de tête, une vision floue, et des éruptions cutanées. Des effets indésirables ont été rapportés notamment lors de l'utilisation au long cours de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques (notamment des atteintes de la rétine ou des cardiomyopathies). Ce médicament comporte des contre-indications notamment en cas d'association à d'autres médicaments et des mises en garde et implique des mesures contraceptives qui sont détaillées dans le RCP et la notice. Il est souligné dans ces éléments qu'un surdosage peut entraîner des effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.</p>

Direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé

<p>Chine</p>	<p>Un consensus d'experts sur le phosphate de chloroquine pour le traitement de la nouvelle pneumonie à coronavirus</p>	<p><u>Pneumonie à SARS-CoV-2 légère/modérée/sévère :</u> Phosphate de chloroquine, à raison de 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours.</p>	
	<p>Handbook of COVID-19 prevention and treatment, Zhejiang university school of medicine</p>	<p>Le phosphate de chloroquine peut être utilisé pour les adultes entre 18 et 65 ans (poids ≥ 50 kg : 500 mg, 2 fois/jour ; poids ≤ 50 kg : 500 mg, 2 fois/jour pour les deux premiers jours puis 500 mg/jour pour les cinq jours suivants).</p> <p>Si mauvaise réponse au régime de base (le lopinavir/ritonavir (2 gélules, toutes les 12 heures) combiné à l'arbidol (200 mg toutes les 12 heures))</p>	<p>-Association contre indiquée avec les médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT</p> <p>-Les femmes enceintes : lopinavir/ritonavir pourraient être utilisés. Le favipiravir et le phosphate de chloroquine sont interdits</p>
<p>Corée</p>	<p>COVID-19 Central Clinical Task Force</p>	<p>Association lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg ou chloroquine à la dose de 500 mg/jour.</p> <p>Comme la chloroquine n'est pas disponible en Corée, il est recommandé de recourir à l'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg/jour.</p>	<p>Une association médicamenteuse n'était pas justifiée puisque les bénéfices escomptés ne sont pas supérieurs aux monothérapies et que le profil d'innocuité d'une telle combinaison n'est pas favorable (arythmies, interactions médicamenteuses).</p>

Direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé

<p>Pologne</p>	<p>Office d'enregistrement des médicaments, des dispositifs médicaux et des produits biocides</p>	<p>La chloroquine phosphate 500 mg est généralement utilisée (250 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours, pas plus de 10 jours.)</p> <p>Dans les cas justifiés, 1000 mg sont recommandés (500 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours, pas plus de 10 jours).</p>	<p>Au 13/03/20: modification de l'AMM du médicament Arechin (Chloroquine phosphate) par l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique: "Traitement de soutien des infections à bêta-coronavirus telles que SARS-CoV, MERS- CoV et SARS-CoV-2 "</p>
<p>Belgique</p>	<p>Consensus de cliniciens</p>	<p>COVID-19 Confirmé forme légère ou population à risque Envisager l'hydroxychloroquine SI AUCUNE CONTRE-INDICATION - 400 mg lors de la suspicion/diagnostic ; 400 mg 12 h plus tard Suivi de 200 mg 2 fois /jour jusqu'au 5ème jour Si l' hydroxychloroquine n'est pas disponible, envisager la chloroquine base 600 mg (10mg/kg) au moment du diagnostic et 300mg (5 mg/kg) 12 h plus tard, suivie de 300 mg (5 mg/kg) 2 fois/j jusqu'au jour 5 ou du phosphate de chloroquine 1000mg au moment du diagnostic et 500mg 12 h plus tard, suivie de 300mg 2 fois /jour jusqu'au 5ème jour</p> <p>COVID-19 Confirmé Maladie grave Commencer l'hydroxychloroquine SI AUCUNE CONTRE-INDICATION - 400 mg lors de la suspicion/diagnostic ; - 400 mg 12 h plus tard - Suivi de 200 mg 2 fois / jour jusqu'au 5ème jour Si l' hydroxychloroquine n'est pas disponible, envisager la chloroquine base 600 mg (10mg/kg) au moment du diagnostic et 300mg (5 mg/kg) 12 h plus tard, suivie de 300 mg (5 mg/kg) 2 fois /jour jusqu'au 5ème jour ou du phosphate de chloroquine 1000mg au moment du diagnostic et 500mg 12 h plus tard, suivie de 300mg 2 fois /jour jusqu'au 5ème jour</p>	<p>Contre-indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> • QTc > 500 msec • interaction médicamenteuse ; voir http://www.covid19-druginteractions.org (Liverpool). <p>Le potentiel d'interaction de l'hydroxychloroquine est probablement le même que celui de la chloroquine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myasthénie • Porphyrie • Pathologie de la rétine • Épilepsie <p>NB : la grossesse n'est pas une contre-indication en tant que telle (grande expérience de sécurité avec la chloroquine) ; voir le rapport risques/bénéfices</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effectuer quotidiennement la biochimie de base et l'ECG si l'intervalle QTc initial > 450 msec (+ autres examens indiqués)

Direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé

<p>Italie</p>	<p>Italian Society of Infectious and Tropical Disease (SIMIT 2020)</p>	<p>Chloroquine 500 mg 2 fois/jour ou hydroxychloroquine 200 mg 2 fois /jour x 10 jours (durée variable de 5-20 jours selon la sévérité des symptômes) Population visée - Patients avec des symptômes respiratoires légers ET présentant des comorbidités ou âgés de plus de 70 ans; - Patients avec symptômes respiratoires modérés à sévères.</p>	
<p>Pays Bas</p>	<p>Le groupe de travail sur la politique en matière d'antibiotiques (SWAB)</p>	<p>Traiter les infections sévères nécessitant une hospitalisation et ventilation mécanique ou une admission aux soins intensifs (avec ou sans ventilation mécanique) par: 1 dose chloroquine 600 mg (base), suivie d'une dose de 300 mg 12h plus tard, puis 300 mg, 2 fois/jour de J2-5.</p>	

