

Hydroxychloroquine et COVID 19

Z. Sari¹, A. Tebaibia²

1 Médecin libéral, Ex. chef de service de médecine interne

2 Chef de service de Médecine interne, EPH El Biar. Prof à l'université d'Alger.

L'infection au corona virus SARS-COV-2 (la COVID 19) est apparue depuis bientôt un an en décembre 2019, elle continue de sévir sur le mode endémo-épidémique à l'échelle de la planète, source de morbi-mortalité avec des conséquences sanitaires, politiques, économiques et sociales désastreuses. Dès son apparition à Wuhan ⁽¹⁾ en Chine, cette maladie, perçue comme une situation d'urgence sanitaire devant son caractère éminemment contagieux et sa gravité liée au syndrome de détresse respiratoire aigu qu'elle peut engendrer, va induire un grand mouvement de recherche scientifique qui va susciter pour son traitement le repositionnement de molécules connues notamment la chloroquine (CQ) et son analogue l'hydroxychloroquine (HCQ). Le but de cet article est d'étudier la place de ces molécules dans le traitement de la COVID-19.

CHLOROQUINE - HYDROXYCHLOROQUINE ET VIRUS

La Chloroquine (CQ) est bien connue dans le traitement du paludisme depuis 1930 puis a été largement utilisée depuis les années 60 jusqu'à ce jour pour traiter les maladies inflammatoires et autoimmunes (Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus, Gougerot Sjögren, Sarcoidose) avec son analogue l'Hydroxychloroquine (HCQ) en pratique courante de médecine interne ⁽²⁾. La CQ et l'HCQ testée en laboratoire depuis de nombreuses années se sont avérées efficace sur de nombreuses souches virales sans montrer d'efficacité clinique in vivo dans de nombreuses maladies virales notamment HIV, HCV, coronavirus SRAS-COV-1, MERS et autres ⁽³⁻⁸⁾. En laboratoire, sur culture cellulaire, la sensibilité de SARS-COV-2 à différentes molécules notamment le remdesivir, la CQ et l'HCQ est mise en évidence avec efficacité plus grande de l'HCQ par rapport à la CQ ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Les mécanismes invoqués dans l'action anti virale de la CQ et de l'HCQ sont :

- la diminution de la production et de la taille des endosomes contenant les virus à l'intérieur des cellules humaines
- l'augmentation du pH à l'intérieur des endosomes qui va bloquer l'infection virale en diminuant sa reproduction
- l'inhibition de la spike protéine virale qui cible à la surface des cellules eucaryotes, à infecter, les récepteurs ACE 2, les acides sialiques.

La CQ et l'HCQ ont aussi une action immunomodulatrice en atténuant l'activation de la signalisation pro inflammatoire et la production de cytokines (Interleukine 1, Interféron type I, TNF α). Cette action peut être incriminée dans l'atténuation de la réaction inflammatoire secondaire à l'infection par SARS-COV-2 ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Plus tard, une étude expérimentale chez le primate et non plus sur des cultures cellulaires montre que l'HCQ n'a pas d'effet antiviral contre le SARS-COV-2 in vivo en traitement ou en prévention jetant le trouble sur l'efficacité antivirale de l'HCQ dans les organismes pluricellulaires ⁽¹⁵⁾.

CQ ET HCQ DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID 19

En février 2020, la démonstration de l'activité in vitro de la CQ contre le SARS-COV-2 confère un rationnel aux nombreux essais cliniques qui débutent en Chine dans le traitement de la COVID-19 par la CQ ⁽¹⁶⁾. Il est rapporté :

- Un contrôle de l'évolution de la maladie en améliorant l'imagerie pulmonaire et diminuant la durée de la maladie sans apporter des données détaillées prouvant les faits ⁽¹⁷⁾.
- Un raccourcissement significatif de la durée du portage viral avec résorption de la pneumonie ⁽¹⁸⁾

La CQ est déclarée médicament potentiel de la COVID 19 dans la 7ème édition des recommandations de la National Health and Care Commission of China ⁽¹⁹⁾ le 03 mars 2020 aux doses de

- 500 mg x 2 par jour pendant 7 jours pour un adulte entre 18 et 65 ans pesant plus de 50 kg
- 500 mg x 2/j/ J1-J2 puis 500mg / j/ J3 – J7 pour un adulte entre 18 et 65 ans pesant moins de 50 kg

Toutefois en considérant le pronostic généralement bon des formes modérées, il est recommandé la nécessité d'études de plus grande échelle pour évaluer les effets de l'HCQ dans le traitement de la COVID 19, déterminer les meilleurs critères d'évaluation et considérer la faisabilité des expérimentations



comme par exemple la taille des échantillons ⁽²⁰⁾, car le traitement antiviral sans en préciser la nature ne raccourcit pas le délai de négativation du portage viral dans les formes légères et modérées de la COVID-19 ⁽²¹⁾.

Partant de ces observations et de leur expérience en infectiologie notamment du traitement des infections à bactéries intracellulaires par l'HCQ, l'équipe du Pr Raoult envisage le traitement de la COVID-19 par la CQ ⁽²²⁾ et met au point dans ce but un protocole à base d'HCQ associée à l'azithromycine ^(13,23), ils observent une réduction rapide de la charge virale chez les patients traités ⁽²⁴⁾. C'est cette efficacité avec une bonne tolérance et une mortalité réduite, appuyée par leurs différentes études observationnelles ⁽²⁵⁻²⁷⁾, sur laquelle ils insistent d'une part pour traiter les patients, au mieux, à la phase virale diagnostiquée précocement par des tests fiables et disponibles avant d'en arriver aux stades avancés de la maladie à pronostic fâcheux et d'autre part pour réduire les contaminations et par là même alléger les mesures de confinement et de quarantaine.

