

Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique

A retenir

- Si des données *in vitro* parlent pour une efficacité antivirale de la chloroquine (CQ) et de l'hydroxychloroquine (HCQ) contre le SARS-CoV-2, ces modèles ne traduisent pas toujours une efficacité clinique. De récentes données animales chez le primate parlent ainsi contre une activité antivirale de l'HCQ (seule ou en association avec l'azithromycine) contre le SARS-CoV-2 en traitement ou prévention (Maisonnasse P et al).
- Les récents essais cliniques publiés dans des journaux médico-scientifiques n'ont pas mis en évidence d'efficacité de l'HCQ (avec ou sans azithromycine) respectivement sur la mortalité hospitalière (Rosenberg ES et al JAMA, Magagnoli et al), le temps jusqu'à l'intubation ou décès (Geleris J et al NEJM), les transferts en réanimation ou décès toute cause (Mahevas M et al BMJ), et la négativisation virale (Tang et al BMJ).
- L'essai clinique randomisée contrôlée Recovery (UK) a annoncé le 5 juin l'arrêt du recrutement dans le bras HCQ en raison de l'absence de bénéfice sur la mortalité à 28j, 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.
- Les quelques études parlant pour une efficacité de l'HCQ sont méthodologiquement critiquables notamment en raison de l'absence de groupe contrôle et/ou de biais méthodologiques sérieux (4 études IHU Marseille) ou non publiées (Chen Z et al, Bo Y et al). D'autres études non publiées ont montré une inefficacité de l'HCQ (Molina et al, Chen J et al, Mallat et al) voire une augmentation du risque de détérioration respiratoire (Barbosa J et al).
- En prophylaxie post-exposition dans les 4 jours suivant l'exposition, une étude randomisée contrôlée en double aveugle (Boulware D et al, NEJM) parle pour l'absence d'efficacité de l'HCQ à prévenir l'apparition d'une maladie COVID-19 (à 14 jours post exposition).
- Des signaux de toxicité cardiaque sous HCQ/CQ ont été rapportés aux centres français et québécois de pharmacovigilance et mise en avant dans deux récentes études publiées dans JAMA Cardiology (Mercurio et al, Bessière et al) confirmant les risques de prolongation de l'intervalle QT. Un effet dose-dépendant des effets indésirables est attendu. Des troubles neuropsychiatriques ont également été signalés.
- **Conclusion** : **La preuve de l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine dans le traitement et la prévention de la maladie COVID-19 n'a pas été établie. Les grands essais randomisés contrôlés (Recovery, Solidarity, Discovery) ont dorénavant tous arrêté le recrutement en l'absence de bénéfice thérapeutique (données pas encore publiées). L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été associées seules ou en association à l'azithromycine à une augmentation des effets indésirables notamment cardiaques. La prescription d'hydroxychloroquine doit désormais être exclusivement réservée au cadre strict d'un essai clinique, avec un monitoring cardiaque par ECG et en vérifiant l'absence de co-médications allongeant l'intervalle QT (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques) avant toute prescription (site www.crediblemeds.org).**

1) Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : données de la littérature

Rappel pharmacocinétique et sécurité d'emploi de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont deux antimalariques de la classe des amino-4-quinoléines. Elles ont un grand volume de distribution et sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Leur métabolisme est hépatique et leur élimination principalement rénale. La demi-vie de la chloroquine est de 6 à 60 jours (moy 20 j), et la demi-vie de son métabolite actif est de 59 à 67 jours. Celle de l'hydroxychloroquine est d'environ 30 jours. Ces molécules s'accumulent donc dans les tissus et peuvent être retrouvées plusieurs semaines à mois dans les tissus. La chloroquine est substrat du CYP2C8 et les possibles interactions médicamenteuses pharmacocinétiques devraient être prises en compte.

Contre-indications dans l'information professionnelle suisse : anémie hémolytique, porphyrie, déficit en G6PD, myasthénie.

Profil de sécurité bien connu, profil de toxicité de l'hydroxychloroquine plus favorable que la chloroquine.

- Risque d'allongement de l'intervalle QTc, prudence en cas d'utilisation en combinaison avec d'autres médicaments présentant des risques similaires (antiémétiques, macrolides, quinolones, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipsychotiques)
- À court terme : fréquent : effets gastro-intestinaux, prurit, hypoglycémie, rare : cytopénies et réactions anaphylactiques
- Toxicité ophtalmique (troubles visuels, atteintes maculaires, rétinopathies) et cardiomyopathies décrites après traitement au long cours. L'accumulation de la substance est progressive et nécessite alors un suivi cardiologique et ophtalmologique.
- Effets indésirables neurologiques (épilepsie, neuropathie) et psychiatriques (agitation, hallucinations) par ailleurs rapportés.

Action antivirale théorique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

Plusieurs mécanismes pourraient, de manière théorique, expliquer une possible action antivirale de la chloroquine et l'hydroxychloroquine, et être pertinents contre le SARS-CoV-2 (Devaud et al 2020) :

1) *Inhibition de la quinone réductase 2 impliquée dans la synthèse des acides sialiques qui jouent un rôle dans la reconnaissance des ligands.* Elle jouerait un rôle dans l'activité antivirale contre le coronavirus HCoV-O43 et les orthomyxovirus. En particulier, l'absence de glycosylation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pourrait empêcher la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans les cellules Vero dans un modèle *in vitro* (Vincent et al 2005). On pense que les récepteurs ACE2 sont uprégulés par le SARS-CoV et le MERS-CoV.

2) *Alcalinisation des endosomes.* La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des bases faibles connues pour élever le pH des organelles intracellulaires acides, telles que les endosomes/lysosomes, essentiels à la fusion des membranes. La lumière des endosomes et des lysosomes est maintenue à un pH de 4,5 à 6,5 (Hu et al. 2015). La chloroquine et l'hydroxychloroquine pourraient perturber le processus d'acidification en empêchant la maturation de l'endosome et en empêchant le transport et la libération ultérieurs de virions. Ce mécanisme semble important pour la pathogénie du SARS-CoV (Mingo et al 2015). Il a été observé que la chloroquine augmente le pH du lysosome à 6,5 à la concentration de 100uM (Popert 1976). L'alcalinisation empêcherait la fusion virus-endosome, ce qui entraînerait la libération du virus dans le cytosol; un pH acide dans l'endosome est également nécessaire pour la désagrégation du virus, la libération de l'ARN et des enzymes de réplication ; l'alcalinisation peut également avoir un impact sur les cathétines qui clivent la protéine spike du virus

SARS-CoV-2 nécessaire à la production d'autophagosomes. Le mécanisme de blocage du transit des premiers endosomes aux endolysosomes par la chloroquine est étayé par l'observation *in vitro* de Liu et al (2020).

