

Prévention et traitement de la COVID-19 avec la chloroquine ou l'hydroxychloroquine

Points essentiels :

- Nous disposons de trop peu de données pour pouvoir affirmer que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine prévient ou traite la COVID-19.
- L'analyse préliminaire des données les plus importantes à ce jour montre que le traitement par l'hydroxychloroquine n'a pas d'effet significatif sur la morbidité ou le taux de mortalité de la maladie¹.
- L'usage de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19 pourrait être associé à des effets indésirables importants.
- L'usage de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine pour la COVID-19 devrait être réservé aux essais cliniques, jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles.

Contexte :

Partout dans le monde, on récence des cas où des médecins prescrivent la chloroquine ou l'hydroxychloroquine à des patients bien portants pour prévenir et traiter la COVID-19. Cette pratique constitue une menace pour l'approvisionnement canadien de ces médicaments pour les patients qui y ont recours sur une base régulière (p. ex., lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde).

Alors que les données probantes se sont révélées contradictoires et de faible qualité (p. ex., échantillon de petite envergure, absence de groupe témoin, différences initiales significatives entre le groupe témoin et le groupe d'intervention, schémas posologiques divers), une récente analyse des données les plus importantes à ce jour (l'essai Recovery mené au Royaume-Uni) montre que l'hydroxychloroquine n'est pas efficace dans le **traitement** des patients hospitalisés atteints de la COVID-19¹. L'efficacité de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine dans la **prophylaxie pré-exposition ou post-exposition** n'a pas encore été établie et fait actuellement l'objet d'études cliniques. Des études préliminaires signalent d'importants effets indésirables associés à l'usage de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19, dont une possible augmentation du taux de mortalité chez les patients atteints de la COVID-19^{2,3,4}. Les études ont également révélé un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc, particulièrement lorsqu'elles sont utilisées en association avec l'azithromycine^{1,2,3,5,6,7,8,9,10}. Les préoccupations à l'égard de ces effets indésirables graves ont d'abord incité l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à suspendre temporairement le volet portant sur l'hydroxychloroquine de l'essai Solidarité¹¹. À la suite d'un examen des données disponibles sur l'innocuité de l'hydroxychloroquine, l'OMS a repris l'étude sur l'hydroxychloroquine¹². De même, après l'analyse des résultats provisoires de l'étude Recovery, une étude de grande envergure menée au Royaume-Uni, le Comité de sécurité n'a trouvé aucun signe de préjudice pour les participants à l'étude. Jusqu'à ce que ce qu'on obtienne davantage de données, l'usage de ces agents est considéré strictement expérimental, c'est pourquoi leur usage doit être réservé aux essais cliniques^{13,14,15}.

Études cliniques :

Des études *in vitro* suggèrent que la chloroquine et l'hydroxychloroquine possèdent une activité antivirale contre la COVID-19¹⁶. La section suivante présente un résumé d'une part des études ayant relevé des bénéfices de l'usage de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine et d'autre part des études ayant plutôt relevé des préjudices ou simplement aucun bénéfice.

Les études suivantes corroborent l'usage de la chloroquine/l'hydroxychloroquine pour les résultats mentionnés :

Prophylaxie pré-exposition et post-exposition :

- Dans le cadre d'une étude cas-témoin de grande envergure menée en Inde, des taux plus faibles d'infection à SRAS-CoV-2 confirmée par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ont été observés chez les travailleurs de la santé ayant reçu de l'hydroxychloroquine¹⁷.

Charge virale et délai de clairance de l'ARN viral :

Interpréter ces résultats avec prudence car ils ne prouvent pas qu'il y ait un bénéfice clinique (c.-à-d. progression de la pneumonie, réduction du taux de mortalité ou durée de l'hospitalisation associée à la COVID-19).

- Une petite étude ouverte menée en France a montré que l'hydroxychloroquine (seule ou en association avec de l'azithromycine) pourrait être efficace pour réduire la charge virale dans les échantillons nasopharyngés¹⁸.
- Une étude d'observation subséquente réalisée par le même groupe auprès de patients atteints d'une forme légère de la COVID-19 suggère que l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine pourrait réduire la charge virale¹⁹.

- Une étude d'observation avec témoins historiques suggère que la chloroquine diminue le délai de clairance virale ainsi que la durée de la fièvre chez le patient atteint d'une forme légère de la maladie²⁰.
- Dans le cadre d'un essai de petite envergure à répartition aléatoire avec comparateur actif (lopinavir/ritonavir), le traitement à la chloroquine a été associé à une clairance virale plus rapide que le traitement avec l'association lopinavir/ritonavir²¹.

Fièvre, toux ou pneumonie :

- Dans le cadre d'un essai contrôlé à répartition aléatoire de petite envergure, les patients atteints de COVID-19 légère traités à l'hydroxychloroquine ont fait de la fièvre et eu de la toux moins longtemps (différence d'un jour par rapport à la médiane entre le groupe témoin et celui traité à l'hydroxychloroquine)²². Les patients traités par l'hydroxychloroquine étaient également plus susceptibles de présenter une amélioration radiologique de la pneumonie²².