Ces résultats prometteurs amènent au-devant de la scène l'HCQ comme potentiel traitement disponible, peu coûteux et efficace de la COVID 19 pouvant contribuer à coté de différentes mesures à la solution de ce problème épineux planétaire. Elle va être utilisée hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en milieu hospitalier dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de recommandations dans des protocoles nationaux de prise en charge de la COVID-19 comme en Algérie, d'essais thérapeutiques et d'études observationnelles.

L'efficacité de la prescription de la CQ et/ou de l'HCQ associée ou non à l'azithromycine dans la COVID-19 ne rejoint pas toujours celle des protagonistes des protocoles basés sur les amino-4-quinolones ⁽²⁸⁻³⁶⁾ concernant la mortalité hospitalière ^(28,29), le délai d'intubation ou de décès ⁽³⁰⁾, les transferts en réanimation ⁽³¹⁾, le risque d'aggravation respiratoire ⁽³²⁻³⁴⁾, la négativation virale ^(35,36), la toxicité cardiaque ⁽³⁷⁾.

Les métaanalyses et les revues systématiques n'élucident pas la problématique de l'utilisation et la généralisation de l'HCQ dans le traitement de la COVID 19 car la majorité d'entre elles ne concluent pas à l'efficacité et à l'innocuité de l'HCQ et recommandent la poursuite d'essais thérapeutiques, contrôlés, randomisés ⁽³⁸⁻⁴⁵⁾. En considérant le mode de recueil des données à partir du monde réel ou du big data, les méta analyses n'agrèent pas les conclusions précédentes ^(46,47) tout spécialement pour l'HCQ à faibles doses ⁽⁴⁷⁾.

Dans cette perspective de clore définitivement les débats sur l'HCQ de manière simple et rigoureuse, des essais thérapeutiques randomisés, multicentriques et en aveugle ont été entrepris : Discovery en Europe sous l'égide de l'INSERM en France, Solidarity dans le monde sous l'égide de l'OMS, Recovery en Grande Bretagne, Hycovid en France piloté par le CHU Angers. Les promoteurs de ces essais entreprennent une démarche proactive en concevant ces projets de façon pragmatique et adaptative pour analyser les effets des différentes options thérapeutiques pour les patients dans un temps limité. Le déroulement de ces essais est perturbé par des difficultés de recrutement de patients par crainte de la cardiotoxicité de l'HCQ pour les prescripteurs et les patients largement médiatisée dès que cette modalité thérapeutique commençait à être envisagée. Cette répulsion atteint son acmé avec l'épisode déplorable du « Lancet gate » qui conduit à interrompre les essais Discovery, Solidarity et Recovery après publication d'une étude à méthodologie douteuse et expéditive concluant au danger mortel de l'HCQ ⁽⁴⁸⁾. Cet article avec de fausses données ⁽⁴⁹⁾ est remis en cause par le comité éditorial du Lancet ⁽⁵⁰⁾ et la communauté scientifique ⁽⁵¹⁾ puis il est finalement

rétracté^(52,53) après avoir accentué confusion, doute et incertitude dans le climat d'angoisse collective et de stress dans lequel baignait les populations confinées tout en ébranlant des scientifiques en touchant la crédibilité de la prestigieuse revue scientifique réputée dont le rédacteur en chef Horton déclarait en 2015 : "une grande partie de la littérature scientifique, peut-être la moitié, peut tout simplement être fausse"⁽⁵⁴⁾. Même après reprise, l'essai clinique randomisé contrôlé Recovery (UK) annonce le 5 juin l'arrêt du recrutement dans le bras HCQ en raison de l'absence de bénéfice sur la mortalité à 28j⁽⁵⁵⁾, la durée d'hospitalisation et d'autres outcomes non précisés. Les essais cliniques randomisés contrôlés Solidarity (OMS) et Discovery (France) ont eux aussi annoncé l'arrêt du recrutement les 17 et 18 juin en l'absence d'efficacité d'HCQ⁽⁵⁶⁾. Il en est de même de l'essai randomisé « Hycovid » qui conclut à l'absence d'effet de l'HCQ⁽⁵⁷⁾.

Les arguments opposant les partisans et les détracteurs de la prescription de l'HCQ dans la COVID-19, recueillis à partir de leurs déclarations dans les médias embrasés par le sujet et les conclusions de leurs articles, sont résumés dans le tableau 1^(26,58). La discordance majeure porte d'une part sur les méthodes d'études de l'efficacité de l'HCQ et sa tolérance dans la COVID-19 entre le design observationnel, ouvert, sans groupe contrôle et le design randomisé, aveugle et leur portée dans ce cas de maladie infectieuse aiguë, épidémique, potentiellement mortelle complètement différent d'une infection à un stade de chronicité, et d'autre part sur les considérations éthiques qui en découlent par rapport à la situation d'urgence sanitaire mettant en danger la collectivité et le patient tout particulièrement dans l'utilisation du placebo entraînant une perte de chance de guérison⁽²⁶⁾. De nouvelles publications d'études observationnelles en Italie et en Belgique font état d'une réduction du risque de mortalité de 30% chez des patients hospitalisés pour COVID-19 traités par l'HCQ^(59,60) recommandant de ne pas décourager la prescription de l'HCQ en hospitalisation sous contrôle médical surtout à faibles doses^(47,60).