3) *Interférence avec la modification post-traductionnelle des protéines virales dans le Golgi* : le bourgeonnement du virus nécessite une protéine M qui pourrait être affectée par la chloroquine : cette hypothèse n'a pas encore été confirmée pour le SARS-CoV-2.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont par ailleurs connues pour leurs effets anti-inflammatoires et la raison pour laquelle elles sont utilisées dans les maladies auto-immunes/inflammatoires par :

- Inhibition de la phosphorylation/activation de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK) qui est souvent nécessaire pour finaliser la réplication virale : on pense qu'elle joue un rôle *in vitro* dans l'action contre le coronavirus HCoV-229
- Inhibition des cytokines dans différents modèles : IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN α , IFN β , IFN γ

Activité antivirale de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans les études *in vitro* :

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été testées sur des cellules Vero infectées par le SARS-CoV-2 (Yao et al 2020, Wang et al 2020, Liu, Cell Discov 2020, Maisonnasse et al 2020). Les deux molécules ont diminué la réplication virale: la EC50 pour la chloroquine était de 23,9 μ M et 5,5 μ M à 24h et 48h et pour l'hydroxychloroquine de 6,1 μ M et 0,7 μ M à 24h et 48h selon Yao et al (2020), tandis que Wang et al (2020) ont trouvé pour la chloroquine une EC50 de 1,1 μ M à 48h. Il est intéressant de noter que, sur un modèle similaire, Liu et al (2020) ont constaté que les deux molécules étaient efficaces mais que la EC50 de la chloroquine était inférieure à celle de l'hydroxychloroquine. Des résultats similaires sur les cellules Vero ont été obtenus avec la chloroquine sur un modèle pour le virus SARS-CoV-1 (Vincent et al 2005). Un possible effet synergique de l'hydroxychloroquine 5 μ M combinée à l'azithromycine 5 ou 10 μ M sur des cellules Vero est mis en évidence par Andreani et al (pré-print). Maisonnasse et al ont quant à eux retrouvé un EC50 de l'hydroxychloroquine à 2.2 μ M et 4.4 μ M à 48 et 72h (cellules Vero). Toutefois, les auteurs n'ont pas pu démontrer d'activité antivirale de l'hydroxychloroquine sur un modèle d'épithélium respiratoire reconstitué (MucilAirTM) développé à partir de cellules nasales et bronchiques.

Activité antivirale de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans une étude animale :

Une étude française randomisée vs placebo chez des primates (macaques cynomolgus) infectés par le SARS-CoV-2 pour évaluer l'efficacité de l'hydroxychloroquine seule ou en association à l'azithromycine (Maisonnasse et al, pré-print). L'hydroxychloroquine a été testée selon différents schémas thérapeutiques, à savoir une forte dose (n=5) soit 90mg/kg J1 puis 45mg/kg durant 10j, vs une faible dose (n=5) soit 30mg/kg J1 puis 15mg/kg durant 12 jours, avec ou sans azithromycine 36mg/kg puis 18mg/kg. Le traitement a été initié à J1 (n=4) ou J5 (n=4) ou en PrEP (n=5) 30mg/kg 7j avant l'infection puis 15mg/kg durant 4j et 45mg/kg durant 9j. Un suivi clinique a été effectué de manière journalière durant 1 semaine puis 2x/semaine avec mesure du poids, de la température, de la fréquence respiratoire, du rythme cardiaque et de la saturation en oxygène. Des mesures de la charge virale ont été effectuées au niveau sanguin, nasal, trachéal et rectal, ainsi qu'au niveau du LBA, ainsi que des imageries thoraciques (CT scan). Des mesures sanguines ont par ailleurs été effectuées (notamment formule sanguine, tests hépatiques, CRP et différentes cytokines). La pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine a été suivie chez 6 primates au niveau sanguin, plasmatique et pulmonaire. La cinétique de la charge virale n'a **pas** été modifiée sous hydroxychloroquine par rapport au placebo au niveau trachéal, nasale, et dans le LBA, quel que soit le schéma thérapeutique utilisé (forte vs faible dose, en présence ou en l'absence d'azithromycine), et quel que soit le timing pour l'initiation du traitement (avant l'infection, précocement durant l'infection ou plus tardivement). Aucun impact n'a

par ailleurs été mis en avant sur les évaluations cliniques et les imageries pulmonaires, ceci malgré des taux sanguins, plasmatiques et pulmonaires considérés comme thérapeutiques (semblables à ceux observés chez les patients COVID sous hydroxychloroquine). Les auteurs concluent qu'« il est peu probable que l'hydroxychloroquine ait une activité antivirale dans les compartiments respiratoires chez l'homme » et que « les résultats de l'évaluation de l'hydroxychloroquine dans un modèle de primate non humain ne permettent pas de soutenir son utilisation comme agent antiviral dans le traitement du COVID-19 chez l'Homme ».

Expérience préclinique et clinique avec d'autres virus

La chloroquine n'a pas été active contre l'infection par le virus chikungunya, un autre virus à ARN simple brin, dans un essai clinique chez 46 patients sur l'île française de la Réunion ; de plus, dans la même revue, il apparaît que la chloroquine administrée à titre préventif chez les singes a été associée à une virémie plus élevée (Roques et al 2018). Ces observations ont été faites bien que la chloroquine semblait active dans des modèles *in vitro* d'infections au virus chikungunya.

Données cliniques dans le SARS-CoV-2 :

Plus de 250 essais cliniques sont actuellement référencés sur la base ClinicalTrials.gov testant la chloroquine ou l'hydroxychloroquine soit pour le traitement de l'infection par le virus SARS-CoV-2 (patients hospitalisés et ambulatoire) soit pour sa prévention.

- études publiées revues par des pairs

- Données de l'IHU Marseille :

- Gautret et al (Int J Antimicrob Agents 2020a) : cohorte de patients avec RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 sur écouvillon nasopharyngé, hospitalisés, quel que soit leur état clinique. Les patients ont reçu de l'hydroxychloroquine 200 mg 3x/j pendant 10 jours (n=26) ; les contrôles (n=16) étaient des patients du centre ayant refusé le traitement ou qui avaient des critères d'exclusion ainsi que des patients d'autres hôpitaux français. Le critère d'évaluation était la clairance virologique sur l'échantillon nasopharyngé à J6 après le début du traitement. Il y a eu 6 drop-outs dans le groupe hydroxychloroquine (3 transferts aux soins intensifs, 1 décès, 1 patient quittant l'hôpital, 1 arrêt pour EI), donc seuls 20 patients sous hydroxychloroquine ont été analysés - 6 patients sous hydroxychloroquine ont également reçu de l'azithromycine. Les résultats ont montré que 70% des patients sous hydroxychloroquine avaient une RT-PCR négative au jour 6 contre 12,5 % dans le groupe témoin (p=0,001). En comparant le sous-groupe hydroxychloroquine et azithromycine (n=6) et l'hydroxychloroquine seule (n=14), la réponse a été de 100 % contre 57 % respectivement.

Évidence très faible : limitations/biais nombreux: 23% drop-outs (dont 5 pouvant être considérés comme échec de traitement non analysés dans le bras traitement), pas d'outcomes cliniques, groupe contrôle prise en charge dans un autre centre, conflits d'intérêt : l'éditeur du journal est un co-auteur de l'étude. Données réanalysées de manière critique par statistique bayésienne (Hulme et al, preprint).