Durée de l'hospitalisation ou taux de mortalité :

- Une étude rétrospective menée en Chine suggère que le traitement avec l'hydroxychloroquine pourrait réduire le taux de mortalité chez les patients gravement malades, possiblement en raison d'une diminution de l'IL-6²³.
- ~~De même, une étude rétrospective menée en France suggère que l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine pourrait réduire le taux de mortalité²⁴. [retirée]~~
- La chloroquine a été associée à une hospitalisation plus brève, comparativement à l'association lopinavir/ritonavir²⁰.
- Une vaste étude rétrospective menée aux États-Unis suggère que le traitement avec l'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés serait associé à un taux de mortalité inférieur²⁵.

En revanche, les études suivantes n'ont révélé aucun bénéfice à l'usage de la chloroquine/l'hydroxychloroquine pour les résultats mentionnés :

Prophylaxie pré-exposition ou post-exposition de la COVID-19 :

- Une étude rétrospective sur les bases de données réalisée aux États-Unis a révélé que les patients dont la maladie rhumatologique ou auto-immune est traitée avec l'hydroxychloroquine ont autant de risque de contracter la COVID-19 que les patients du groupe témoin²⁶.
- Un essai contrôlé à double insu à répartition aléatoire a révélé que l'hydroxychloroquine n'était pas efficace pour prévenir la COVID-19 après l'exposition (d'exposition à risque modéré et élevé à un cas confirmé de COVID-19)²⁷.

Charge virale et délai de clairance de l'ARN viral :

- Un essai contrôlé à répartition aléatoire réalisé en Chine a montré que le traitement par l'hydroxychloroquine n'avait pas eu une incidence significative sur la charge virale des échantillons nasopharyngés²⁸.
- Dans le cadre d'un essai ouvert contrôlé à répartition aléatoire, l'hydroxychloroquine n'a pas eu d'effet significatif sur le délai de clairance de l'ARN viral²⁹.
- Des conclusions similaires ont été tirées dans le cadre d'études de cohortes rétrospectives; la chloroquine³⁰ et l'hydroxychloroquine³¹ n'ont pas été associées à une clairance virale accrue.
- Une étude rétrospective de petite envergure suggère que, comparé aux soins normaux, l'usage de l'hydroxychloroquine est associé à une clairance virale plus lente³².

Durée de l'hospitalisation ou taux de mortalité :

- Dans le cadre d'une étude de petite envergure, on a utilisé les dossiers médicaux des patients pour comparer la progression de la maladie ainsi que le taux de mortalité chez les patients qui ont reçu de l'hydroxychloroquine et ceux qui n'en ont pas reçu³³. L'hydroxychloroquine ne s'est pas révélée efficace pour réduire la mortalité, le nombre de transferts aux soins intensifs ou le nombre de cas de syndrome de détresse respiratoire aigu³³.
- Une étude rétrospective menée aux États-Unis a montré que l'usage de l'hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine était associé à un taux de mortalité accru³⁴.
- En revanche, une autre étude rétrospective menée aux États-Unis a signalé que l'hydroxychloroquine n'avait ni augmenté ni diminué le risque de décès³⁵.
- ~~Une étude multinationale de grande envergure sur les données issues de registres portant sur 96 032 patients dans 671 hôpitaux a révélé que l'utilisation de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine, seule ou en association avec un macrolide, était associée à une augmentation significative du taux de mortalité et de la fréquence des arythmies ventriculaires⁴. [retirée]~~

- *L'intégrité des données et la méthodologie utilisée dans le cadre de cette étude ont été remises en question et le journal qui a publié cette étude – The Lancet, a émis un avertissement formel concernant l'étude*³⁶. Les auteurs se sont ensuite dissociés de l'article.
- Une analyse préliminaire des données de l'essai Recovery mené au Royaume-Uni (1 542 patients hospitalisés répartis aléatoirement ont reçu l'hydroxychloroquine et 3 132 patients répartis aléatoirement ont reçu uniquement les soins habituels), a montré que l'hydroxychloroquine est inefficace pour réduire le taux de mortalité, la durée de l'hospitalisation et l'issue de la maladie¹. Les chercheurs ont donc interrompu le recrutement de patients pour le volet portant sur l'hydroxychloroquine de l'essai Recovery¹. De même, l'OMS et le NIH ont tous deux interrompu le volet portant sur l'hydroxychloroquine des essais (Solidarité et ORCHID, respectivement)^{37, 38}.

Recommandation :

Les pharmaciens doivent exercer leur jugement professionnel pour déterminer le bien-fondé de toute prescription hors indication qu'ils reçoivent pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Ceci est important pour éviter d'exposer les patients à des effets indésirables inutiles et pour s'assurer que nous disposons d'une réserve suffisante pour traiter les patients ayant des affections médicales (p. ex., lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) pour lesquelles ces produits sont homologués.