Perspectives des organismes à l'échelle internationale

Organisation	Position	Perspectives
<p>Organisation Mondiale de la Santé (OMS)</p>	<p>Selon l'interim guidance "<i>Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected</i>" publié sur le site de l'OMS le 13 Mars 2020, il n'y a pas de preuves actuelles permettant de recommander un traitement spécifique contre la COVID-19.</p> <p>L'utilisation des médicaments expérimentaux anti COVID-19 doit se faire dans le cadre d'ECR éthiquement approuvés sinon dans le cadre de MEURI</p>	<p>SOLIDARITY, un vaste essai clinique mondial, annoncé par l'OMS le 20 Mars 2020 pourrait porter sur plusieurs milliers de patients dans des dizaines de pays. Cet essai se concentre sur les quatre traitements les plus prometteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • remdesivir, un composé antiviral expérimental • chloroquine et hydroxychloroquine : des médicaments antipaludéens • lopinavir et ritonavir : une combinaison de deux médicaments contre le VIH • lopinavir et ritonavir plus l'interféron bêta.
<p>European center for disease prevention and control (Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK Sixth update, 12 March 2020</p>	<p>Selon ECDC, aucun antiviral ou autre produit pharmaceutique n'est actuellement recommandé pour le traitement des cas de COVID-19.</p> <p>ECDC encourage les autorités sanitaires à surveiller les modalités de traitement utilisées dans leur pays, et les médecins à rejoindre le réseau clinique de l'OMS où de nouvelles options thérapeutiques et expériences sont échangées.</p>	<p>DISCOVERY, un essai clinique européen destiné à évaluer quatre traitements expérimentaux contre le Covid-19 vient de démarrer. Coordonné par l'Inserm dans le cadre du consortium REACTing, cet essai prévoit d'inclure 3200 patients européens incluant la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Royaume uni, l'Allemagne et l'Espagne, et peut être d'autres pays dont au moins 800 en France hospitalisés pour une infection COVID-19 dans un service de médecine ou directement en réanimation</p> <p>L'essai Discovery démarre avec cinq modalités de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • soins standards • soins standards plus remdesivir, • soins standards plus lopinavir et ritonavir, • soins standards plus lopinavir, ritonavir et interféron bêta • soins standards plus hydroxychloroquine

Direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé

<p>Center for Disease Control and Prevention (Etats-Unis)</p>	<p>Il n'existe actuellement aucune donnée provenant d'essais cliniques randomisés permettant de fournir des orientations cliniques sur l'utilisation, le dosage ou la durée de l'hydroxychloroquine pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2.</p>	<p>Bien que le dosage et la durée optimale de l'hydroxychloroquine pour le traitement de la COVID-19 soient inconnus, certains cliniciens américains ont rapporté d'une manière anecdotique des dosages d'hydroxychloroquine différents utilisés, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg 2 fois/jour le premier jour, puis 1 seule fois/ fois tous les jours pendant 5 jours • 400 mg 2 fois/jour le premier jour, puis 200 mg 2 fois/jour pendant 4 jours • 600 mg 2 fois / jour le premier jour, puis 400 mg par jour du deuxième au cinquième jour.
<p>Institut National de l'excellence en santé et des services sociaux (INESSS)- Québec Avis du 24/03/20</p>	<p>Malgré certains résultats encourageants d'essais cliniques portant sur de petites cohortes de patients, les données disponibles n'appuient pas un usage généralisé de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine chez les patients souffrant de la COVID-19.</p>	<p>Tous les efforts devraient être déployés pour intégrer les patients dans des protocoles de recherche. L'usage de ces médicaments devrait être restreint à des patients dont la condition clinique exige une hospitalisation dans un centre désigné, en respectant des posologies et des critères de sélection prédéfinis dans le cadre d'un protocole.</p>

I. Introduction

Le 31 décembre 2019, l'OMS a été alertée de l'apparition de plusieurs cas de pneumonie d'origine inconnue dans la ville de Wuhan en Chine. Une semaine plus tard, les autorités chinoises ont déterminé que ces cas étaient provoqués par un nouveau coronavirus, nommé SARS-Cov-2. Les coronavirus (CoV) forment une grande famille de virus à l'origine de maladies allant du simple rhume à des affections plus graves. Le nouveau coronavirus (nCoV) est une nouvelle souche qui n'avait pas encore été décelée chez l'être humain. A la date du 24 mars 2020, 474204 cas ont été recensés, dont 21353 décès à l'échelle mondiale.

Dans ce contexte de « pandémie mondiale », le développement de traitements spécifiques pour la prise en charge des patients, dont le nombre est en continuelle augmentation, devient une urgence mondiale. Plusieurs alternatives thérapeutiques sont actuellement proposées. Plusieurs médicaments antiviraux ont été testés pour leur efficacité à inhiber la réplication du SARS-Cov-2 en culture cellulaire.

II. Technologies

1. La chloroquine (CQ)

Plusieurs essais contrôlés randomisés sont actuellement menés pour tester l'effet de la chloroquine (un médicament bien connu pour son efficacité dans le traitement du paludisme et des maladies auto-immunes) dans le traitement du COVID-19. Des effets thérapeutiques ont été observés dans les aspects de réduction de la fièvre, d'amélioration de l'imagerie par tomodensitométrie et de retardement de la progression de la maladie. La CQ a été officiellement déclarée par les chinois comme une alternative thérapeutique pour le COVID-19 dans la sixième édition du plan de diagnostic et de traitement de la pneumonie à nouveau coronavirus, publié par la Commission nationale de la santé et des soins de Chine le 19 février 2020.

2. L'hydroxychloroquine (HCQ)

L'hydroxychloroquine avec une structure chimique très similaire à celle de la CQ (Figure 1), est l'un des Antirhumatismaux Modificateurs de la Maladie (ARMM). Les ARMM sont largement utilisés pour traiter de nombreuses maladies rhumatismales et font également preuve d'une forte capacité immunomodulatrice, qui prévient les poussées inflammatoires et les lésions d'organes.

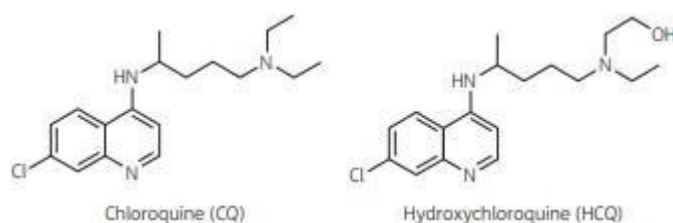


Figure 1 : Structure chimique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine (Zhou et al, 2020)

3. Mécanisme d'action (Zhou et al, 2020)

La CQ et HCQ sont considérées comme des immunomodulateurs plutôt que comme des immunosuppresseurs. En particulier, HCQ peut augmenter le pH intracellulaire et inhiber l'activité lysosomale dans les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), y compris les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDP) et les cellules B, empêchant ainsi le traitement des antigènes et la présentation d'auto-antigènes aux cellules T par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Ce processus réduit l'activation des cellules T, la différenciation et l'expression des protéines co-stimulatrices (par exemple CD154 sur les cellules T CD4+) et des cytokines produites par les cellules T et les cellules B (par exemple IL-1, IL-6 et TNF). Parallèlement, en raison de la modification du pH des endosomes et de l'interruption de la liaison entre les récepteurs de type toll-like (TLR7 et TLR9) et leurs ligands ARN/ADN, la signalisation des TLR est supprimée par l'administration de HCQ. Dans le cytoplasme, HCQ interfère également avec l'interaction entre l'ADN cytosolique et la synthase cyclique GMP-AMP (cGAMP) du capteur d'acide nucléique (cGAS). Comme la signalisation TLR et la stimulation cGAS des gènes d'interféron sont toutes deux entravées par HCQ, l'activation de la signalisation pro-inflammatoire et la production de cytokines, telles que les interférons de type I, l'IL-1 et le TNF, sont atténuées.

De tels mécanismes appuient fortement l'hypothèse selon laquelle HCQ est susceptible de conférer une capacité à supprimer le syndrome de relargage de cytokines, qui est dû à une suractivation du système immunitaire déclenchée par l'infection par le SRAS-CoV-2, par laquelle la progression de la maladie de légère à grave pourrait être atténuée. Il est donc urgent de procéder à un examen clinique approfondi pour valider cette hypothèse. Outre leur rôle dans la modulation immunitaire, HCQ et CQ inhibent la liaison des récepteurs et la fusion des membranes, deux étapes clés qui sont requises pour l'entrée des cellules par les coronavirus. Il a été démontré que CQ exerce un effet antiviral dans les conditions pré et post-infection en interférant avec la glycosylation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2, le récepteur cellulaire du SRAS-CoV) et en bloquant la fusion du virus avec la cellule hôte.

L'altération de la glycosylation terminale de l'ACE2 peut réduire l'efficacité de la liaison entre l'ACE2 sur les cellules hôtes et la protéine de pointe du SRAS- CoV. Ainsi, la liaison aux récepteurs des cellules est empêchée et l'infection est donc évitée. Une fois que HCQ et CQ pénètrent dans une cellule, elles sont toutes les deux concentrées dans des organites à faible pH, tels que les endosomes, les appareils de Golgi et les lysosomes. Comme le virus utilise les endosomes comme mécanisme d'entrée, l'augmentation du pH des endosomes par CQ inhibe le processus de fusion des virus et de l'endosome. Les protéases lysosomales activent la fusion entre l'hôte et les membranes virales en clivant les protéines de surface du coronavirus. L'augmentation du pH du lysosome empêche l'activité des protéases de telle sorte que ce processus de fusion est perturbé. Sans le pH nécessaire pour que l'endosome et le lysosome puissent exécuter la fonction de clivage, la réplication et l'infection par le coronavirus sont bloquées.

L'inhibition de la propagation du SRAS-CoV a été observée dans des cellules traitées par la CQ avant ou après l'infection (Figure2), suggérant les avantages prophylactiques et thérapeutiques de CQ dans la lutte contre le SRAS-CoV. Étant donné que HCQ présente des mécanismes moléculaires similaires à CQ, il est très probable que HCQ agisse de la même manière en termes de prévention précoce et de progression de la maladie. Là encore, cela nécessite des tests in vitro et in vivo minutieux.

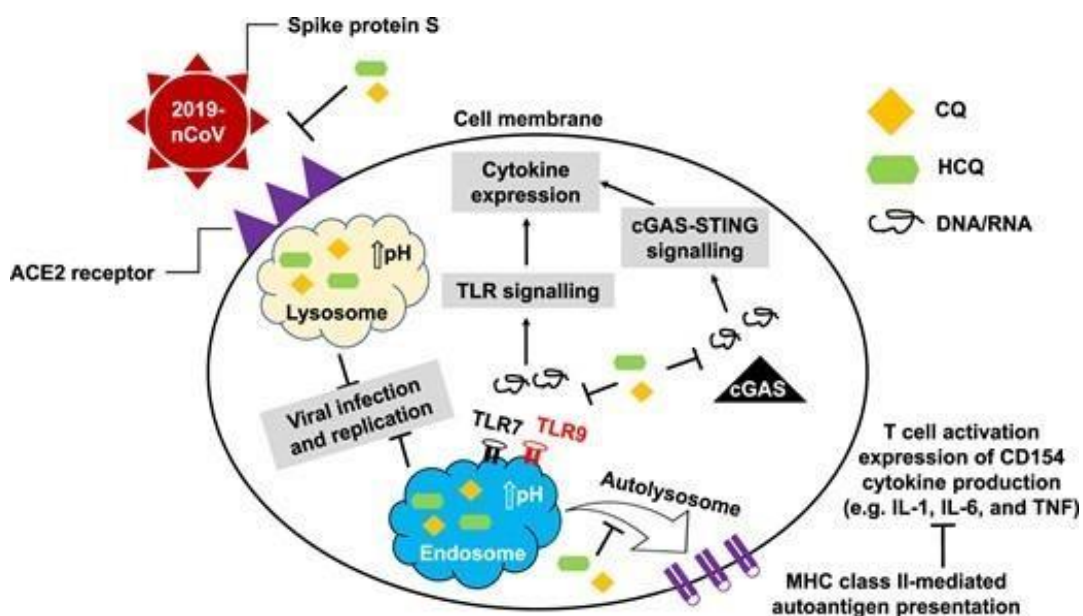


Figure 2 : Illustration graphique des mécanismes antiviraux de la CQ et la HCQ (Zhou et al, 2020)

4. Sécurité et événements indésirables

Après administration orale, HCQ et CQ sont bien distribuées dans tout l'organisme en particulier dans les compartiments acides tels que les lysosomes et les tissus inflammés. Selon Ruiz-Irastorza et al, 2009, HCQ et CQ n'entraînent pas de risques de complications infectieuses, contrairement aux médicaments immunosuppresseurs tels que le méthotrexate et le léflunomide. Les réactions gastro-intestinales, telles que les vomissements et la diarrhée, sont les effets indésirables les plus fréquents de ces deux médicaments. Les patients exposés à long terme à CQ souffrent d'effets secondaires graves, tels que la rétinopathie et la cardiomyopathie (Srinivaza et al., 2017). L'utilisation chez les patients âgés et le surdosage en CQ sont aussi associés à des toxicités (Schrezenmeier et al, 2020). En revanche, HCQ présente un niveau d'accumulation tissulaire plus faible, ce qui peut expliquer le fait qu'elle est associée à moins d'événements indésirables que CQ, mais qu'elle influence toujours potentiellement la prévention et le traitement du paludisme à un niveau similaire.

Le profil d'effets indésirables de ces molécules tel que décrit dans la littérature comprend des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, crampes d'estomac), des faiblesses musculaires et une toxicité rénale. Des effets indésirables plus graves comme des troubles du rythme cardiaque, une rétinopathie ou une méthémoglobinémie peuvent également survenir. Aux doses recommandées et pour une utilisation limitée dans le temps, il semble toutefois peu probable d'observer une toxicité hématologique et rétinienne. Le recours à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine est contre-indiqué dans un certain nombre de situations cliniques (onde QT > 500 ms, bloc auriculo-ventriculaire, épilepsie, pathologie rétinienne, myasthénie grave, porphyrie) et ces médicaments présentent des interactions médicamenteuses pouvant limiter leur usage chez des patients polymédicamentés (INESSS, avis du 24/03/20). De nombreuses interactions médicamenteuses peuvent limiter l'usage de CQ et HCQ notamment chez des patients polymédiqués (Zhou et al.).

III. Revue des recommandations et consensus d'experts à l'échelle internationale

Faute de traitement bénéficiant de données d'efficacité d'un niveau de preuve acceptable, un certain nombre de pays recommande de recourir à différentes molécules seules ou en association; la plupart d'entre elles incluant la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, comme option de traitement.

1. Chine

→ **Consensus d'experts sur le phosphate de chloroquine pour le traitement de la pneumonie à coronavirus (Zhonghua, 2020) :**

- Basé sur des données in vitro ainsi que l'étude clinique rapportée par (Gao, 2020).
- **Pour pneumonie à SARS-CoV-2 légère/modérée/sévère : phosphate de chloroquine, à raison de 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours.**
- Suivi : NFS, fonction rénale, fonction hépatique, ECG, éviter médicaments prolongeant le QT.

Tableau 1: Antiviraux inclus dans les guidelines pour le traitement du COVID-19 (Dong, 2020)

Médicament	Dosage	Mode administration	Durée traitement
IFN- α	5 M U ou dose équivalente, 2 fois/jour	Inhalation	Pas plus que 10 jours
Lopinavir/Ritonavir	200 mg/50 mg par capsule, 2 capsules x 2 fois/jour	Oral	Pas plus que 10 jours
Ribavirin	500 mg x 2 à 3 fois/jour en combinaison avec IFN- α ou lopinavir/ritonavir	Perfusion intraveineuse	Pas plus que 10 jours
Chloroquine phosphate	500 mg (soit 300 mg chloroquine) 2 fois/jour	Oral	Pas plus que 10 jours
Arbidol	200 mg x 3 fois/jour	Oral	Pas plus que 10 jours

→ **Manuel de prévention et de traitement COVID-19, école de médecine de l'université de Zhejiang, compilé en fonction de l'expérience clinique (Handbook of COVID-19 prevention and treatment, Zhejiang university school of medicine, compiled according to clinical experience)**

Ce manuel détaille les enseignements et les meilleures pratiques du premier hôpital affilié à l'école de médecine de l'université du Zhejiang, pour le traitement des patients atteints de Covid-19.

D'après l'expérience de traitement de 49 patients:

- Au FAHZU (The First Affiliated Hospital at Zhejiang University School of Medicine), **le lopinavir/ritonavir (2 gélules, toutes les 12 heures) combiné à l'arbidol (200 mg toutes les 12 heures)** ont été appliquées comme **régime de base**.
- Si le régime de base n'est pas efficace, **le phosphate de chloroquine peut être utilisé pour les adultes entre 18 et 65 ans (poids \geq 50 kg : 500 mg 2 fois/jour ; poids \leq 50 kg: 500 mg 2 fois/jour pour les deux premiers jours puis 500 mg/jour pour les cinq jours suivants).**
- **Association contre indiquée avec les médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT (tels que la moxifloxacine, l'azithromycine, l'amiodarone, etc.)**
- **La durée du traitement au phosphate de chloroquine ne doit pas dépasser 7 jours.**
- La durée des autres régimes n'a pas été déterminée et se situe généralement autour de 2 semaines. Les médicaments antiviraux doivent être arrêtés si les résultats des tests d'acide nucléique des expectorations restent négatifs à plus de 3 reprises.

Populations particulières

Les aspects suivants doivent être pris en compte lors de l'administration des médicaments :

- 1) Les femmes enceintes :** lopinavir/ritonavir pourraient être utilisés. **Le favipiravir et le phosphate de chloroquine sont interdits.**
- 2) Patients souffrant d'insuffisance hépatique :** Les médicaments qui sont excrétés inchangés par les reins sont préférés, comme la pénicilline et les céphalosporines, etc.
- 3) Patients souffrant d'insuffisance rénale (y compris ceux qui sont sous hémodialyse) :** les médicaments qui sont métabolisés par le foie ou excrétés par les doubles canaux foie-rein sont préférés, comme le linézolide, la moxifloxacine, la ceftriaxone, etc.

2. Corée (Korea Biomedical Review 2020)

La COVID-19 Central Clinical Task Force, composé de cliniciens et d'experts traitant des patients à travers le pays, ont obtenu un consensus sur des principes de traitement de la COVID-19. Parmi eux, les suivants ont été retenus :

- **Traitements recommandés:** l'association lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg ou **la chloroquine à la dose de 500 mg par jour.**
- Comme la chloroquine n'est pas disponible en Corée, il est recommandé de recourir à **l'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg par jour.**
- Une association médicamenteuse n'était pas justifiée puisque les bénéfices escomptés ne sont pas supérieurs aux monothérapies et que le profil d'innocuité d'une telle combinaison n'est pas favorable (arythmies, interactions médicamenteuses).

3. Pologne

Le 13 mars 2020, l'office d'enregistrement des médicaments, des dispositifs médicaux et des produits biocides a modifié l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament Arechin comprimés 250 mg (**chloroquine phosphate**) par l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique: "Traitement de soutien des infections à bêta-coronavirus telles que SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2".

Selon le RCP du produit, **la posologie est généralement de 500 mg, soit 250 mg deux fois par jour, pendant 7 à 10 jours, n'excédant pas 10 jours. Dans les cas justifiés, 1000 mg est recommandée, soit 500 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours sans dépasser les 10 jours. La chloroquine en association avec le lopinavir et le ritonavir était utilisée chez les patients atteints de COVID-19 sévère à l'hôpital provincial spécialisé.**

4. Pays Bas (Le groupe de travail sur la politique en matière d'antibiotiques (SWAB))

Traiter les infections sévères nécessitant une hospitalisation et ventilation mécanique ou une admission aux soins intensifs (avec ou sans ventilation mécanique) par: **une dose chloroquine 600 mg (base), suivie d'une dose de 300 mg 12h plus tard, puis 300 mg 2 fois/jour de J2-5.**

5. France

→ Position du Ministère de la Santé : Allocution du Ministre de la Santé Français (23 mars 2020)

Suite à la saisine faite au Haut Conseil de la Santé Publique qui s'est prononcé spécifiquement sur la question de l'hydroxychloroquine, il recommande de ne pas l'utiliser en l'absence de recommandations à l'exception des formes graves, hospitalières sur décision collégiale et sous surveillance médicale stricte. Il exclut toute utilisation dans la population générale ou pour des formes non sévères, en absence de toutes données probantes à ce stade. Suite à cet avis, un arrêté qui encadrera l'utilisation de l'hydroxychloroquine hors AMM, qui sera accessible aux équipes médicales dans les conditions suscitées, sortira incessamment.

○ Haut Conseil de la santé publique (HCSP)- Synthèse de l'avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (23 mars 2020)

Le HCSP a été saisi par la Direction générale de la santé le 18 mars 2020. La DGS souhaite disposer de recommandations en urgence sur les aspects thérapeutiques de prise en charge des patients atteints de COVID-19. La saisine précise que le HCSP peut s'appuyer sur l'avis du 5 mars, en lien avec l'ANSM, et auditionner des cliniciens ayant pris en charge des patients dans les zones actuellement les plus touchées. Ces recommandations ont été élaborées en collégialité avec les sociétés savantes suivantes, et la mission COREB nationale : SRLF (Société de Réanimation de Langue française), SFMU (Société Française de la Médecine d'Urgence), SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation), GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques), SPILF (Société de Pathologie infectieuse de langue française) ayant élaboré à la demande de la DGS, la recommandation d'experts portant sur la « Prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2 », actualisée au 15 mars 2020.

Il n'existe actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie du COVID-19. En raison des très fortes réserves sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine liées au très faible niveau de preuve, tous les moyens nécessaires doivent être mobilisés pour la réalisation d'essai démonstratif. Dans l'attente, une analyse urgente des 30 à 50 premiers patients traités par hydroxychloroquine ou lopinavir/ritonavir dans la cohorte French COVID-19 selon un schéma standardisé constituera une étude exploratoire additionnelle, pour mieux encadrer l'utilisation de ces médicaments pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2.

La posologie maximale selon l'AMM est de 600 mg par jour pour un adulte. La posologie utilisée dans l'essai européen Discovery, chez des patients hospitalisés avec une surveillance de l'ECG et des concentrations plasmatiques est la suivante : dose de charge de 400 mg deux fois par jour à J1, puis dose quotidienne de 400 mg en 1 prise par jour pendant 9 jours.

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients recevant ce traitement pour COVID-19 et d'assurer un monitoring cardiaque.

Dans son communiqué le HCSP insiste sur les effets indésirables de l'hydroxychloroquine tel que stipulé dans le cadre son libellé d'AMM, il est rapporté que l'hydroxychloroquine peut provoquer des hypoglycémies sévères et entraîner des anomalies ou une irrégularité du rythme cardiaque pouvant engager le pronostic vital. Ces anomalies sont visibles à l'électrocardiogramme (ECG). Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements), des maux de tête, une vision floue, et des éruptions cutanées. Des effets indésirables ont été rapportés notamment lors de l'utilisation au long cours de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques (notamment des atteintes de la rétine ou des cardiomyopathies). Ce médicament comporte des contre-indications notamment en cas d'association à d'autres médicaments et des mises en garde et implique des mesures contraceptives qui sont détaillées dans le RCP et la notice. Il est souligné dans ces éléments qu'un surdosage peut entraîner des effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le HCSP a également commenté les résultats de l'étude de l'équipe de Marseille tel que suit : « *Ces résultats exploratoires doivent être considérés avec prudence en raison du faible effectif de l'étude, incluant en partie des patients asymptomatiques, de l'absence de bras témoin, du critère de jugement uniquement virologique (pas de données cliniques). Ils ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine ou de l'association hydroxychloroquine + azithromycine, mais demandent à être confirmés (ou infirmés). En effet, ils s'intègrent dans le corpus de données précliniques qui justifient la poursuite de la recherche clinique. Ces investigations doivent se faire dans un cadre éthique et scientifique approprié, conforme aux principes des Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI), comme recommandé à l'issue de l'analyse systématique de la littérature récemment publiée sur le sujet* »

→ Résumé de l'étude de l'équipe de Marseille (Gautret et al, 2020)

Une équipe de Marseille (Pr Raoult) a récemment utilisé l'hydroxychloroquine dans le cadre du traitement du COVID-19 (Gautier et al, 2020). 36 patients français testés positifs (avec un test PCR et âge ≥ 12 ans) et hospitalisés ont été inclus dans un protocole à bras unique de début mars au 16 mars, pour recevoir 600 mg d'hydroxychloroquine/j Le critère de jugement était la négativation de la PCR SARS-CoV-2 sur les prélèvements respiratoires. En fonction de leur état clinique, l'azithromycine a été ajoutée au traitement. Les patients non traités provenant d'un autre centre et les cas qui ont refusé le protocole ont été inclus dans le bras de contrôle (16). La présence et l'absence de virus à J-6 après l'inclusion ont été considérées comme le critère de jugement principal. 26 cas ont réellement reçu le traitement, parmi lesquels 6 ont été perdus de vue et 6 patients uniquement parmi les 20 patients restants ont reçu de l'azithromycine (500 mg le premier jour, puis 250 mg par jour, les quatre jours suivants) pour prévenir la surinfection bactérienne sous contrôle quotidien par ECG. Malgré la

petite taille de l'échantillon, les auteurs ont conclu que le traitement à l'hydroxychloroquine est associé de manière significative à la réduction/disparition de la charge virale chez les patients atteints de COVID-19 et que son effet est renforcé par l'azithromycine.

→ Rappel des recommandations d'experts des sociétés (SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF) du 10/03/20 portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV-2

Il n'existe à ce jour aucun consensus pour une large utilisation dans l'infection à SARS-CoV-2. La posologie n'est pas bien définie, **une posologie de 500 mg x 2 par jour pour la chloroquine ou de 200 mg x 3 par jour pour l'hydroxychloroquine pendant 10 jours** pourrait être proposée.

6. Italie

Type de patient	Présentation clinique	Traitement Symptomatique	Traitement antiviral
Patient asymptomatique		Surveillance	Aucun
Patient présentant des symptômes respiratoires légers	Fièvre (> 37,5°C), toux, syndrome grippal sans dyspnée	Traitement symptomatique	Aucun
<p>- Patient présentant des symptômes respiratoires légers mais âge >70 ans et/ou présente des comorbidités ou de risque de mortalité accrue-</p> <p>- Patient présentant des symptômes respiratoires modérés et/ou image de pneumonie à la radio de thorax</p>	Fièvre (>37,5°C), toux, dyspnée de léger à modéré	<p>Traitement symptomatique oxygénothérapie</p> <p>Si le patient a un score BCRSS ≥ 2 évaluer : dexaméthasone 20 mg/jour pendant 5 jours puis 10 mg/jour pendant 5 jours (sur indication intensive) et/ou tocilizumab</p>	<p>Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp 2 fois/jour + chloroquine 500 mg 2 fois/jour pendant 20 jours ou hydroxychloroquine 200 mg 2 fois/jour</p> <p>Traitement alternatif lopinavir/ritonavir : darunavir 800 mg 1 cp /jour + ritonavir 100 mg 1 cp /jour ou darunavir/cobicistat 800/150 mg /jour (durée du traitement 5 à 20 jours, à déterminer en fonction du développement clinique)</p>

Direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé

<p>-Patient présentant des symptômes sévères</p>	<p>SDRA ou insuffisance respiratoire grave, défaillance hémodynamique</p>	<p>Évaluation et transfert vers les soins intensifs. Patients atteints de SDRA : après 24 heures : dexaméthasone 20 mg/jour pendant 5 jours puis 10 mg/jour pour 5 jours et/ou tocilizumab</p>	<p>Remdesivir (si disponible) : dose de charge le premier jour de 200 mg/IV suivi d'une dose d'entretien de 100 mg/IV/jour du deuxième jour au 10^{ème} jour + chloroquine 500 mg 2 fois/jour pendant 20 jours ou hydroxychloroquine 200 mg 2 fois/jour Ou Lopinavir/ritonavir (voir ci-dessus) Chloroquine 500 mg 2 fois/jour pendant 20 jours ou Hydroxychloroquine 200 mg 2 fois/jour</p> <p>Régime alternatif à la lopinavir/ritonavir : darunavir +ritonavir ou darunavir/cobicistat (voir ci-dessus)</p>
---	---	--	---

7. Belgique : Consensus de cliniciens

(Source : INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM)

Catégorie clinique	Soins de soutien	Thérapie antivirale supplémentaire	Précautions
<p>Suspicion de COVID-19</p> <p>Symptômes légers à modérés (pas de dyspnée)</p> <p>Pas de groupe à risque ¹</p> <p>ex. Hospitalisation pour raisons sociales</p>	Traitement symptomatique	Non	Utilisez le paracétamol en première ligne (dose habituelle), et les AINS avec prudence (si vraiment nécessaire)
<p>Suspicion de COVID-19</p> <p>Symptômes légers à modérés (pas de dyspnée)</p> <p>Groupe à risque ¹</p> <p>Ou</p> <p>Suspicion de COVID-19 ET symptômes alarmants (dyspnée)</p>	<p><i>Discussion au cas par cas, si possible avec un spécialiste des maladies infectieuses, pour lancer une thérapie antivirale empirique, en fonction du délai potentiel d'obtention des résultats (la thérapie antivirale devrait être plus efficace si elle est lancée tôt dans l'évolution de la maladie).</i></p> <p><i>En cas de décision de traitement empirique, suivez les options de traitement décrites pour les "CAS CONFIRMÉS"</i></p>		

<p>COVID-19 Confirmé</p> <p>Maladie légère à modérée (pas de besoin d'O₂ / pas de preuve de pneumonie)</p> <p>Groupe à risque ⁱ</p>	<p>Traitement symptomatique</p>	<p>Envisager de commencer : l'hydroxychloroquine</p> <p>SI AUCUNE CONTRE-INDICATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 mg lors de la suspicion/diagnostic ; - 400 mg 12 h plus tard - Suivi de 200 mg X2/j jusqu'au 5^{ème} jour <p>NB : arrêt de l'hydroxychloroquine si suivi à domicile</p> <p>Si l' hydroxychloroquine n'est pas disponible, envisager la chloroquine base 600 mg (10mg/kg) au moment du diagnostic et 300mg (5 mg/kg) 12 h plus tard, suivie de 300 mg (5 mg/kg) X2/J jusqu'au jour 5 ou du phosphate de chloroquine 1000mg au moment du diagnostic et 500mg 12 h plus tard, suivie de 300mg X2/J jusqu'à J5</p>	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> ● QTc > 500 msec ● Interaction médicamenteuse ; voir (http://www.covid19-druginteractions.org) (Liverpool). <p>Le potentiel d'interaction de l'hydroxychloroquine est probablement le même que celui de la chloroquine.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● myasthénie, ● porphyrie, ● pathologie de la rétine, ● épilepsie <p>NB : la grossesse n'est pas une contre-indication en tant que telle (large expérience de sécurité avec la chloroquine) voir le rapport risques/bénéfices</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Effectuer un ECG quotidien si le QTc initial est de 450-500 msec, et la biochimie en fonction de la maladie sous-jacente
<p>COVID-19 Confirmé</p> <p>Maladie grave ≥ 1 de ce qui suit :</p> <p>Fréquence respiratoire ≥ 30/min (adultes) ;</p> <p>Fréquence respiratoire ≥ 40/min (enfants < 5)</p> <p>Saturation en oxygène du sang ≤ 93%</p> <p>Rapport PaO₂/FiO₂ < 300</p> <p>Champs pulmonaires infiltrés à plus de 50% en 24-48 heures</p>	<p>Soins de soutien optimaux à l'hôpital (ou à l'unité de soins intensifs)</p> <p>Prévoir oxygène</p> <p>Envisagez les antibiotiques ou les antifongiques en fonction de l'épidémiologie locale</p>	<p>Commencer l'hydroxychloroquine</p> <p>SI AUCUNE CONTRE-INDICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - 400 mg lors de la suspicion/diagnostic ; - 400 mg 12 h plus tard - Suivi de 200 mg X2/J jusqu'au 5^e jour <p>NB : arrêt de l'hydroxychloroquine si suivi à domicile</p> <p>Si l' hydroxychloroquine n'est pas disponible, envisager la chloroquine base 600 mg (10mg/kg) au moment du diagnostic et 300mg (5 mg/kg) 12 h plus tard, suivie de 300 mg (5 mg/kg) X2/J jusqu'au jour 5 ou du phosphate de chloroquine 1000 mg au moment du diagnostic et 500mg 12 h plus tard, suivie de 300mg X2/J jusqu'au jour 5</p>	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> ● QTc > 500 msec ● interaction médicamenteuse ; voir http://www.covid19-druginteractions.org (Liverpool). <p>Le potentiel d'interaction de l'hydroxychloroquine est probablement le même que celui de la chloroquine</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Myasthénie ● Porphyrie ● Pathologie de la rétine ● Épilepsie <p>NB : la grossesse n'est pas une contre-indication en tant que telle (grande expérience de sécurité avec la chloroquine) ; voir le rapport risques/bénéfices</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Effectuer quotidiennement la biochimie de base et l'ECG si l'intervalle QTc initial > 450 msec (+ autres examens indiqués)

		<p>Considérer le lopinavir/ritonavir 400/100 mg (= 2 comprimés de 200/50 mg) 2 fois/jour pendant 14 jours) comme second choix UNIQUEMENT si l'hydroxychloroquine/chloroquine est contre-indiquée et à condition qu'elle puisse être administrée dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes (vérifier également l'interaction médicamenteuse !); ou chez les enfants < 10 kg (après avis du SID)</p>	
<p>COVID-19 Confirmé</p> <p>Malade critique ≥ 1 de ce qui suit :</p> <p>Syndrome de détresse Respiratoire aiguë Sepsis Altération de la conscience Défaillance multiviscérale</p>	<p>Des soins de soutien optimaux dans les unités de soins intensifs.</p> <p>Ventilation mécanique Prévention et traitement spécifiques du SDRA Suivre les infections bactériennes et opportunistes secondaires (Aspergillus) Prévention de la fibrose pulmonaire subséquente NB: études en cours avec dexaméthasone, tocilizumab,.. dans ce groupe le plus critique</p>	<p>Remdesivir (usage compassionnel)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose de charge de 200 mg (IV, dans les 30 min) - 100 mg OD pendant 2 à 10 jours <p>Si le remdesivir n'est pas disponible : envisager l'utilisation de (hydroxy)chloroquine, broyée dans la sonde naso-gastrique, aux mêmes doses et sous la même surveillance que ci-dessus ; remplacer par du rémédévivir s'il devient disponible</p> <p>Toutefois, l'efficacité clinique de la (hydroxy)chloroquine n'étant pas démontrée, la prudence est de mise en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, et l'abstention dans de telles situations est préférable</p>	<p>En ce moment, la disponibilité du remdesivir est très limitée (long délai d'approvisionnement) et les critères très stricts publiés par Gilead</p> <p>Critères d'inclusion: USI + confirmation SARS-Cov-2 par PCR + ventilation mécanique</p> <p>Critères d'exclusion: - Preuve de l'existence du MOF - Besoin d'agents inotropes - clairance de la créatinine < 30 ml/min, dialyse ou hémofiltration - Transaminases > 5X ULN</p> <p>Cela signifie que la plupart (sinon tous) les patients de l'unité de soins intensifs ne seront pas éligibles. Les informations disponibles sur les interactions médicamenteuses sont encore limitées. L'évaluation des risques et des bénéfices doit être faite individuellement. Il est recommandé de surveiller étroitement la toxicité du remdesivir ou la diminution de l'efficacité du médicament concomitant. Vérifiez également l'interaction avec le remdesivir sur le site http://www.covid19-druginteractions.org (Liverpool)</p>

IV. Positions d'organismes à l'échelle internationale:

1. Québec (Canada) : Position de l'INESSS : Avis du 24/03/20

L'institut national d'excellence en santé et en services sociaux a sorti un avis intitulé le COVID-19 et chloroquine / hydroxychloroquine afin d'apporter des éléments de réponses rapides à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec.

Selon l'INESSS : *“Malgré certains résultats encourageants d'essais cliniques portant sur de petites cohortes de patients, les données disponibles n'appuient pas un usage généralisé de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine chez les patients souffrant de la COVID-19. • Dans l'état actuel des connaissances, l'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité de ces traitements ne soutient pas l'usage généralisé de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine chez les patients ayant un diagnostic de COVID-19. • Tous les efforts devraient être déployés pour intégrer dans des protocoles de recherche les patients ayant un diagnostic confirmé qui recevront ces médicaments. • En absence de protocoles de recherche, leur usage devrait être restreint à des patients dont la condition clinique exige une hospitalisation dans un centre désigné, en respectant des posologies et des critères de sélection prédéfinis dans le cadre d'un protocole. Le recours aux traitements dont les données d'efficacité comportent un niveau élevé d'incertitude devrait être conditionnel au recueil d'informations portant sur des indicateurs précis. Cela permettrait de documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec.”*

2. Center for Disease Control and Prevention (Etats-Unis) :

En raison d'une activité in vitro plus élevée contre le SRAS-CoV-2 et de sa plus grande disponibilité aux États-Unis par rapport à la chloroquine, l'hydroxychloroquine a été administrée à des patients atteints hospitalisés sur une base non contrôlée dans plusieurs pays, y compris aux États-Unis. Une petite étude a rapporté que l'hydroxychloroquine seule ou en combinaison avec l'azithromycine réduisait la détection de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans les échantillons des voies respiratoires supérieures par rapport à un groupe de contrôle non randomisé, mais n'a pas évalué le bénéfice clinique. **L'hydroxychloroquine et l'azithromycine sont associées à un allongement de l'intervalle QT, la prudence est recommandée lorsque ces médicaments sont envisagés chez des patients souffrant d'affections chroniques (par exemple insuffisance rénale, maladie hépatique) ou qui reçoivent des médicaments susceptibles d'interagir pour provoquer des arythmies.**

L'hydroxychloroquine fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour la prophylaxie pré-exposition ou post-exposition de l'infection par le SRAS-CoV-2 et le traitement des patients atteints de COVID-19 légère, modérée et sévère. Aux États-Unis, plusieurs essais cliniques de l'hydroxychloroquine pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2 sont prévus ou seront bientôt entamés.