-- La même équipe a ensuite rapporté (Gautret et al *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020b) le suivi de 80 patients (étude sans groupe contrôle). Ces patients ont reçu la combinaison hydroxychloroquine 200mg 3x/j durant 10 jours + azithromycine 500mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5. Les « endpoints primaires » annoncés étaient: i) une évolution clinique agressive nécessitant une oxygénothérapie ou un transfert aux soins intensifs après au moins trois jours de traitement, ii) la contagiosité telle qu'évaluée par RT-PCR ($C_T < 34$) et culture, et iii) la durée du séjour en infectiologie. La méthodologie statistique n'est rapportée que pour l'endpoint ii). Les résultats de l'étude sont rapportés pour les patients ayant reçu le traitement durant au moins 3 jours et avec un suivi minimal de 6 jours. L'âge médian des patients est de 52 ans (18-88 ans), 53.8% ont présenté une pneumonie

confirmée par un CT pulmonaire, 41.2% une infection des voies respiratoires supérieures et 4 patients étaient asymptomatiques. Seuls 15% des patients étaient fébriles. 92% des patients avaient un NEWS score entre 0 et 4 (faible sévérité). Les auteurs rapportent des « issues favorables » chez 65 patients (81.3%). 15% ont nécessité une oxygénothérapie, 1 patient est décédé et 3 patients ont été transférés aux soins intensifs. Une RT-PCR sur frottis nasopharyngé considérée comme négative ($C_T < 34$) est rapportée chez 83% à J7 et 93% à J8. Les mêmes auteurs rapportent le 9 avril 2020 (Million M, 2020) avoir maintenant suivi 1061 patients traités par la même combinaison durant au moins 3 jours (abstract et tableau d'abord uniquement disponibles puis préprint de l'article v2 du 20 avril 2020 sur le site de l'IHU-Méditerranée Infection de Marseille, article accepté pour publication dans *Travel Medicine and Infectious Disease* mis en ligne le 5 mai). Les outcomes primaires annoncés sont 1) l'évolution clinique agressive nécessitant une oxygénothérapie, un transfert aux soins intensifs ou la mort après au moins trois jours de traitement et une hospitalisation prolongée (10 jours ou plus) (= poor clinical outcome) et ii) une contagiosité évaluée par PCR et culture (viral shedding persistant à 10 j = poor virological outcome). L'âge moyen des patients est de 43.6 ans. 1008 patients (95%) avaient un score NEWS bas entre 0 et 4. Les auteurs rapportent dans l'abstract initial « une bonne issue clinique et une guérison virologique chez 973 patients dans les 10 jours (91.7%) ». « Une issue défavorable est observée chez 46 patients (4.3%), 10 transférés aux soins intensifs, 5 décédés et 31 nécessitant une hospitalisation d'au moins 10 jours ». La version 2 de l'article rapporte maintenant 8 décès et 5 patients toujours hospitalisés. 59% des patients (27/53) avec un score NEWS > 5 ont eu une issue clinique défavorable. Le 27 Mai, les mêmes auteurs rapportent le suivi de 3'737 patients (abstract sur le site de l'IHU Marseille, données non analysables en l'absence de publication).

Évidence très faible : absence de groupe contrôle, 95% de patients inclus peu malades selon score NEWS, issue défavorable chez 50% des patients avec score NEWS > 5, données publiées mais possible conflit d'intérêt : un auteur est co-éditeur du journal Travel Medicine and Infectious Disease.

- Lagier et al (*Travel Med and Infect Disease*, In press) ont enfin rapporté une analyse rétrospective de 3'119 patients traités par la combinaison HCQ+AZ vs un groupe contrôle. Les auteurs rapportent une réduction du risque de transfert aux soins intensifs ou de décès, du risque d'une hospitalisation > 10j et du shedding viral. Un allongement du QT est observé chez 25 patients ayant conduit à l'arrêt du traitement dans 12 cas.

Évidence très faible : étude observationnelle non randomisée, groupe contrôle non comparable au groupe traité en terme d'âge et de co-morbidités, les patients traités < 3j décédés ou transférés aux soins intensifs exclus du groupe traitement, patients à risque cardiaque alloués au groupe contrôle, nombreux biais statistiques et méthodologiques, possible conflit d'intérêt : un auteur est co-éditeur du journal Travel Medicine and Infectious Disease.

- Une série française de Molina JM et al (*Médecine et Maladies Infectieuses*, 2020) a quant à elle suivi 11 patients (âge moyen 58.7 ans) traités par hydroxychloroquine (600 mg/j pendant 10 jours) et azithromycine (500 mg J1 et 250 mg J2-5) selon le même schéma thérapeutique que Gautret et al. Dans cette série, un patient a arrêté le traitement en raison d'un allongement du QT, un patient est décédé, et deux patients ont été transférés aux soins intensifs. La clairance virale n'a pas pu être retrouvée dans cette série : 80% des patients avaient ainsi une RT-PCR toujours positive sur prélèvement naso-pharyngé à J5-6 après l'initiation du traitement.

Évidence très faible: série de cas, pas de groupe contrôle.

- Une étude pilote randomisée, prospective ouverte de 30 patients infectés traités par hydroxychloroquine durant 5 jours versus standard of care (SOC) a été rapportée par Chen J et al. (*Journal of Zhejiang University* 2020, en chinois). Le critère de jugement principal était la clairance virale à 7 jours et le critère de jugement secondaire la sécurité selon l'abstract en anglais. Les auteurs

n'ont pas mis en évidence de différence de la durée du shedding chez les patients traités par hydroxychloroquine versus SOC (médiane ou moyenne (?) de 4 jours), pas de différence dans la fréquence (?) des effets indésirables dans les 2 groupes, les effets indésirables décrits n'ayant par ailleurs par été jugés comme attribuables au traitement. Aucune différence dans les résultats cliniques (durée d'hospitalisation, normalisation de la température, progression radiologique) n'a par ailleurs été constatée.

Évidence très faible : manque de puissance, nombreuses données non disponibles notamment concernant les populations comparées, les critères d'évaluation du shedding, les nombreux traitements antiviraux concomitants comme faisant partie du SOC, suivi non décrit.

- Une étude new-yorkaise observationnelle rétrospective parue le 7 avril dans le NEJM (Geleris J et al) a évalué chez 1'376 patients (811 sous HCQ vs 565 contrôles) l'effet de l'hydroxychloroquine (2x600mg J1 puis 400mg/j durant 4 jours) sur un outcome composite (temps jusqu'à l'intubation ou décès). Co-prescription d'azithromycine 500mg J1 puis 250mg/j pendant 4j chez 60% des patients sous HCQ et 22.5% des contrôles. Une comparaison est effectuée avec un groupe contrôle après ajustement par score de propension, soit 811 patients sous HCQ et 274 contrôles après ajustement. L'analyse multivariée ajustée au score de propension indique l'absence d'association entre la prise d'HCQ et le endpoints composite primaire (hazard ratio 1.04, CI 0.82-1.32). Les auteurs concluent que les bénéfices tout comme les risques de l'HCQ ne peuvent être exclus sur la base de cette étude et qu'une étude randomisée contrôlée est nécessaire. Toutefois ils ajoutent que leurs résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'HCQ à l'heure actuelle en dehors d'essais cliniques randomisés testant son efficacité.

Évidence intermédiaire : pas de randomisation mais analyse par score de propension et de sensibilité, avant ajustement différences entre les 2 groupes en terme d'âge, sexe, race, BMI, couverture d'assurance, tabagisme, et co-médications, PaO2/FiO2 baseline, après ajustement persiste des différences dans les traitements reçus (tocilizumab, remdesivir, stéroïdes) et possiblement certaines co-morbidités entre le groupe HCQ et contrôle, issue clinique de certains patients pas encore connue (119 patients encore hospitalisés).

- Une étude rétrospective multicentrique publiée le 11 Mai dans le JAMA (Rosenberg et al) a inclus 1438 patients (60% hommes, âge médian 63 ans) provenant de 25 hôpitaux métropolitains new-yorkais, dont 735 sous HCQ + azithromycine (51%), 271 sous HCQ seule (19%), 211 sous azithromycine seule (15%) et 221 sous aucun de ses traitements (15%). La mortalité globale hospitalière a été de 20.3%. Les auteurs ont mis en évidence un rapport de risque ajusté pour la mortalité hospitalière de 1.08 sous HCQ seule (20%), de 1.35 sous combinaison (25.7%), de 0.56 sous azithromycine seule (10%) par rapport aux patients n'ayant pas reçu ces traitements (mortalité 12.7%). Les analyses par modèles logistiques ont mis en évidence un OR augmenté d'arrêt cardiaque sous la combinaison HCQ + azithromycine (OR 2.13) par rapport à l'absence de ces traitements, mais pas sous HCQ ou azithromycine seule. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur les anomalies à l'ECG.

Évidence intermédiaire : Gros collectif de patients, groupes non comparables (patients sous HCQ avec plus de co-morbidités et plus malades à l'admission), analyse des décès hospitaliers uniquement, sélection aléatoire des dossiers, timing entre prise de traitement et apparition des effets indésirables pas connue.

- Une étude ouverte randomisée contrôlée multicentrique chinoise (Tang W et al) d'abord publiée sous forme de préprint sur medrxiv le 14 Avril puis publiée dans le BMJ le 14 Mai a inclus 150 patients dont 75 traités par HCQ 1200 mg + SOC pendant 3 j puis 800 mg/j durant 2 semaines (formes légères et modérées) et 3 semaines (formes sévères), vs 75 patients sous SOC seul. Age moyen 46 ans, BMI moyen 23.5. 99% formes légères à modérées et seuls 2 cas de forme sévère. Les auteurs n'ont pas mis

en évidence de différence sur le critère de jugement principal (négativité virale à 28j) entre les 2 groupes, ni sur les critères de jugement secondaires (négativité virale à 4, 7, 10, 14 et 21j), amélioration clinique à 28j). Une baisse plus marquée de la CRP et une amélioration plus rapide de la lymphopénie sont mises en évidence sous HCQ de manière non significative. Des effets indésirables ont été rapportés chez 30% des patients sous HCQ (dont 2 graves, 10% de diarrhées) vs 8.8% sous SOC.

Évidence intermédiaire : randomisation non centralisée, étude ouverte, manque de puissance (analyse intérimaire présentée à 150 patients sur 360 prévus), formes légères à modérées de la maladie, critère de jugement principal biologique, SOC comprenant des antiviraux (mais comparable entre les deux groupes), délai entre début des symptômes et randomisation (16 jours)

- Une étude observationnelle française rétrospective (Mahevas M et al) disponible sous forme de pré-print le 14 Avril puis publiée dans le BMJ le 14 Mai 2020 a inclus 181 patients avec pneumonie avec SARS-CoV-2 confirmé par PCR sous oxygénothérapie, 84 traités par HCQ 600mg/j dans les premières 48h après l'admission vs l'absence de traitement. Exclusion de la prise d'antiviraux (remdesivir, lopinavir/ritonavir) et tocilizumab dans les 48h avant l'admission. Age médian 60 ans, 71% hommes. Traitement par azithromycine chez 17% des patients sous HCQ. Critère de jugement composite : transfert en réanimation dans les 7j après inclusion ou décès toute cause. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux groupes sur les transferts en réanimation (20.5% sous HCQ vs 22.1% dans le groupe contrôle), sur la mortalité (2.8% sous HCQ vs 4.6% contrôle), sur le développement d'un ARDS (27.7% sous HCQ vs 24.1% contrôle). Un allongement du QT de 60msec a été mis en avant 9.5% des patients sous HCQ, ayant nécessité un arrêt du traitement (médiane à J4). Un QT > 500msec et un BAV du 1^{er} degré ont aussi été mis en avant.

Évidence intermédiaire : pas de randomisation mais analyse par score de propension et de sensibilité, moins de comorbidités dans le groupe HCQ, la prise d'antiviraux est par contre bien exclue.

- Une étude randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle, multicentrique et binationale (Canada, USA) parue le 3 juin dans le NEJM (Boulware D et al) a inclus 821 sujets randomisés (1 :1) pour recevoir l'hydroxychloroquine (n=414) vs un placebo (n=407). La dose d'hydroxychloroquine reçue était de 800mg puis 600mg à 6-8h, puis 600mg/j pendant 4 j (dose totale 3.8 g sur 5j). Critères d'inclusion : exposition au SARS-CoV-2 dans les 4 jours précédents l'entrée dans l'étude (contact avec PCR positive et durant plus de 10min à une distance inférieure à 1,83m/6ft sans dispositif de protection adéquat). Exclusion des sujets symptomatiques ou hospitalisés. Moyenne d'âge 40 ans (51.6% de femmes, 27.4% de maladies chroniques). 66.4% étaient des professionnels de la santé (majorité médecins ou physician assistant). Endpoint primaire = survenue d'une maladie COVID-19 à J14 confirmée par PCR ou maladie symptomatiquement compatible. Endpoints secondaires = hospitalisations pour infection COVID-19 ou décès, incidence des symptômes/infection confirmée par PCR, arrêt d'étude, sévérité des symptômes à J5 et J14. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative (p=0.35) sur la survenue d'une maladie à J14 entre le groupe hydroxychloroquine (11.8%) et le groupe placebo (14,3%), ni sur le nombre d'hospitalisations ou la survenue d'une arythmie ou d'un décès (aucun cas dans les deux groupes). Augmentation significative (p<0.001) de la survenue d'effets indésirables dans le groupe HCQ (40%) vs placebo (17%), principalement digestifs mais non sévères. Les auteurs concluent qu'après une exposition à risque élevé ou modéré, l'HCQ n'a pas empêché le développement d'une maladie compatible avec COVID-19 ou une infection confirmée, lorsqu'elle est utilisée en prophylaxie post-exposition dans les 4 jours suivant l'exposition.

Évidence intermédiaire: essai randomisé contrôlé contre placebo bien conduit, méthodologie robuste (calcul d'échantillon, analyses intermédiaires, analyses statistiques bien conduites en intention de traiter et analyse de sensibilité), toutefois on note les biais suivants: changement des critères

d'inclusion en cours d'étude, suivi des sujets à distance (biais de mémorisation pas exclu), test PCR non effectué de manière systématique (non disponible) et suivi sur 14 jours sur la base des symptômes principalement (quid des sujets asymptomatiques ? survenue maladie après 14j ?). L'échantillon est peu représentatif (jeunes et en bonne santé, professionnels de santé) et l'observance était moindre sous HCQ en raison des effets indésirables.

- Une étude de cohorte rétrospective conduite chez vétérans américains (Magagnoli J et al) d'abord disponible sous forme de préprint (n=368 patients) puis publiée le 5 juin (Clin Advances) a finalement inclus 807 sujets (âge médian 70 ans, 96% hommes) avec COVID-19 (confirmation microbiologique) traités par HCQ (n=198), HCQ et azithromycine (n=214), ou l'absence d'HCQ (n=395). Critères de jugement : décès et recours à une ventilation mécanique. Les trois groupes n'étaient comparables à l'inclusion concernant : la saturation en oxygène, TA systolique, tests hépatiques, fonction rénale formule sanguine ainsi que possiblement certains co-morbidités. Les auteurs ont mis en évidence un excès de mortalité (avant ajustement) dans les groupes HCQ à savoir un taux de mortalité de 19.2% sous monothérapie, 22.9% sous bithérapie vs 9.41% dans le groupe contrôle (p<0.001). Toutefois la comparaison des patients ayant reçu l'HCQ avant l'instauration de la ventilation mécanique n'a pas mis en évidence de différence entre les 3 groupes sur la mortalité. Pas de différence entre les 3 groupes concernant le recours à la ventilation mécanique. Après ajustement par score de propension, le risque de décès était augmenté dans le groupe HQ (hazard ratio 1.83 (1.16-2.89, p=0.009) mais pas dans le groupe HQ+ azithromycine (HR 1.31, p=0.28). Concernant le recours à la ventilation mécanique, les auteurs n'ont pas mis de différence entre les 3 groupes après ajustement par scores de propension.

Évidences faibles: étude rétrospective, étude chez >95% d'hommes avec forte représentation afro-américaine (56-63%), groupes non comparables à l'inclusion et potentiellement moins sévères à l'inclusion dans groupe contrôle (ajustement par scores de propension).

- Quatre méta-analyses et revues systématiques ont poolé les résultats des études publiées et sous forme de pré-print (Sarma P et al J Med Virol, Rana D et al, Suragani et al, Hernandez AV et al). Les données de ces analyses indiquent toutes que les données à disposition sont d'évidence faible et conflictuelles, et que des données supplémentaires plus robustes sont nécessaires avant de tirer des conclusions définitives.

-études disponibles sous forme de pré-print

Attention : Les pré-print sont des rapports préliminaires de travaux qui n'ont pas été revus par des pairs. Les informations communiquées doivent donc être évaluées avec la plus grande vigilance.

- Un article chinois publié par un groupe de collaboration multicentrique de la province de Guangdong fait état d'une expérience positive récente dans la province de Guangdong avec de la chloroquine 500 mg 2x/j pendant 10 jours en cas de pneumonie à SARS-CoV-2: l'article étant en chinois, il n'est pas possible d'en évaluer le contenu. Un résumé de Gao et al, possiblement relié à l'expérience relatée dans le précédent article, suggère que la chloroquine devrait être recommandée dans les guidelines officielles chinoises pour le COVID-19, sur la base de l'expérience de 100 cas traités à la chloroquine (500 mg deux fois par jour) montrant une réduction de l'exacerbation de la pneumonie, de la durée des symptômes et permettant de réduire la clairance virale, le tout en l'absence d'effets indésirables graves. Toutefois, seul le résumé est disponible pour l'instant et il n'est pas possible de faire une évaluation correcte de ces résultats.

Évidence très faible.

- Le pré-print d'une équipe chinoise (Chen Z et al) réalisé à Wuhan, pas encore publiée ni révisée par des pairs rapporte les résultats d'une petite étude randomisée chez 62 patients. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'hydroxychloroquine chez des patients avec pneumonie à SARS-CoV-2 (RT-PCR SARS-CoV-2 positive et pneumonie au CT pulmonaire). Les critères d'inclusion étaient : âge > 18 ans, RT-PCR SARS-CoV-2 positive (sans précision du prélèvement respiratoire), pneumonie au CT pulmonaire, SaO₂/SPO₂ >93% ou PaO₂/FiO₂>300 mm Hg. Tous les patients (n=62) ont reçu un traitement standard comprenant : oxygène, agents antiviraux (lesquels ?), antibiotiques (lesquels ?) et immunoglobulines, avec/sans corticostéroïdes. 31 d'entre eux ont par ailleurs reçu en parallèle l'hydroxychloroquine (HCQ) 2x200mg/j pendant 5 jours. L'endpoint primaire était défini par le changement de paramètres cliniques (température et toux) après 5 jours de traitement. Les auteurs rapportent un raccourcissement du temps pour réduire la température de 3.2 vs 2 jours dans le groupe HCQ, et de la toux de 3.1 vs 2 jours dans le groupe HCQ (analyse effectuée uniquement sur les patients présentant ces 2 symptômes). Une amélioration de l'image du CT pulmonaire a été mise en évidence chez 54.8% des patients vs 80.6% dans le groupe HCQ. Les auteurs rapportent aussi que la maladie s'est aggravée chez 12.9% des contrôles vs 0% dans le groupe HCQ.

Évidence faible : pré-print, manque de puissance, nombreuses données non disponibles notamment traitements antiviraux concomitants et autres traitements concomitants, comparaison des comorbidités des patients dans les deux groupes, comparaison de l'état clinique des patients, signification clinique des résultats, analyse des imageries radiologiques peu claire (en aveugle?, % de plages pulmonaires ? radiologue de référence ?), pas d'analyse des facteurs confondants.

- Une étude américaine de Barbosa J et al. relayée sur les réseaux sociaux (pre-print) non enregistrée sur clinical.trials.gov, qualifiée par les auteurs de « quasi-RCT ». Cette étude est rétrospective avec 2 bras dans 2 hôpitaux : HCQ 400mg à J1 puis 200mg J2-J4 vs SOC. 63 patients avec pneumonie virale secondaire au SARS-CoV-2 inclus dont 32 traités par HCQ. Age moyen 63 ans, 59% hommes. Une augmentation statistiquement significative du risque de détérioration respiratoire à J5 sous HQC est mise en évidence, avec un taux de mortalité plus élevé (12.9% vs 3%, non significatif). Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet de l'HCQ sur la mortalité, la lymphopénie et le ratio neutrophile/lymphocyte.

Évidence très faible : données non publiées, non reviewées et non vérifiées, pas de randomisation, suivi très court de 5 jours, faible effectif, bras pas strictement comparables : état respiratoire différent dans les 2 groupes à l'admission, patients inclus dans deux hôpitaux différents (difficile de comparer le standard de soins, patients sous HQC avec un besoin d'O₂ plus élevé à la baseline).

- Une étude chinoise (Hôpital Tongji, Wuhan) rétrospective (Bo Y et al, preprint) a inclus 568 patients (âge médian 68 ans, 63% hommes) avec atteinte sévère (aux soins intensifs avec ARDS et ventilation mécanique). Seuls 48 d'entre eux ont reçu de l'HCQ à raison de 2x200mg/j pendant 7 à 10 jours. Les patients ont par ailleurs reçu des antiviraux, des immunoglobulines IV, des « immunoenhancers » et/ou des antibiotiques. 10% des patients du groupe contrôle ont par ailleurs reçu de l'interferon. Les auteurs ont mis en avant une baisse de la mortalité dans le groupe HCQ vs les autres (18.8 vs 43.5%, p<0.001), mais pas de différence dans la durée d'hospitalisation (32 vs 30 jours). Une réduction de l'IL-6 est mise en avant sous HCQ (réduction de 22.2 à 5.3 en fin de traitement).

Évidence très faible : données non publiées, non reviewées et non vérifiées, pas de randomisation, traitement reçu dans les deux groupes non détaillé (et analyse selon ces traitements), déséquilibre dans les comorbidités entre les deux groupes (notamment maladies coronariennes, BPCO, diabète), patients inclus ne correspondant pas aux critères d'inclusion (seuls 50% des patients sous ventilation mécanique), probable biais de sélection, taux d'IL6 bas pour une population aux soins intensifs et grande variabilité interindividuelle. Mortalité très élevée dans le groupe contrôle par rapport aux

données épidémiologiques actuelles. Étude enregistrée sur chictr.org.cn concerne un essai clinique randomisée contrôlée testant un médicament traditionnel chinois (solution orale Shuang-Huang-Lian).

- Une petite étude rétrospective (Mallat J et al, préprint) chez 34 patients hospitalisés à la clinique Cleveland d'Abu Dhabi pour une pneumonie modérée dont 21 traités par HCQ 2x400mg J1 puis 400mg/j pdt 10 jours vs 13 patients sans HCQ. Age moyen 37 ans, 73.5% d'hommes. L'outcome primaire était le temps pour que la mesure de l'ARN viral dans le frottis naso-pharyngé devienne négative. 56% des patients étaient symptomatiques et 41% avaient une pneumonie. Les auteurs indiquent que la clairance virale a disparu sous HCQ en 17 jours (13-21) vs 10 jours (4-13) dans le groupe contrôle (p= 0.023). Au jour 14, 47.8% avait une PCR négative sous HCQ vs 90.9% dans le groupe contrôle (p=0.016).

Évidence très faible : pas d'outcome clinique, design rétrospectif, possibilité de biais de sélection, données non publiées, non reviewées et non vérifiées, groupes non comparables (plus de co-morbidités dans le groupe contrôle notamment diabète et HTA, symptômes à l'admission pas comparables, ainsi que % de pneumonies plus nombreuses sous HCQ).

- Une étude prospective observationnelle multicentrique (12 hôpitaux) chinoise (Huang M et al, préprint) a inclus 233 patients dont 197 avec un suivi complet et 176 contrôles historiques. Cette étude rapporte un temps de négativisation virale (PCR) plus court sous chloroquine (-5.4 jours) mais dans un contexte où le traitement a été introduit 4 jours plus tard que dans le groupe contrôle. Pas de différence sur la durée d'hospitalisation. Effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques plus fréquents sous chloroquine (mais pas au total).

Evidence très faible : données non publiées, non reviewées et non vérifiées, nombreux biais en l'absence de randomisation : étude observationnelle avec contrôles historiques traités par antiviraux (traitement non détaillé), changement de protocole durant l'étude, groupes non comparables au départ (notamment plus d'atteintes sévères dans le groupe contrôle, délai pour débiter le traitement non comparable), multiples analyses post hoc.

Sécurité d'emploi de l'hydroxychloroquine

- Une étude rétrospective new-yorkaise de Chorin et al (2020) disponible uniquement sous forme de pré-print a rapporté les changements de l'intervalle QT chez 84 patients consécutifs traités par la combinaison azithromycine/hydroxychloroquine au NYU Langone Medical Center. Une augmentation de l'intervalle QT de plus de 40msec a été mise en avant chez 30% des patients. 11% des patients ont présenté un allongement du QT>500msec. La présence d'une insuffisance rénale aigüe a été prédictive de l'allongement du QT, mais pas la valeur de QT à la baseline.

- Plus de 150 cas de troubles du rythme cardiaque (dont 4 décès et 6 arrêts cardiaques) sous hydroxychloroquine ont par ailleurs été rapportés depuis le 27 mars aux autorités françaises de pharmacovigilance.

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61a704d8c570e5fc43543549bccb26.pdf

- Une surveillance de troubles neuropsychiatriques (symptômes aigus de psychose, tentatives de suicide ou suicide) est par ailleurs préconisée suite à une information de l'agence espagnole des médicaments.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information-actualise-le-14-05-2020>

- Une étude brésilienne (Silva Borba et al, JAMA Netw Open) a comparé 2 dosages de chloroquine dans un essai clinique de phase IIb en parallèle, en double aveugle, randomisé, à savoir 600 mg 2x/jour pendant 10 jours (dose totale de 12 g) vs une faible dose de CQ (450 mg pendant 5 j, 2x/j uniquement le 1er jour, ou une dose totale de 2,7 g), en plus d'un traitement de ceftriaxone et azithromycine. Le recrutement des patients dans le bras dose élevée a été interrompu prématurément en raison d'allongement du QTc > 500 ms chez 25% des patients et une tendance vers une létalité plus élevée (17%) que la dose plus faible.

- Deux études publiées le 1^{er} mai 2020 dans JAMA Cardiology (Mercurio N et al, Bessière et al) ainsi qu'un éditorial (Bonow R et al) ont analysé les risques de prolongation du QT sous hydroxychloroquine +/- azithromycine.

- L'étude lyonnaise (Bessière et al) a inclus 40 patients COVID-19 consécutivement admis aux soins intensifs sous traitement d'HCQ 2x200mg/j pendant 10j avec ou sans azithromycine 250mg/j pendant 5 jours. 55% des patients ont reçu la monothérapie d'HCQ et 45% la bithérapie. Une prolongation du QTc a été mise en évidence chez 36% des patients (14/40) avec une augmentation du QTc de plus de 60msec chez 25% et QTc > 500msec chez 18% des patients. 93% des patients ont présenté un allongement du QTc sous HCQ seule ou en association à l'azithromycine.

- L'étude de Boston (Mercurio et al) a analysé de manière rétrospective 90 patients sous HCQ seule (n=37) ou en combinaison avec l'azithromycine (n=53). Les patients avaient reçu l'HCQ durant au moins 1 jour selon le schéma 2x400mg à J1 puis 400mg/j (J2-J5). Sous monothérapie 19% des patients ont développé un allongement du QTc > 500msec et 3% une augmentation du QTc > 60msec. L'allongement était plus marqué sous association (21 et 13%). Un patient a développé une torsade de pointes 3 jours après l'arrêt de la combinaison.

- Une étude américaine (Sarayani et al, Res Soc Adm Pharm, *In Press*) a analysé de manière rétrospective les données de pharmacovigilance de la FDA ces 50 dernières années concernant les QT long, torsades de pointe et décès sous chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycine ou leur combinaison. Les proportional reporting ratios (PRR) étaient de 1.43 sous HCQ/CQ seul, de 4.1 sous azithromycine seule, et de 3.77 sous la combinaison. Des PRR supérieurs à 2 étaient considérés comme à risque.

RCT en cours :

- **Recovery** : l'analyse des données par le DSMB a parlé en faveur de la poursuite du bras hydroxychloroquine, toutefois le 5 juin les investigateurs principaux de l'étude annoncent l'arrêt du bras HCQ en raison de l'absence de bénéfice sur la mortalité (endpoint primaire). Les investigateurs rapportent ainsi la randomisation de 1'542 patients sous HCQ comparés à 3'132 patients sous standard of care. Aucune différence sur l'endpoint primaire (mortalité à 28j) n'a été mise en évidence à savoir 25.7% sous HCQ vs. 23.5% usual care; hazard ratio 1.11 [95% confidence interval 0.98-1.26]; p=0.10). Aucun bénéfice n'a par ailleurs été mis en évidence sur la durée d'hospitalisation et les autres outcomes selon les auteurs du statement.

<https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>

- **Solidarity** : l'OMS a annoncé le 17 juin l'arrêt du bras hydroxychloroquine de l'essai Solidarity sur la base des données de l'étude qui n'indiquent pas de réduction de la mortalité, ainsi que de celle de l'étude Recovery, et d'une revue Cochrane des évidences.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

- **Discovery** : analyses des données par le DSMB, l'ANSM a suspendu le bras hydroxychloroquine (ainsi que toutes les études sous HCQ en cours en France), le 18 juin annonce de l'arrêt du bras hydroxychloroquine en raison de l'absence d'efficacité.

Recommandations nationales et prises de position

Mises en garde :

- 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.

https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/unerwuenschten_arzneimittelwirkungen_hydroxychloroquinundchloroquin.html

- Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (France), le 14 mai 2020 : <https://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-actualise-le-14-05-2020>

- Agence National de sécurité du médicament et des produits de santé (26 mai 2020)

« l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients »

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-evaluant-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-Information>

- Mise en garde de la FDA (24 avril) 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. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

- mise en garde du gouvernement canadien le 25 avril : <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/72885a-eng.php>

- rappel des risques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine par l'EMA le 23 avril : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>

Schémas thérapeutiques :

- **Australie** (6 mai)

L'hydroxychloroquine n'est plus recommandée que dans le contexte d'un essai clinique randomisé.

<https://covid19evidence.net.au/>

- **Québec** (Position de l'institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 1^{er} mai 2020 https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/Chloroquine_final.pdf

- États-Unis :

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, <https://www.fda.gov/media/136534/download>).

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. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

NIH (12 mai 2020) :

- There are insufficient clinical data to recommend either for or against using **chloroquine** or **hydroxychloroquine** for the treatment of COVID-19 **(AIII)**
- The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) **recommends against** using **high-dose chloroquine** (600 mg twice daily for 10 days) for the treatment of COVID-19 **(AI)**
- The Panel **recommends against** the use of **hydroxychloroquine plus azithromycin** for the treatment of COVID-19, except in the context of a clinical trial **(AIII)**.

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine/>

- France

Haut conseil de santé publique (26 mai 2020)

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=837>

« Le HCSP a ré examiné le positionnement de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge du Covid-19. 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.»

2) Chloroquine, hydroxychloroquine : pharmacocinétique, utilisation durant la grossesse et prescription lors d'une insuffisance rénale

Sécurité de l'hydroxychloroquine durant la grossesse

Selon l'information professionnelle du produit (www.swissmedicinfo.ch), l'hydroxychloroquine (HCQ) peut être utilisée durant la grossesse dans les indications dans lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable, en l'occurrence dans la malaria et le lupus érythémateux disséminé.

En effet, les données disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'hydroxychloroquine en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes (Le CRAT). Cette molécule traverse le placenta avec atteinte de concentrations sanguines néonatales (sang du cordon) équivalentes à celles de la mère. Ainsi, l'utilisation chronique de l'hydroxychloroquine chez la femme enceinte est recommandée par de nombreuses sociétés savantes nationales et internationales dans différentes pathologies (lupus,

syndrome des APL...). Si l'hydroxychloroquine est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse (Petri M et al.).

Dans le lupus, l'arrêt de l'HCQ a même été associé à un risque accru d'exacerbation de la maladie (Andreoli L et al.). Selon une revue systématique et méta-analyse, l'utilisation d'hydroxychloroquine durant la grossesse chez des patientes avec un lupus érythémateux disséminé n'a pas eu d'impact négatif sur le risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et la prévalence de naissances vivantes (Guillot V et al). En outre, une étude a mis en évidence un risque fortement diminué de pré-éclampsie lié à la poursuite d'hydroxychloroquine durant la grossesse (odds ratio 0.106) (Seo MR et al.).

Hydroxychloroquine et insuffisance rénale

Selon l'information du fabricant (www.swissmedicinfo.ch), l'hydroxychloroquine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée à hauteur de 87% et sous forme de métabolites à raison de 13%. Le métabolisme a lieu au niveau hépatique (Jallouli M et al). Le volume de distribution après une dose unique de 400 mg est élevé : 437 litres (Micromedex), traduisant une forte distribution dans les tissus (de Olano J et al.). La demi-vie terminale est longue, de 32 à 50 jours (O'Laughlin JP et al).

Il n'existe que très peu de données sur son utilisation en cas d'insuffisance rénale (O'Laughlin JP et al). Selon la monographie du produit (www.swissmedicinfo.ch), il n'existe pas d'études contrôlées chez les enfants et les insuffisants rénaux. La monographie américaine mentionne des informations contradictoires, d'une part la non nécessité d'ajustement posologique chez les insuffisants rénaux, d'autre part qu'une réduction de dose pourrait être nécessaire en cas d'insuffisance rénale (Plaquenil. Product label).

Quelques rares données pharmacocinétiques chez les insuffisants rénaux traités pour un lupus ont été publiées :

- Etude incluant 4 patients lupus avec insuffisance rénale, clairance 3 à 71 ml/min/1.73m², concentration moyenne (+/- SD) de l'hydroxychloroquine, mesurée après au moins 2 mois de traitement = 1370 +/- 705, versus 386 ng/ml sans insuffisance rénale, soit augmentation de 3 fois (Lee JY et al) ;
- Etude incluant respectivement 6 et 1 patients lupus avec insuffisance rénale stade 3 et 4, concentrations de l'hydroxychloroquine 527 et 805, vs 573 ng/ml sans insuffisance rénale, soit +40% en cas d'insuffisance rénale sévère (15-29 ml/min/1.73m²), mais n=1 (Yeon Lee J et al) ;
- Etude incluant 5 patients lupus avec clairance 15-44 ml/min/1.73 m², dose unique 300 mg. Par rapport aux patients avec clairance supérieure à 60, AUC augmentée de 43%, Concentration au steady state (C_{ss}) C_{ss} de 28% et demi-vie de 57%, mais C_{max} diminuée de 16% (Yokogawa N et al) ;
- Etude incluant 22 patients lupus avec clairance <60 ml/min/1.73 m², dose 400 mg/j, clairance médiane : 52, concentration médiane de HCQ à 1338 ng/ml vs 917 habituellement, soit + 46% (6);
- Etude de cohorte incluant 15 patients lupus avec insuffisance rénale recevant une dose réduite (200 mg/jour au lieu de 400), 60% d'entre eux avaient des concentrations infra-thérapeutiques (Durcan L et al).

Attitude générale concernant l'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale : il est en général nécessaire de traiter les patients à la fonction rénale diminuée par **une dose initiale identique** à celle utilisée pour une personne dont la fonction rénale est normale, car l'insuffisance rénale entraînant une prolongation de la demi-vie, l'état d'équilibre sera atteint plus tardivement si on réduit la dose initiale.

Seules les doses d'entretien suivantes doivent être diminuées.

En résumé, de rares données suggèrent une augmentation modérée (env. 30%) à importante (3 fois) des concentrations d'hydroxychloroquine en cas d'insuffisance rénale. Néanmoins, en dose unique, une adaptation posologique ne semble pas nécessaire sur la base de considérations

pharmacocinétiques. Une éventuelle baisse de la dose de 30 à 50% peut se discuter au cas par cas, selon le contexte clinique et les éventuels facteurs de risque de toxicité cardiaque notamment. En effet, l'hydroxychloroquine a été associée à des cas de prolongation de l'intervalle QT, le plus souvent en lien avec des concentrations toxiques (de Olano J et al, O'Laughlin JP et al).

Références :

Littérature chloroquine et COVID-19

- Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, Yaacoub Bou Khalil J, Baudouin JP, Wurtz N, Rolain JM, Colson P, La Scola B, Raoult D. In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect (Pré-print non publié) <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Andreani-et-al.-Pre-print-V2.pdf>
- Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(1):e00293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461643/pdf/PRP2-5-e00293.pdf>
- Barbosa et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study https://www.dropbox.com/s/urzapkyij542qx5/NEJM_Clinical%20Outcomes%20of%20Hydroxychloroquine%20in%20Patients%20with%20COVID19.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf?dl=0
- Bessière F 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 Cardiol*. Published online May 1, 2020. doi:[10.1001/jamacardio.2020.1787](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787)
- Bo Y et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1.full.pdf>
- Bonow R, Hernandez AF, Turakhia M. Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. *JAMA Cardiology*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1782 <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765632>
- Borba M et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1>
- 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
- Chen J, Liu D, Lui L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 COVID-19. *Journal of Zhejiang University* 2020; 03-03 <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3.full.pdf>
- Chorin E et al, The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1.full.pdf>
- Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 4 mars 2020;105932. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300662?via%3Dihub>
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi:

10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub>

- Davido B, ... Perronne C et al, Hydroxychloroquine plus azithromycine : a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)?

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.20088757v1.full.pdf>

- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 19 févr 2020;

https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub_2020.01047/article (Abstract only available)

- Gautret P... Raoult D et al. (2020a) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949.

doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print] https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf

- Gautret P... Raoult D et al (2020b) 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.

<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>

- 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

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410?query=featured_home

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2012410/suppl_file/nejmoa2012410_appendix.pdf

- Hernandez Av et al, Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>

- Hu YB, Dammer EB, Ren RJ Wang G. The endosomal-lysosomal system: from acidification and cargo sorting to neurodegeneration. Transl Neurodegener. 2015 Sep 30;4:18. doi: 10.1186/s40035-015-0041-1. eCollection 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596472/>

- Huang M et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19.

<https://medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1.full.pdf>

- Korean Bimedical review : <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>

- Lagier JC et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/ azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>

- Liu J, Cao R, Xu M et al Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery (2020) 6:16

<https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0.pdf>

- Lover AA, Quantifying treatment effects of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial. Preprint.

<https://www.dropbox.com/s/3beq1bwdz34eka2/2020.03.22.20040949v1.full.pdf?dl=0>

- Magagnoli J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Clinical Advances <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634020300064>

- Mahevas M et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1.full.pdf>

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> (Published 14 May 2020)

- Maisonnasse P et al. Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates. <https://www.researchsquare.com/article/rs-27223/v1>

- 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>

- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. Published online May 1, 2020.

doi:[10.1001/jamacardio.2020.1834](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834)

- Mehra MR et al, Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620311806?via%3Dihub>

- Million M, ... Raoult D et al. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France. Abstract: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf

tableau: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Table_final_website_IHU_09_04_2020.pdf

article v2 du 20 avril : <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/MS.pdf>

article acceptée mis en ligne le 5 mai :

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893920302179?token=F337B912BDD1A549D76409677ADC6FDAE25201330E8BA4B817B946F50944F500A52C1545BC5CB6EA760C4C7167ACDF14>

- Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print]

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0399077X20300858?token=6476C65732064BF664DE7F48893F57C91A0EB3DAF7D6297889D191243CB1EF6E204C6E7DBCC3A43FE2193F7AE7C83504>

- Hulme OJ et al. A Bayesian reanalysis of the effects of hydroxychloroquine and azithromycin on viral carriage in patients with COVID-19. <https://europepmc.org/article/ppr/ppr138665>

- Popert AJ. Chloroquine: a review. *Rheumatol Rehabil*. 1976 Aug;15(3):235-8.

- Rana D, Dulal S. Therapeutic application of chloroquine and hydroxychloroquine in clinical trials for COVID-19: a systematic review. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040964v2>

- Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, Gras G, Lebon P, Ng LFP, de Lamballerie X, Le Grand R. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*. 2018 May 17;10(5).

- 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

- Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1.full.pdf>

BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849> (Published 14 May 2020)

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>

- Sarayano 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://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741120303910>

- Sarma P et al. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25898. [Epub ahead of print]

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25898>

- Silva Borba MG et al, Effect of High vs Low Doses of Chloroquine disphosphate 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>

- Suragani UD et al, Hydroxychloroquine for the management of COVID-19: Hope or Hype? A Systematic review of the current evidence.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20068205v1>

- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 5 mars 2020;177:104762. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220301145?via%3Dihub#bib11>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology J.* 2005 Aug 22;2:69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* mars 2020;30(3):269-71. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408/pdf/41422_2020_Article_282.pdf
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. 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 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print] <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>
- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. 12 mars 2020;43(3):185-8. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm> (in Chinese)

Hydroxychloroquine et grossesse:

- Le CRAT. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Available from: www.lecrat.org.
- Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Oct 8.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):476-85.
- Guillotin V, Bouhet A, Barnette T, Richez C, Truchetet ME, Seneschal J, et al. Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2018 Dec;85(6):663-8.
- Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, et al. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus.* 2019 May;28(6):722-30.

Hydroxychloroquine et insuffisance rénale:

- Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaitre O, Frances C, Le Guern V, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(8):2176-84.
- Micromedex [database on the Internet].
- de Olano J, Howland MA, Su MK, Hoffman RS, Biary R. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. *Am J Emerg Med.* 2019 Dec;37(12):2264 e5- e8.
- 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.
- Plaquenil. Product label. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf.
- Lee JY, Luc S, Greenblatt DJ, Kalish R, McAlindon TE. Factors associated with blood hydroxychloroquine level in lupus patients: renal function could be important. *Lupus.* 2013 Apr;22(5):541-2.
- Yeon Lee J, Lee J, Ki Kwok S, Hyeon Ju J, Su Park K, Park SH. Factors Related to Blood Hydroxychloroquine Concentration in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Apr;69(4):536-42.
- Yokogawa N, Hashiguchi M, Nagai Y, Shimada K, Sugii S, Oshima M, et al., editors. Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Renal Impairment. 2019 ACR/ARP Annual Meeting; 2019: *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).

- Durcan L, Clarke WA, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence. J Rheumatol. 2015;42(11):2092-7.
- Société suisse de Pharmacologie clinique et de Toxicologie. Bases de la thérapie médicamenteuse 2005.