Par analogie au traitement préventif dans le paludisme, le recours au traitement prophylactique post exposition et à la chimio prophylaxie dans l'espoir de prévenir la COVID-19 est préconisé⁽⁶¹⁻⁶³⁾ notamment en Inde où une chimio prophylaxie à l'HCQ est préconisée empiriquement chez les soignants⁽⁶⁴⁾. Toutefois les publications retrouvées chez l'animal⁽¹⁵⁾ ou chez l'homme^(65,66) n'ont pas les résultats escomptés pour une adoption universelle de cette modalité de prescription. Par ailleurs, l'essai randomisé contrôlé PREP COVID auprès des soignants pour évaluer l'hydroxychloroquine en prévention du COVID lancé le 15 avril par l'Assistance publique des hôpitaux de Paris⁽⁶⁷⁾ semble avoir été abandonné et n'avoir rien prouvé car aucune publication de son évaluation n'apparaît dans les moteurs de recherche habituels à ce jour. Par ailleurs, il est établi que les patients atteints de lupus érythémateux disséminé sous HCQ au long cours ne sont pas totalement protégés contre COVID-19 et sa potentielle gravité⁽⁶⁸⁾. Ainsi, l'HCQ ne semble pas avoir de place dans le traitement préventif de l'infection COVID-19.

HYDROXYCHLOROQUINE - AUTORITÉS SANITAIRES EN ALGÉRIE ET DANS LE MONDE.

L'utilisation des amino-4-quinoléines dans le traitement de la COVID-19 diffère nettement dans chaque pays dans le monde en fonction des décisions des autorités sanitaires selon leurs orientations politiques, les recommandations de leurs experts et celles de l'OMS (Tableau 2)⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Dès la fin mars 2020, les autorités sanitaires en Algérie⁽⁷²⁾ introduisent dans les dispositifs de prise en charge de la COVID-19 en hospitalisation l'association HCQ (200 mg x 3 / j / 10j) associée à l'azithromycine (500 mgx2/j/5j) conformément aux recommandations des experts se basant sur l'état des connaissances⁽⁷³⁻⁷⁵⁾ avec les précautions d'usage surtout sur le plan métabolique et cardiaque préconisées dans les différentes instructions et par le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPVMV)⁽⁷⁶⁾ et en fixant les règles de dispensation de l'HCQ en ambulatoire pour les maladies chroniques inflammatoires⁽⁷⁷⁾. Début mai 2020, les autorités sanitaires algériennes déclarent dans les médias que l'Algérie est parmi les premiers pays à appliquer ce protocole thérapeutique sur près de 8000 cas atteints de COVID-19 et que les indicateurs d'utilisation du protocole contre la COVID-19 sont encourageants et très satisfaisants vu qu'il y a une baisse du nombre de décès⁽⁷⁸⁾. Début juin 2020, lors de l'épisode scandaleux du Lancet gate, le protocole thérapeutique à base d'HCQ n'est pas interrompu en Algérie et les autorités sanitaires restent confortées dans leur position devant l'efficacité du traitement en vigueur utilisé chez 18681 patients avec une efficacité à 98,2%, une satisfaction des prescripteurs et une bonne tolérance rapportée par le CNPVMV avec 41 effets mineurs et 9 cas d'anomalies cardiovasculaires résolus⁽⁷⁹⁾. Lors de la recrudescence de l'épidémie en Algérie en novembre 2020, ce protocole reste en vigueur en hospitalisation et en évaluation par les cliniciens responsables des unités COVID en milieu hospitalier, il n'en est pas fait usage en ambulatoire.

HYDROXYCHLOROQUINE - PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE

On ne peut pas ignorer les fondamentaux en pharmacologie et en thérapeutique médicale dans l'interprétation des résultats controversés de l'efficacité des amino-4-quinoléines dans le traitement de l'infection COVID-19. La disparité entre les expériences de laboratoire et cliniques peut être en partie due à la pharmacocinétique complexe des amino-4-quinoléines, ce qui rend difficile l'extrapolation des concentrations dans les milieux de culture aux doses chez l'homme⁽⁸⁰⁾. Les différences de résultats entre les individus peuvent être liées à leur distribution volumique importante et une longue demi-vie compatibles avec leur début d'action lent et leurs effets prolongés après arrêt du médicament variables selon les individus^(80,81). Ces médicaments interfèrent avec l'activité lysosomale et l'autophagie, interagissent avec la stabilité de la membrane et altèrent les voies de signalisation et l'activité transcriptionnelle, ce qui peut entraîner l'inhibition de la production de cytokines et la modulation de certaines molécules co-stimulantes⁽⁸¹⁾. Les relations dose-réponse inconnues de ces médicaments, le manque de définitions de la dose minimale nécessaire à l'efficacité clinique et des doses toxiques ainsi que d'éventuelles variations dépendant du contexte des concentrations sanguines de médicaments posent des défis à la pratique clinique⁽⁸¹⁾ et permettent d'expliquer en partie dans le traitement de la COVID-19 la disparité des résultats pour une efficacité constante de l'HCQ illustrée dans un autre contexte par la résistance du paludisme aux amino-4-quinoléines et les poussées inflammatoires des maladies inflammatoires chroniques sous HCQ^(81,82).

Tous ces modes d'action complexes combinés à leurs propriétés chimiques peuvent expliquer leur efficacité clinique et leurs effets secondaires tout particulièrement cardiaques de mieux en mieux précisés (allongement du QT avec risque de troubles du rythme – cardiomyopathie)⁽⁸³⁻⁸⁹⁾ à côté d'autres effets indésirables connus oculaires (rétinopathie), musculaires (myopathie) et même neuropsychiatriques d'ailleurs signalés en Espagne dans le traitement de la COVID-19. En cette période d'épidémie, des lésions cardiaques parfois mortelles sont observées en cas de COVID-19⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ rattachés tout aussi bien à la réponse inflammatoire systémique qu'à l'effet direct du virus sur les myocytes cardiaques⁽⁹³⁾. Par ailleurs, l'allongement du QT à l'ECG avec risque variable de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointe, fibrillation ventriculaire) graves et mortels sous traitement de la COVID-19 par les amino-4-quinoléines est signalé dans de nombreuses publications^(28,37,94-99) et apparaît dans les alertes des centres de pharmacovigilance^(76, 100-104) à qui ces cas de figures doivent être déclarés dans^(76,100). La toxicité cardiaque de l'HCQ et de la CQ est dose dépendante et des cas d'arythmies graves ont été rapportés lors de surdosage⁽³⁷⁾ mais aussi à dose thérapeutique. Les difficultés de distinguer avec précision l'atteinte cardiaque de la maladie et la cardiotoxicité médicamenteuse imposent une attention particulière à l'état cardiaque en cas de prescription d'hydroxychloroquine⁽¹⁰⁵⁾ en association ou non à l'azithromycine connue aussi pour allonger le QT^(88,104,106,107) d'autant plus qu'en général les situations critiques sont sujettes aux troubles du rythme cardiaque secondaires aux troubles électrolytiques ou aux médicaments^(95,108,109). C'est pour cela que leur usage est réservé, dans cette situation, au milieu hospitalier selon les recommandations des autorités sanitaires⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾ et sociétés savantes⁽¹¹⁰⁾ pour être entouré de précautions rigoureuses qui consistent à :

- Pratiquer un ECG systématique avant toute prescription afin d'éviter le traitement si des troubles de la conduction ou du rythme sont présents.
- Répertoire minutieusement les facteurs de risque d'allongement de QT et de torsades de pointe (Tableau 3)⁽¹⁰⁹⁾ et corriger ceux qui peuvent être modifiés (hypokaliémie+++ , hypocalcémie, hypomagnésémie – Association médicamenteuse allongeant QT)
- Contre indiquer ce traitement en cas de nécessité : Cardiopathie décompensée – Insuffisance rénale chronique – Sujet âgé
- L'application de ce traitement implique une surveillance clinique et surtout ECG faisant même appel à la télésurveillance pour un monitoring précis⁽¹⁰⁹⁾ pour détecter les troubles de la conduction et du rythme cardiaque et lors de l'hospitalisation pour prendre les mesures appropriées⁽¹⁰⁹⁾ dès l'allongement du QT avant les torsades de pointe et le risque de fibrillation ventriculaire. Durant la surveillance (ECG systématiquement 3-4h après administration de CQ ou HCQ et tous les 2-3 j et en cas de palpitations, précordialgies, dyspnée)^(73-76,111) :
- L'intervalle QT doit rester ≤ 480 ms en l'absence de surveillance continue de l'ECG.
- Si $480\text{ms} < \text{QT} < 500\text{ms}$, le patient doit être plus étroitement surveillé (d'autant plus si existe une bradycardie ou si des extrasystoles ventriculaires monomorphes surviennent régulièrement)
- Si le QT est $\geq 500\text{ms}$, cette valeur doit être confirmée par un nouvel ECG et idéalement, par l'avis d'un spécialiste.

- Le traitement doit être diminué ou arrêté en fonction de la décision du clinicien, et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG.
- Il est important de vérifier que la kaliémie ne soit pas < 3.5 mmol/l (idéalement elle doit être entre 4.0 et 4.4 mmol/L), et de prescrire, si nécessaire, une supplémentation K⁺, voire des épargnants potassiques (chlorhydrate d'amiloride).
- L'association avec les autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, outre le lopinavir ou l'azithromycine, expose le patient à un risque supplémentaire de torsades de pointes qui devra être pris en compte. La liste de ces traitements comporte notamment la plupart des autres macrolides mais aussi le citalopram et l'escitalopram, certains antipsychotiques (quétiapine, etc.), l'hydroxyzine, les diurétiques, etc.

L'HCQ peut être administrée à la femme enceinte. Elle nécessite une réduction de dose en cas d'insuffisance rénale chronique en fonction de la clearance à la créatinine^(69,76).

HCQ – COVID-19 – SOCIÉTÉ

La pandémie COVID-19 sévit à l'état endémo-épidémique depuis décembre 2019, n'épargnant aucun pays dans le monde ; elle continue, à ce jour en novembre 2020, à engendrer de par sa morbi-mortalité, sa gravité et sa contagiosité une tension très pénible sur tous les secteurs de vie et d'activités dans le monde entier y compris l'Algérie.

Les traitements antiviraux incluant l'hydroxychloroquine, le lopinavir-ritonavir et le remdesevir dans le traitement de la COVID-19 se sont révélés des sujets de controverse violente entre les spécialistes et les experts par la disparité de leurs résultats au point de leur faire perdre le sens de la mesure, du civisme et des règles d'éthique et de déontologie⁽¹¹²⁾ et de voir ce sujet investir les champs médiatique, juridique, politique pour exacerber le climat de tension, de doute, d'incertitude et d'angoisse créée par l'épidémie dans la société sans pour autant y trouver l'arbitrage de sagesse et d'efficacité ; ces événements posent toute la problématique des interactions entre les sciences et le politique⁽¹¹³⁾ compliquées par les médias qui nécessitent une attention particulière et une réflexion approfondie car le brouillage entre la communication politique et ce qui relève d'une expertise scientifique ne peut que rendre l'ensemble des mesures préconisées incompréhensibles et inapplicables par les citoyens⁽¹¹⁴⁾.

Ces médicaments n'ont pas fait preuve absolue d'une efficacité totale et d'une innocuité parfaite dans les études contrôlées, ils ne sont plus recommandés entre autre par l'OMS dans le traitement de la COVID-19^(56,115). On peut retenir que les données sur le traitement de la COVID-19 par l'hydroxychloroquine permettent un aperçu sur les mécanismes antiviraux et immunomodulateurs pour justifier la poursuite de recherche d'inhibiteurs plus puissants et ou sélectifs^(81,116) à visée antivirale et immunomodulatrice. Aucune stratégie percutante n'est apparue pour mettre un terme à cette pandémie, toutes les voix clament l'intérêt fondamental de la prévention pour rompre la chaîne de transmission virale avec les mesures barrières et la distanciation sociale allant même à de nouvelles décisions très controversées de confinement partiel ou total et attendent ardemment les résultats de la stratégie mondiale de vaccination prônée notamment par l'OMS dont l'efficacité est vivement espérée.

CONCLUSION

Pour conclure le repositionnement de l'HCQ ne lui a pas permis de s'imposer universellement dans le traitement préventif ou curatif de la COVID-19, par contre il permet de se rendre compte que les fondamentaux en médecine et en santé publique ont tendance à être abandonnés, et qu'il y a une véritable crise mondiale dans les milieux scientifiques dans laquelle s'engouffrent les instances politiques gouvernementales, juridiques et médiatiques sans parvenir à un arbitrage tranchant en toute transparence, sérénité et sagesse par insuffisance de connaissance scientifique validée. L'industrie modèle le monde contemporain et génère conflits d'intérêts et délits d'initiés dans la perspective du profit pour des gains d'individus, de groupes, de multinationales sur lesquels pèse lourdement une concurrence acharnée et impitoyable. Cette crise révèle l'état d'immoralité et de désordre dans lequel sombre le monde dit moderne malgré les nombreuses avancées technologiques et scientifiques qui devraient sauver des vies humaines et générer du bien-être sur la planète terre malmenée et déchirée par cette pandémie, à tel point que le secrétaire général des nations unies M. A. Guterres, dans ses vaines tentatives de réclamer la solidarité et la coopération pour répondre à la crise déclenchée par la COVID-19 et reconstruire le monde en mieux⁽¹¹⁷⁾, a déclaré lors du sommet du G20 du 23 novembre 2020 que le vaccin anti COVID-19, dans lequel se fondent tous les espoirs d'arriver à bout de cette pandémie, doit être un bien public mondial⁽¹¹⁷⁾.

Tableau 1 : Arguments entre PRO et Contre prescription HCQ dans la COVID-19 (26,58).

	PRO	Contre
Médicament HCQ	Connu – Repositionné	n'est pas un antiviral authentique
Méthodologie d'études	Observationnelle avec groupe contrôle – Etude ouverte	Pas de randomisation en double aveugle - recrutement sans témoins et effectif suffisant
Ethique	Situation urgence sanitaire - protéger santé patient et proposer traitement en vue d'enrayer la contagiosité et la gravité. La randomisation avec placebo n'est pas éthique en période d'épidémie.	Définir méthodologie développant l'essai randomisé en aveugle prospectif avec groupe contrôle
Maladie nouvelle	Maladie en cours de connaissance sur le plan virologique et physiopathologique. A partir des premières observations des études observationnelles sont développées, puis des interventions adaptées.	Méthodes valables à tous les stades de la connaissance. La situation d'urgence pandémique ne transforme pas les méthodes et les données erronées en résultats crédibles. Nécessité d'une recherche clinique suffisamment puissante, comparative et robuste pour décision optimale fondée sur des preuves
Epidémie – Urgence sanitaire – CAT	- Tester tôt maximum de personne - diagnostic biologique précis à un stade précoce maladie pour une certitude absolue - traiter selon les principes de précautions au stade d'infection aigue avant les complications potentiellement mortelles sans attendre hospitalisation et la forme grave. Cette situation est différente d'une infection chronique où l'on a tout le temps d'instaurer des Essais Thérapeutiques Randomisés.	Abstention thérapeutique jusqu'à apparition symptômes respiratoires et l'hospitalisation.
Effets secondaires	Habituellement bien toléré dans le paludisme et MAI	Cardio toxicité ++++
Efficacité	Antivirale prédominante au début de l'infection et immuno modulatrice pour la réaction inflammatoire.	Non démontrée car utilisation et autorisation dans les formes avancées et sévères en hospitalisation d'où l'inefficacité et le danger cardio-vasculaire.
Indications	A la phase de début sans attendre les complications graves immédiates à traiter et prévenir est différente de l'infection chronique	Hospitalisé – Forme grave

Tableau 2 : Recommandations nationales et prises de position ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

Suisse
Swissmedic a attiré l'attention sur les risques d'effet indésirables graves, notamment d'arythmies cardiaques pouvant être fatales sous hydroxychloroquine et chloroquine (communiqué du 29 avril). Ils rappellent par ailleurs les risques d'atteinte hépatique, rénale, neurologique et d'hypoglycémie.
France
ANSM* (14 mai 2020) : Surveillance renforcée des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19.
ANSM* (26 mai 2020) «souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients » et annonce par mesure de précaution, la suspension des inclusions de patients infectés par le SARS-CoV-2 dans les 16 essais cliniques autorisés en France pour évaluer l'hydroxychloroquine.
HCSP** (26 mai 2020) « Le HCSP a ré examiné le positionnement de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge du Covid19. Le groupe de travail multidisciplinaire a analysé les recommandations internationales relatives à la prescription de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19, les publications sur le sujet, dont l'article du Lancet, les rapports des centres régionaux de pharmacovigilance rapportant des effets secondaires potentiellement graves, en particulier cardiovasculaires, en lien avec l'utilisation de ce médicament. Le groupe de travail a conclu de manière collégiale à l'absence d'étude clinique suffisamment robuste démontrant l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19 quelle que soit la gravité de l'infection. Le HCSP recommande : - De ne pas utiliser l'hydroxychloroquine (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement du Covid-19 - D'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans les essais thérapeutiques - De renforcer la régulation nationale et internationale des différents essais évaluant l'hydroxychloroquine dans le Covid-19.»
Le gouvernement (26 mai 2020) abroge le décret permettant la délivrance de l'HCQ par les pharmaciens dans l'indication de COVID-19.
ANSM* (23 octobre 2020) rejette la demande de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de l'HCQ dans la prise en charge de la COVID-19 formulée par l'Institut Hospitalo-Universitaire de Marseille (Pr Raoult D) ⁽⁷⁰⁾ .
USA
Autorisation de la FDA*** d'utiliser en urgence la chloroquine et l'hydroxychloroquine pour certains patients hospitalisés lorsqu'un essai clinique n'est pas disponible ou réalisable. (28 mars)
Mise à jour le 24 avril avec une mise en garde contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine pour le COVID-19 en dehors du cadre hospitalier ou d'un essai clinique en raison du risque de troubles du rythme cardiaque
NIH**** (12 mai 2020) : - Il n'y a pas suffisamment de données cliniques pour des recommandations en faveur ou en défaveur de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19 - The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (le Panel) est contre l'utilisation de fortes doses (600mg x 2 /j) dans le traitement de la COVID-19 - Le panel ne recommande pas l'association HCQ – Azithromycine pour le traitement de la COVID-19 en dehors du contexte d'essais cliniques.
Canada
(25 avril) Mise en garde du gouvernement canadien
Europe
EMA***** (23 avril) rappel des risques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine
Australie
(6 mai) L'hydroxychloroquine n'est plus recommandée que dans le contexte d'un essai clinique randomisé
Pays autorisant HCQ ou CQ dans le traitement COVID-19
Chine – Turquie – Tunisie – Maroc – Sénégal – Inde – Brésil
OMS
- 27 janvier 2020 L'examen des preuves disponibles pour prioriser un traitement prometteur pour une évaluation plus approfondie amène le panel des experts à recommander les antiviraux Remdesivir et Lopinavir/ritonavir pour des essais cliniques randomisés. Les preuves, à l'époque ne sont pas suffisantes pour étayer une enquête plus approfondie sur la chloroquine. - 13 mars 2020 Consultation informelle sur le rôle potentiel de la chloroquine dans la prise en charge clinique de l'infection COVID-19 comme agent prophylactique et curatif devant l'attention particulière qu'elle reçoit dans certains pays notamment en Chine où 13 essais cliniques évaluant l'efficacité de la CQ étaient en cours ⁽⁷¹⁾ . - Décider d'un protocole d'essai clinique mondial notamment de la dose de CQ à utiliser - Envisager prophylaxie post exposition et prophylaxie à long terme - Intégrer les études en Chine sur la CQ en cours - 16 mai 2020 Aucun traitement pour le COVID-19 n'est approuvé pour le moment - 20 mai 2020 L'OMS considère qu'il revient aux autorités sanitaires de chaque pays d'apprécier le bien-fondé de l'utilité de l'HCQ dans le traitement de la COVID-19 et d'en décider l'utilisation qu'elle recommande dans le cadre d'essais thérapeutiques notamment son essai Solidarity. Cet essai s'inscrit dans un travail de collaboration et de volonté de travailler dans le but de savoir quel est le traitement efficace en toute sécurité pour le patient. - 24 mai 2020 Le comité directeur de l'essai "Solidarity" suspend la partie hydroxychloroquine le temps que la question de la sécurité soit examinée. Les autres essais cliniques se poursuivent. Cette décision de l'OMS fait suite à la publication d'une étude vendredi 22 mai dans la revue médicale The Lancet jugeant inefficace, voire néfaste, le recours à la chloroquine ou à ses dérivés, comme l'hydroxychloroquine, dans le traitement des patients atteints de la Covid-19 qui va finalement être rétractée et permettre la reprise de l'investigation - 17 juin 2020 Annonce de l'arrêt du recrutement dans la partie HCQ de l'essai Solidarity en l'absence d'efficacité d'HCQ ⁽⁵⁶⁾

*ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
** HCSP= Haut Conseil de la Santé Publique - ***FDA= Food and Drug Administration
****NIH = National Institutes of Health ***** EMA=Agence Européenne du Médicament

Tableau 3 : Facteurs de risque de syndrome du QT long et de Torsades de Pointes induits par les médicaments d'après Giudicessi JR et al. (109)

Facteurs de risque de syndrome du QT long et de Torsades de Pointes induits par les médicaments (109).
Modifiables - Troubles électrolytiques : Hypocalcémie (Ca <4.65 mg/dL) – Hypokaliémie (K <3.4 mmol/L) – Hypomagnésémie (Mg <1.7 mg/dL) - Association médicament prolongeant le QT : se référer au site www.crediblemeds.com
Non Modifiables - Age > 65 ans – Sexe : féminin - Antécédents familiaux de syndrome de QT long ou de mort subite inexpliquée par un diagnostic clinique ou génétique - Pathologie sous-jacente : Cardio-vasculaire : Syndrome coronarien aigu – Syncope dans les 24 h précédentes – Arrêt cardiaque dans les 24 h précédentes - Insuffisance cardiaque (FR < 40% ; non compensée) – Syndrome QT long congénital ou une autre susceptibilité génétique – Rein : Insuffisance rénale chronique Neurologique : Accident vasculaire cérébral – Hémorragie sous arachnoïdienne – traumatisme crânien dans les 7 jours précédents - Convulsion dans les 24 h précédentes Métabolique : Diabète sucré (type 1 ou 2) – Hypoglycémie (documentée et en l'absence de diabète) Autres : Anorexie mentale – Dénutrition – Phéochromocytome

REFERENCES

1. WHO. 2020. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation reports. World Health Organization. <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situationreports/>

2. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015 Oct 1;23(5):231-69.

3. 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;3:722–7.

4. Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol* 2001;20:137–40.

5. 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;45:195–203.

6. Ooi EE, Chew JS, Loh JP, Chua RC. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virology* 2006;339.

7. 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;11:677–83.

8. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infection in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297–308. [11]

9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020 Mar;30(3):269-71.

10. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Dis*. 2020;18:16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0

11. Xueting Yao 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 -71(15) : 732-739

12. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Mar 20.

13. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>

14. Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of actions of Chloroquine/ Hydroxychloroquine: Repurposing against SAR-COV-2 (COVID 19) pandemic *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106028>

15. Maisonnasse P. et al. Hydroxychloroquine use against SARS-COV-2 infection in non-human primates *Nature* 2020, 585 : 584-587

16. Duan Y, H-Liang Z, Zhou C. Advance of promising targets and agents against 2019-nCoV in China *Drug Discovery Today* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.02.011>

17. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

18. Chen Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.

19. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020)

20. Chen J. et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19 *J Zhejiang Univ (Med Sci)*,2019,49(2): 215-219

21. Shen Y, Zhengb F, Sunb D, Yun Lingc Y, Chen J et al. Epidemiology and clinical course of COVID-19 in Shanghai, China *Emerging Microbes & Infections* 2020, VOL. 9 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1787103>

22. Colson P, Rolain JM, Didier Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 *International Journal of Antimicrobial Agents* 55(2020) 105923

23. Andreani J, Le BM, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020 Apr 25;145:104228

24. Gautret P. 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* 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

25. Gautret P. 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. *Travel Med Infect Dis* 2020 Apr 11;101663

26. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin : a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101738

27. Lagier JC et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis *Travel Med Infect Dis* 2020;36:101791

28. Rosenberg ES et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630*

29. Magagnoli J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid19. *Clinical Advances* <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>

30. Geleris J et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

31. Mahevas M. 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 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>

32. Barbosa et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi Randomized Comparative Study 1589740749-NEJM_Clinical-Outcomes-of-Hydroxychloroquine-in-patients-with-COVID19-pdf

33. Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19 *NEJM*. July 23, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2019014

34. Skipper CP. et al. Hydroxychloroquine in Non hospitalized Adults With Early COVID-19 A Randomized Trial *Ann Intern Med*. 2020 doi:10.7326/M20-4207

35. Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>

36. Mallat J et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: a retrospective study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082180v1.full.pdf>

37. Silva Borba MG et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. A randomized clinical trial. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>

38. Chowdhury S, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19 *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE* 2020 • www.aemj.org

39. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease 19 (COVID 19) *Clinical Drug Investigation* <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00927-1>

40. Hernandez AV. et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review

Ann. Inter Med 2020 <https://doi.org/10.7326/M20-2496>

41. Ren L. et al. Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles – A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088872>.
42. Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.016>
43. Sarma P et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxy-chloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;1–10.
44. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 589e596
45. Cortegiani A. et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *Journal of Critical Care* 2020 : 59, 176–190
46. Million M, Gautret P, Colson P, Rousset Y, Dubourg G, Chabriere E, Honore S, Rolain J-M, Fenollar F, Fournier P-E, Lagier J-C, Parola P, Brouqui P, Raoult D, Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world, *New Microbes and New Infections*, <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709>.
47. Di Castelnuovo A. et al. Low dose hydroxychloroquine is associated with lower mortality in COVID-19: a meta-analysis of 26 studies and 44,521 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.01.20223958>;
48. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; published online May 22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
49. Davey M. Questions raised over hydroxychloroquine study which caused WHO to halt trials for Covid-19. <https://www.theguardian.com/science/2020/may/28/questions-raised-over-hydroxychloroquine-study-which-caused-who-to-halt-trials-for-covid-19?fbclid=...>
50. The Lancet Editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet Published Online June 3, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31290-3)
51. Eberlin M. et collectif scientifique – Brésil <https://conexaopolitica.com.br/ultimas/brazilian-scientists-and-academics-write-an-open-letter-on-science-of-the-coronavirus-pandemic/>
52. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Department of Error : Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; published online May 22. The Lancet Published Online May 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31249-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31249-6)
53. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet Published Online June 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
54. Horton R. Offline: What is medicine's 5 sigma? The Lancet April 11, 2015 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)6069](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)6069)
55. The RECOVERY Collaborative Group* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEJM*. October 8, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
56. World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. July 4, 2020 <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.
57. Dubée V et al. A placebo –controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214940>
58. Vinetz JM Lack of efficacy of hydroxychloroquine in covid-19 Studies in mild-to-moderate cases as well as severe disease leave us still searching for a magic pill. *BMJ* 2020;369:m2018 doi: 10.1136/bmj.m2018 (Editorial)
59. The COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *European Journal of Internal Medicine* 000 (2020) - <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019>
60. Catteau L et al. - Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *International Journal of Antimicrobial Agents* 56 (2020) 106144 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106144>
61. Lee SH, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *Int J Antimicrob Agents* 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105988
62. Chatterjee P. et al. Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res*, DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_2234_20
63. Shah S et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxy-chloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020;00:1–7
64. National Task Force for COVID-19 in India. 25 May 2020. Recommendation for empiric use of hydroxychloroquine for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection; 2020. <https://www.mohfw.gov.in>
65. Boulware DR et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *New England journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638?query=featured_home
66. Abella BS. et al. Septembre 2020 Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Doi :10.1001/jamainternmed.2020.6319
67. Assistance Publique Hôpitaux de Paris – 14 avril 2020. PREP COVID testant prévention infection COVID chez les soignants par l'hydroxychloroquine et par l'azithromycine. <https://www.aphp.fr/contenu/demarrage-mardi-14-avril-de-essai-randomise-contrôle-versus-placebo-prep-covid-de-lap-ap>
68. König MF et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1386-1388
69. Samer C. et le groupe Guidelines COVID – Hôpitaux Universitaires Genève. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique
70. ANSM. L'ANSM publie sa décision sur la demande d'une RTU l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie COVID-19. Point d'information 23/10/2020 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communiqués/Points-Presses/L-ANSM-publie-sa-decision-sur-la-demande-d-une-RTU-l-hydroxy-chloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-COVID-19-Point-d-information>
71. World Health Organization. Informal consultation on the potential role of CHLOROQUINE in the clinical management of COVID-19 infection. <https://www.who.int/publications/i/item/informal-consultation-on-the-potential-role-of-chloroquine-in-the-clinical-management-of-covid-19-infection>
72. Traitement du coronavirus: M. Benbouzid défend le choix de l'Algérie d'adopter la chloroquine. <http://www.aps.dz/santé-science-technologie/103445-traitement-du-coronavirus-m-benbouzid-defend-le-choix-de-l-algerie-d-adopter-la-chloroquine>
73. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme hospitalière. Note N°12 / DGSSRH du 23 mars 2020 relative à la mise en place du dispositif de prise en charge d'un patient COVID-19
74. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme hospitalière. Note N°06 / DGSSRH additive du 06 avril 2020 relative au traitement spécifique des cas de COVID-19
75. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme hospitalière. Note N°06 / DGSSRH du 16 avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique du COVID-19
76. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance. Bulletin de Pharmacovigilance Spécial COVID-19 – Mai 2020
77. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale de la Pharmacie et des Equipements de Santé. Note N°147 relative à la dispensation de l'hydroxychloroquine cp 200 mg aux patients chroniques au niveau des officines privées
78. Benbouzid : les indicateurs d'utilisation de la Chloroquine contre le COVID-19 très satisfaisants. <http://www.aps.dz/santé-science-technologie/104770-covid-19-les-indicateurs-d-utilisation-du-protocole-therapeutique-a-base-de-chloroquine-tres-satisfaisants>
79. Les essais sur l'Hydroxychloroquine repris : l'Algérie confortée dans sa position. <http://www.aps.dz/santé-science-technologie/105779-les-essais-cliniques-sur-l-hydroxy-chloroquine-repris-l-algerie-confortee-dans-sa-position>
80. Ferner RE. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ* 2020;369:m1432 doi: 10.1136/bmj.m1432 (Published 8 April 2020) - Editorial
81. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine : implications for rheumatology. *Nature Reviews | Rheumatology* <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
82. Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan;13(1):35-41. DOI:10.1080/1744666X.2016.1212659
83. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173-175. doi:10.1080/15563650500514558
84. Morgan ND, Patel SV and Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine associated QT interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;19:286-288.
85. Negoescu A et al. Long QT and Hydroxychloroquine; A Poorly Recognised Problem In Rheumatology Patients. ABSTRACT NUMBER: 2045 - 2013 ACR/ARHP Annual Meeting
86. O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life threatening severe QTc prolongation in patient with systemic lupus erythematosus due to hydroxychloroquine. *Case Rep Cardiol*. 2016;2016: 4626279. doi:10.1155/2016/4626279
87. World Health Organization. The cardiotoxicity of antimalarials: World Health Organization Malaria Policy Advisory Committee Meeting. Published March 22, 2017. <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>
88. Mason JW. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1272–1274
89. Chatre C et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 2018 - <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4>
90. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(7):811-817

91. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;Mar 25:[Epub ahead of print].
92. Zheng YY et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 may;17(5):259260. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016
93. Bhatla A et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17(5):259260. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016
94. Bessière et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiology* Published online May 1, 2020
95. Mercurio NJ et al Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
96. Bonow RO , Hernandez AF , Turakhia M Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. *JAMA Cardiology* Published online May 1, 2020 – Editorial
97. Chorin E. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.
98. Sarayani A et al. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.016>
99. Jankelson J et al : QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*, 2020 ; publication en ligne le 11 Mai. doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008
100. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France), le 08 avril 2020
Surveillance renforcée des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information>
101. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France), le 14 mai 2020 Surveillance renforcée des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 (actualisé le 14/05/2020). <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-utiliseschez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-dinformation-actualise-le-14-05-2020>
102. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France)
Suivi des Effets Indésirables des Médicaments Utilisés dans la Prise en Charge du COVID-19 Chiffres clés – en date du 20/05/2020 20200520_FICHE_COVID_sui-vi_EL_20052020.pdf
103. US Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems, close supervision is strongly recommended: safety announcement. Published April 24, 2020. <https://www.fda.gov/media/137250/download>
104. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database, *Circulation*, publication en ligne du 22 mai 2020, 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238
105. Oren O et al. Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications Understanding Safety Discrepancies to Improve Interpretation and Design of Clinical Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008688. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008688
106. Huang BH, Wu CH, Hsia CP and Yin Chen C. Azithromycin induced torsade de pointes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30:1579-1582.
107. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-1890. doi: 10.1056/NEJMoa1003833
108. Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT interval prolongation in the intensive care unit. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(4): 210-222. doi:10.2174/1574884713666180223123947
109. Giudicessi JR et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19) *Mayo Clin Proc*. n XXX 2020;nn(n):1-9 n <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
110. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047-1060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704
111. Medscape 31 mars 2020 Plaquenil : rappels sur sa cardiotoxicité cardiaque et la surveillance à mettre en place.
112. Ektorpe E. Death threats after a trial on chloroquine for COVID-19 *www.thelancet.com/infection* Vol 20 June 2020 p. 662
113. Weber M. (1919) Le savant et le politique
114. OBSERVATOIRE COVID-19, ETHIQUE ET SOCIÉTÉ Communication et médiation en temps de crise p. 30 Première synthèse des travaux de l'Observatoire <https://www.espace-ethique.org/ressources/groupe-de-travail/covid-19-communication-mediation-en-temps-de-crise>
115. Hsu J. Covid-19: What now for remdesivir ? *BMJ* 2020;371:m4457
116. YU et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci*. 2020 (Published : May 15) – 63,1515-1521
117. Sommet du G20 : le chef de l'ONU réclame solidarité et coopération pour répondre à la COVID-19. *ONU info* 20 novembre 2020. <https://news.un.org/fr/story/2020/11/1082882>