Il n'existe actuellement aucune donnée provenant d'essais cliniques randomisés permettant de fournir des orientations cliniques sur l'utilisation, le dosage ou la durée de l'hydroxychloroquine pour la prophylaxie ou le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2.

Bien que le dosage et la durée optimale de l'hydroxychloroquine pour le traitement de la COVID-19 soient inconnus, **certains cliniciens américains ont signalé des dosages d'hydroxychloroquine anecdotiques différents, tels que :**

- **400 mg 2 fois/jour le premier jour, puis 1 seule fois/ fois tous les jours pendant 5 jours**
- **400 mg 2 fois/jour le premier jour, puis 200 mg 2 fois/jour pendant 4 jours**
- **600 mg 2 fois / jour le premier jour, puis 400 mg par jour du deuxième au cinquième jour**

3. European center for disease prevention and control (Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update_12 March 2020)

Selon ECDC, aucun antiviral ou autre produit pharmaceutique n'est actuellement recommandé pour le traitement des cas de COVID-19. Les preuves de l'efficacité potentielle de la chloroquine proviennent d'essais in vitro et d'études à bras unique non publiées en Chine. Le recrutement de patients en Europe dans des essais cliniques multinationaux pour assurer la collecte rapide de données et l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des options de traitement est une priorité immédiate dans les pays qui se trouvent dans les premières phases de l'épidémie.

L'ECDC encourage les autorités sanitaires à surveiller les modalités de traitement utilisées dans leur pays, et les médecins traitant les cas de COVID-19 à rejoindre le réseau clinique de l'OMS où de nouvelles options thérapeutiques et expériences sont échangées. (OMS-Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected).

Essai clinique européen Discovery

Un essai clinique européen “Discovery” destiné à évaluer quatre traitements expérimentaux contre le Covid-19 vient de démarrer. Coordonné par l'Inserm dans le cadre du consortium REACTing, cet essai prévoit d'inclure 3200 patients européens incluant la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Royaume uni, l'Allemagne et l'Espagne, et peut être d'autres pays dont au moins 800 en France hospitalisés pour une infection COVID-19 dans un service de médecine ou directement en réanimation.

L'essai Discovery démarre avec cinq modalités de traitement :

- soins standards
- soins standards plus remdesivir,
- soins standards plus lopinavir et ritonavir,
- soins standards plus lopinavir, ritonavir et interféron bêta
- **soins standards plus hydroxy-chloroquine**

L'attribution des modalités de traitement se fera de façon randomisée, mais patients et médecins sauront quel traitement est utilisé (essai ouvert). L'analyse de l'efficacité et de la sécurité du traitement sera évaluée 15 jours après l'inclusion de chaque patient.

4. L'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Selon l'interim guidance “Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected” publié sur le site de l'OMS le 13 Mars 2020, il n'y a pas de preuves actuelles permettant de recommander un traitement spécifique contre le COVID-19 pour les patients chez qui le COVID-19 est confirmé. De nombreux essais cliniques sont en cours pour tester divers antiviraux potentiels ; ils sont enregistrés sur des bases de données telles que Clinical trials.gov ou sur le registre chinois des essais cliniques chictr.org.cn.

L'utilisation des médicaments expérimentaux anti COVID-19 doit se faire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (ECR) et éthiquement approuvés. Si la réalisation d'un ECR n'est pas possible, l'utilisation des thérapies doit se faire dans le cadre de MEURI (Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework) ou utilisations surveillée en urgence d'interventions non enregistrées.

Essai clinique mondial de l'OMS SOLIDARITY

L'OMS a annoncé le 20 mars 2020 un vaste essai mondial, appelé SOLIDARITY. Il s'agit d'un effort sans précédent pour collecter rapidement des données scientifiques solides pendant la pandémie. L'étude, qui pourrait porter sur plusieurs milliers de patients dans des dizaines de pays, a été conçue pour être aussi simple que possible afin que même les hôpitaux submergés par une avalanche de patients atteints de COVID-19 puissent y participer. L'OMS se concentre sur les quatre traitements les plus prometteurs :

- **un composé antiviral expérimental, le remdesivir ;**
- **les médicaments antipaludéens chloroquine et hydroxychloroquine ;**
- **une combinaison de deux médicaments contre le VIH, le lopinavir et le ritonavir ;**
- **et cette même combinaison plus l'interféron bêta**, un messenger du système immunitaire qui peut aider à paralyser les virus.

Certaines données sur leur utilisation chez les patients traités par COVID-19 ont déjà été publiées. La combinaison VIH a échoué dans une petite étude en Chine mais l'OMS estime qu'un vaste essai avec une plus grande variété de patients est justifié.

1. RÉFÉRENCES

- Barnard DL, Day CW, Bailey K, et coll. Evaluation of Immunomodulators, Interferons and Known in Vitro SARS-CoV Inhibitors for Inhibition of SARS-Cov Replication in BALB/c Mice. *Antivir Chem Chemother*. 2006;17(5):275-84.
- Biot C, Daher W, Chavain N, et coll. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem*. 2006 May 4;49(9):2845-9.
- CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.htm>
- Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Consensus de cliniciens belges. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
- Chlorochina zarejestrowana w Polsce do leczenia COVID-19 [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.mp.pl/social/article/22953>
- Dan Zhou, Sheng-Ming Dai, Qiang Tong, COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, , dkaa114, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>
- ECDC. 2019 - Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>
- Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. In Press
- Gao J, TianZ, Yang X, et coll. Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine. Québec, Qc : INESSS; 2020. 10 p. [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine_final.pdf
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Handbook of COVID-19 prevention and treatment, Zhejiang university school of medicine, compiled according to clinical experience [Internet]. AlibabaCloud. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.alibabacloud.com/covid-19-global-medixchange>
- Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis relatif aux recommandations thérapeutiques da.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/avis-relatif-aux-recommandations-therapeutiques-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19/?wpdmdl=25647&refresh=5e7c865e72d901585219166>
- Korea Biomedical Review. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428> (page consultee le 23 mars 2020).
- Landscape analysis of therapeutics as 17 February 2020. Disponible à: https://www.who.int/blueprint/prioritydiseases/keyaction/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1 (consulté le 17 mars 2020)
- Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2) [Internet]. SWAB. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://swab.nl/nl/covid-19>
- Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. 2019;28
- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consenss on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia 2020; 12;43(3):185- 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164085>