La situation de la COVID-19 évolue, et la collecte de données se poursuit. Les données probantes concernant l'usage de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19 seront revues à mesure que nous les obtiendrons, et la présente déclaration sera mise à jour en conséquence.

Préparée le 23 mars 2020

Révisée par les pairs le 13 mai 2020

Mise à jour afin d'inclure les dernières données probantes :

- le 29 mars 2020 pour inclure les références 19 et 26
- le 2 avril 2020 pour inclure la référence 22
- le 17 avril 2020 pour inclure les références 2, 3, 5, 15, 29, 31 et 33
- le 13 mai 2020 pour inclure les références 6, 7, 8, 9, 10, 20, 21, 23, 24, 28, 30, 31, 32 et 35
- le 26 mai 2020 pour inclure les références 4 et 11; la référence 24 a été retirée
- le 5 juin 2020 pour inclure les références 12, 27 et 34; la référence 4 a été retirée
- le 7 juin 2020 pour inclure la référence 1
- le 15 juin 2020 pour inclure la référence 17
- le 23 juin 2020 pour inclure les références 37 et 38
- le 10 juillet 2020 pour inclure la référence 25

Références

1. Statement from the chief investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 tHERapy (RECOVERY) trial on hydroxychloroquine, 5 juin 2020 [document PDF]. [En ligne. Page consultée le 7 juin 2020.] www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf.
2. Chorin E, Dai M, Shulman E et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin [letter to the editor]. *Nat Med* 2020 April 24.
3. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(4):e208857.
4. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020 May 22. [Rétraction publiée le 5 juin 2020, *The Lancet*.]
5. Lane J, Weaver J, Kostka K et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid widespread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
6. Bessière F, Rocchia H, Delinière A 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* 2020 May 1. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
7. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH et al. Safety signals for QT prolongation or torsades de pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Social Adm Pharm* 2020 Apr 19. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
8. van den Broek MPH, Möhlmann JE, Abeln BGS et al. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J* 2020 Apr 29. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
9. Bonow RO, Hernandez AF, Turakhia M. Hydroxychloroquine, coronavirus disease 2019, and QT prolongation. *JAMA Cardiol* 2020

- May 1. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
10. 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 disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 May 1. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
 11. WHO halts hydroxychloroquine trial for coronavirus amid safety fears [Internet] *The Guardian* 2020 May 25. [En ligne. Page consultée le 26 mai 2020.] www.theguardian.com/world/2020/may/25/who-world-health-organization-hydroxychloroquine-trial-trump-coronavirus-safety-fears.
 12. World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [internet]. 3 juin 2020. [En ligne. Page consultée le 3 juin 2020.] www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---03-june-2020.
 13. Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium: version 7 [document PDF]. 7 avril 2020. [En ligne.] [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf).
 14. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia [Traduit en anglais par l'Organisation mondiale de la santé.] 3 mars 2020.
 15. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 Apr 27. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
 16. Yao X, Ye F, Zhang M 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 Mar 9 [Diffusion en ligne avant l'impression.]
 17. Chatterjee P, Anand T, Singh KJ et al. Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: a case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res* 2020;151(5):459-67.
 18. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 20. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
 19. Gautret P, Lagier JC, Parola 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;34:101663
 20. Huang M, Li M, Xiao F et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *National Science Review* 28 May 2020. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
 21. Huang M, Tang T, Pang P et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol* 2020;12(4):322-5.
 22. Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
 23. Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
 24. Davido B, Lansaman T, Bessis S et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY COVID)? À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.] [Retirée.]
 25. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2 juillet 2020. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
 26. Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL et al. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev* 2020 May 5. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
 27. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. *N Engl J Med* 2020 Jun 3. [Diffusion en ligne avant l'impression.]
 28. Chen J, Liu D, Liu L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020;49(2):215-9.
 29. Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
 30. Chen X, Zhang Y, Zhu B et al. Associations of clinical characteristics and antiviral drugs with viral RNA clearance in patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
 31. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J et al. 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;50(4):384

32. Mallat J, Hamed F, Balkis M et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: a retrospective study. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
33. Mahevas M, Tran VT, Roumier M et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
34. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. À l'impression. [Diffusion avant l'examen par les pairs.]
35. Geleris J, Sun Y, Platt J et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(25):2411-8.
36. Expression of concern: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [internet]. *The Lancet* 3 juin 2020. [En ligne. Page consultée le 3 juin 2020.] [www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext).
37. National Institutes of Health. NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine [internet]. 20 juin 2020. [En ligne. Page consultée le 23 juin 2020.] www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine.
38. World Health Organization: "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments [internet]. 17 juin 2020. [En ligne. Page consultée le 23 juin 2020.] www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments.