



## L'utilisation de la Chloroquine en contexte de la Covid-19:

### État des connaissances

## UÉTMIS

Cécile ADAM  
Hassan OUALI

23 mars 2020

## Table des matières

Table des matières.....	2
<b>1 La question de recherche.....</b>	<b>3</b>
<b>2 Méthodologie de recherche.....</b>	<b>3</b>
2.1 Méthode de recherche.....	3
<b>3 Résultats.....</b>	<b>4</b>
3.1 Chloroquine vs hydroxychloroquine .....	4
3.2 Revues et autres études pertinentes .....	4
3.3 Le contexte pédiatrique .....	4
3.4 Recommandations d'organismes ; juridictions et consensus d'experts .....	6
<b>4 Conclusions.....</b>	<b>7</b>
<b>5 Annexes.....</b>	<b>8</b>
<b>6 Références .....</b>	<b>13</b>

## **1 La question de recherche**

---

Quel est l'état actuel des connaissances sur l'utilisation de la chloroquine en contexte de la Covid-19?

## **2 Méthodologie de recherche**

---

### **2.1 Méthode de recherche**

Étant donné le caractère spécifique et urgent de la demande une revue de la littérature a été entamée au niveau de la base de donnée PubMed, des moteurs de recherche Google et Google Scholar ainsi que de différents sites web d'organismes de santé à l'échelle internationale. L'objectif était de recenser la documentation scientifique et les recommandations cliniques en lien avec l'utilisation de la chloroquine en traitement de la maladie du Covid-19 parue en Chine en décembre 2019.

## 3 Résultats

---

### 3.1 Chloroquine vs hydroxychloroquine

La chloroquine, antipaludique utilisé en traitement et en prophylaxie de la malaria, est efficace pour inhiber le cycle de réplication de plusieurs virus à ADN ou ARN, incluant la plupart des coronavirus humains (Savarino et al. 2006; Rolain et al. 2007; Yan et al. 2013; Devaux et al. 2020). La chloroquine agit en augmentant le pH requis pour la fusion cellule-virus ainsi que sur la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV (Vincent et al. 2005; Rolain et al. 2007).

L'hydroxychloroquine est mieux tolérée, les patients présentent moins d'effets secondaires que pour la chloroquine (Zhou et al. 2016). De plus, elle semble présenter moins d'interactions avec d'autres médicaments (Yao et al. 2020), elle est peu dispendieuse et elle est plus facilement disponible (Sahraei et al. 2020).

### 3.2 Revues et autres études pertinentes

Cortegiani et al. (2020) ont recensé 6 articles et 23 études cliniques enregistrées en Chine pour l'utilisation de la chloroquine dans le traitement de la COVID-19. Selon cette revue systématique, la chloroquine semble être efficace pour limiter la réplication du SRAS-CoV-2 *in vitro*. Cette revue met également en évidence une publication chinoise montrant que la chloroquine a démontré une efficacité dans le traitement de la pneumonie associée à la COVID-19 chez plus de 100 patients dans différents essais cliniques (Gao et al. 2020). Cependant, l'équipe de Cortegiani souligne l'absence de preuves de ces essais dans les registres d'essais cliniques et souligne les enjeux éthiques qui entourent ces études.

Il est à noter que les données des essais cliniques chinois sont d'importance capitale pour permettre à la communauté scientifique internationale d'analyser les résultats et de guider les pratiques cliniques (Touret et al. 2020).

Plusieurs essais cliniques sur la chloroquine ainsi que d'autres antiviraux (Remdésivir ; Lopinavir/ritonavir..) sont en cours (WHO-international critical trial platform).

Par ailleurs, Zhang et al. (2020) suggèrent une évaluation nutritive du patient avant l'administration d'un traitement (général; spécifique ou antiviral) ainsi que l'administration du « plasma convalescent » s'il est disponible.

Deux études pertinentes *in vitro* sont actuellement disponibles sur l'utilisation de la chloroquine (Wang et al. 2020) et l'hydroxychloroquine (Yao et al. 2020) sur le virus SARS-CoV-2. Ces deux études montrent une haute efficacité de la chloroquine/hydroxychloroquine dans le contrôle de l'infection. Une revue récente résume les principaux résultats des études *in vitro* sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine sur les différents coronavirus (Colson et al. 2020b).

### 3.3 Le contexte pédiatrique

Il apparaît que les enfants sont rarement touchés par le COVID-19. Une étude démographique en milieu pédiatrique en Chine a étudié le profil de la maladie du Covid-19 chez les enfants de moins de 16 ans (Lu et al. 2020). Sur les 1391 enfants testés, 171 (12.3%) ont été testés positifs. Parmi ces cas, 71 patients (41.5%) présentaient de la fièvre et 27 patients (15.8%) n'ont montré aucun signe d'infection ou de pneumonie. Au contraire, 12 patients présentaient des signes de pneumonie mais pas de symptômes d'infection. Pendant l'étude, 3 patients ont eu besoin de soins intensifs. Ces patients présentaient une

condition particulière, à savoir une hydronéphrose, une leucémie ou une intussusception. Au final, l'étude a enregistré le décès d'un patient âgé de 10 mois avec une intussusception, 21 patients stables et 149 patients sortis de l'hôpital.

Le faible taux d'infection ou d'absence de symptômes chez les enfants pourrait être dû à leur programme de vaccination intense (Zhang et al. 2020). En effet, les vaccins contre les virus à ARN et les adjuvants utilisés pourraient aider les enfants à échapper à l'infection.

Plusieurs vaccins recombinants contre la rougeole exprimant la protéine S du SRAS ou du MERS ont démontré une protection contre le SRAS et une forte réponse immunitaire dans des études in vivo (Escrion et al. 2014; Bodmer et al. 2018; Frantz et al. 2018). Ces études soulèvent des hypothèses intéressantes sur l'effet des vaccins recombinants contre le virus SARS-COV-2 et devraient être considérées pour limiter la propagation de ce virus. Les vaccins contre la rougeole, la polio, le virus de l'encéphalite japonaise, le virus de la grippe et les vaccins contre la rage pourraient être utilisés comme choix alternatif pour prévenir la transmission entre humains en immunisant les personnes non infectées (Zhang et al. 2020).

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de la chloroquine en contexte pédiatrique. Son utilisation chez l'enfant devrait être considérée dans le cadre d'un protocole de recherche.

### 3.4 Recommandations d'organismes ; juridictions et consensus d'experts

Plusieurs sites web d'agences et d'organismes en Amérique du Nord, en Europe et en Asie ont été visités. Seules les sources qui ont rendu public l'information en lien avec la question de recherche ont été listées ci-dessous :

Agences et organismes en santé publique	Recommandations, Avis d'experts; conseils cliniques en lien avec le Covid-19
OMS	Par manque d'évidence solide sur l'efficacité de divers médicaments potentiels pour la prévention et les traitements de la Covid-19, l'OMS ne recommande <b>aucun traitement spécifique</b> <sup>1</sup> .
INESS	N'appuie pas un usage <b>généralisé</b> de la <b>chloroquine ou de l'hydroxychloroquine (Annexe 1)</b>
Center for Disease Control and Prevention (CDC)	Ne recommande <b>aucun traitement potentiel</b> étant donné l'absence d'essais cliniques sur les humains.
FDA	Ne recommande pas l'utilisation de la <b>chloroquine</b> comme traitement pour la Covid-19. Toutefois le FDA <b>collabore</b> actuellement avec différentes agences et centres de recherche pour étudier <b>l'utilisation potentielle de la chloroquine chez des cas Covid-19 légers à modérés.</b>
(CAPM) China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care.(Smith et al.2020)	Ne recommande pas la chloroquine pour mais plutôt: Lopinavir/Ritonavir 2 capsule (dose non spécifiée) par voie orale en association avec l'Interféron alfa nébulisée (5 million unités dans l'eau stérile pour injection inhalée deux fois par jour)
Chinese Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia. (Dong et al.2020)	La chloroquine figure dans la liste des antiviraux utilisés pour le traitement de la Covid19 : 500 mg Chloroquine *2/jour, par voie orale pour un traitement max de 10 jours.
Consensus experts en Chine (Zohnghua, 2020)	<b>Chloroquine 500 mg *2/jour</b> , par voie orale pour un traitement max de 10 jours pour des patients sans contre-indications à la chloroquine, diagnostiqués comme des cas légers, modérés ou sévères
Consensus d'experts en Corée du sud (Korea biomedical review, 2020)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients jeunes ou présentant des symptômes modérés les traitements antiviraux ne sont pas recommandés.</li> <li>Chez les patients présentant des symptômes sévères ou vulnérables, Lopinavir; 400 mg/Ritonavir 100 mg <b>ou Chloroquine 500 mg</b> par jour par voie orale est recommandé</li> <li>Comme la chloroquine n'est pas disponible en Corée, <b>l'Hydroxychloroquine 400 mg</b> est recommandée</li> <li>Aucune évidence n'est disponible pour une <b>double thérapie</b> : Lopinavir/Ritonavir + Chloroquine ou Hydroxy-chloroquine. La combinaison pourrait causer de sérieux effets indésirables. Elle devrait être faite avec <b>précaution au besoin.</b></li> <li>Le traitement antiviral devrait être administré entre 7 et 10 jours. Cette période pourrait être réduite ou élargie en fonction de la sévérité du cas.</li> <li>Si ce traitement apparaît inefficace, Ribavirin et interferon pourrait être considéré.</li> </ol>
Belgique	Traitement symptomatique + traitement antiviral par

<sup>1</sup> Toutefois, l'OMS met à la disposition des cliniciens un modèle de gestion de la prise en charge des patients Covid-19.

	<b>l'Hydroxychloroquine</b> (si pas de contradictions) : 400 mg au premier jour/400 mg après 12h/200 mg jusqu'au 5ème jour de traitement (Annexe 2)
Autres pays Européens : France ; Italie; Pays-Bas et Suisse	(Annexe 3)

## 4 Conclusions

---

Les données des premières études *in vitro* montrent que la chloroquine/hydroxychloroquine est efficace contre le virus SARS-COV-2. Néanmoins, le manque de résultats d'études *in vivo* et d'essais cliniques randomisés ne permet pas aux différentes organisations et juridictions d'avoir un consensus sur une recommandation généralisée sur la chloroquine/hydroxychloroquine.

Ce manque de consensus est constaté également lorsque certaines juridictions ou milieux hospitaliers utilisent ce traitement dans le cas d'infections liées au Covid-19 sur plusieurs niveaux : association avec d'autres traitements ; dosage et durée du traitement.

## 5 Annexes

---

### Annexe 1: Position de l'INESS

#### CONSTATS DE L'INESS

- Il n'existe actuellement aucun traitement dont l'efficacité est documentée pour le traitement de la COVID-19;
- La chloroquine et l'hydroxychloroquine semblent présenter une activité antivirale in vitro sur plusieurs coronavirus, y compris les souches responsables de la COVID-19;
- Leur activité in vivo n'est pas documentée;
- Un essai clinique chinois portant sur une centaine de patients aurait montré des résultats prometteurs en termes de réduction de la durée de la maladie et des complications; peu d'informations sont toutefois disponibles pour évaluer formellement l'efficacité de ces molécules.
- La chloroquine et l'hydroxychloroquine présentent un profil d'innocuité et d'interactions médicamenteuses pouvant limiter leur utilisation. La toxicité rénale possible est un facteur important à considérer avant l'instauration d'un tel traitement dans le contexte de la COVID-19. L'hydroxychloroquine est un métabolite moins toxique que la chloroquine.
- Les posologies utilisées pour le traitement de la COVID-19 varient d'une juridiction à l'autre ce qui ajoute de l'incertitude.

#### POSITION DE L'INESS

Malgré certains résultats encourageants d'essais cliniques portant sur de petites cohortes de patients, les données disponibles n'appuient pas un usage généralisé de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine chez les patients souffrant de la COVID-19.

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

Source : INESS



**Annexe 2 : Conseils cliniques provisoires en lien avec la prise en charge des patients-Covid19 en Belgique**

Table 2 : Supportive care & antiviral treatment of hospitalized patients with suspected or confirmed COVID-19

Clinical category	Supportive Care	Additional antiviral therapy	Precautions
<b>Suspicion of COVID-19</b> ➤ Mild-to-moderate symptoms (no dyspnea) ➤ No risk group <sup>3</sup> <i>ex. Hospitalization for social-related reasons</i>	Symptomatic treatment	No	Use paracetamol in first-line (usual dosage), and NSAIDs with caution (if really required)

<p><b>Suspicion of COVID-19</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Mild-to-moderate symptoms (no dyspnea)</b></li> <li>➤ <b>Risk group<sup>4</sup></b></li> </ul> <p>Or</p> <p><b>Suspicion of COVID-19 AND alarming symptoms (dyspnea)</b></p>	<p><i>Case by case discussion, if possible with an Infectious Disease Specialist, to initiate an empirical antiviral therapy, based on the potential delay to obtain results (antiviral therapy is expected to be more efficient if started early in the course of the disease).</i></p> <p><i>If decision to treat empirically, follow the treatment options as described for "CONFIRMED CASES".</i></p>	
<p><b>Confirmed COVID-19</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Mild-to moderate disease (no O2 requirement/no evidence of pneumonia)</b></li> <li>➤ <b>Risk group<sup>4</sup></b></li> </ul>	<p>Symptomatic treatment</p> <p>Consider start <b>hydroxychloroquine</b> (Plaquenil®) IF NO CONTRA-INDICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg at suspicion/diagnosis;</li> <li>• 400 mg 12 h later</li> <li>• Followed by 200 mg BID up to Day 5</li> </ul> <p><i>NB: stop hydroxychloroquine if follow-up at home</i></p> <p><i>If no hydroxychloroquine available, consider chloroquine base 600 mg (10mg/kg) at diagnosis and 300mg (5 mg/kg) 12 h later, followed by 300 mg (5 mg/kg) BID up to Day 5 or chloroquine phosphate 1000mg at diagnosis and 500mg 12h later, followed by 300mg BID up to day</i></p>	<p><b>Contra-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>QTc &gt; 500 msec</b></li> <li>➤ <b>drug interaction; check at <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-druginteractions.org</a> (Liverpool)</b> Interaction potential of hydroxychloroquine is likely the same as chloroquine</li> <li>➤ <b>Myasthenia gravis</b></li> <li>➤ <b>Porphyria</b></li> <li>➤ <b>Retinal pathology</b></li> <li>➤ <b>Epilepsy</b></li> </ul> <p><b>NB: pregnancy is not a contra-indication as such</b> (large safety experience with chloroquine); see risk/benefit balance</p> <p>Perform ECG daily if initial QTc 450-500 msec, and biochemistry according to underlying disease</p>
<p><b>Confirmed COVID-19 Severe disease</b></p> <p>≥ 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Respiratory rate ≥30/min (adults); ≥40/min (children &lt; 5)</b></li> <li>➤ <b>Blood oxygen saturation ≤93%</b></li> <li>➤ <b>PaO2/FiO2 ratio &lt;300</b></li> <li>➤ <b>Lung infiltrates &gt;50% of the lung field within 24-48 hours</b></li> </ul>	<p>Optimal supportive care in hospital WARD (or ICU)</p> <p>Provide O2</p> <p>Consider carefully antibiotics or antifungals according to local epidemiology</p> <p>Start <b>hydroxychloroquine</b> (Plaquenil®) IF NO CONTRA-INDICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg at diagnosis;</li> <li>• 400 mg 12 h later</li> <li>• Followed by 200 mg BID up to Day 5</li> </ul> <p><i>NB: If no hydroxychloroquine available, consider chloroquine base 600 mg (10mg/kg) at diagnosis and 300mg (5 mg/kg) 12 h later, followed by 300 mg (5 mg/kg) BID up to Day 5 OR chloroquine phosphate 1000mg at</i></p>	<p><b>Contra-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>QTc &gt; 500 msec</b></li> <li>➤ <b>drug interaction (check at <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-druginteractions.org</a> (Liverpool))</b> Interaction potential of hydroxychloroquine is likely the same as chloroquine</li> <li>➤ <b>Myasthenia gravis</b></li> <li>➤ <b>Porphyria</b></li> <li>➤ <b>Retinal pathology</b></li> <li>➤ <b>Epilepsy</b></li> </ul> <p><b>NB: pregnancy is not a contra-indication as such</b> (large safety</p>

		<p><i>diagnosis and 500mg 12h later, followed by 300mg BID up to day 5</i></p> <p>Consider <b>lopinavir/ritonavir 400/100 mg</b> (= 2 tablets of 200/50 mg) BID for 14 days) as second choice <b>ONLY if hydroxychloroquine/chloroquine contra-indicated and provided it can be administered within 10 days after symptoms onset (check also drug interaction!); or in children &lt; 10 kg (after IDS advice)</b></p>	<p>experience with chloroquine); see risk/benefit balance</p> <p>Perform basic biochemistry daily and ECG daily if initial QTc &gt; 450 msec (+ other indicated investigations)</p> <p>Avoid quinolones if possible, or monitor closely the QT if these antibiotics are needed</p> <p><b>In case antibiotics must be provided, consider to add azithromycin (given its possible synergistic effect with hydroxychloroquine) BUT with a particular caution for interaction and QTc prolongation (daily ECG or cardiac monitoring)</b></p>
<p><b>Confirmed COVID-19 Critical disease</b></p> <p><b>≥ 1 of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Acute Respiratory Distress Syndrome</b></li> <li>➤ <b>Sepsis</b></li> <li>➤ <b>Altered consciousness</b></li> <li>➤ <b>Multi-organ failure</b></li> </ul>	<p>Optimal supportive care in ICU</p> <p>Mechanical ventilation</p> <p>Specific prevention &amp; treatment of ARDS</p> <p>Track secondary bacterial and opportunistic (<i>Aspergillus</i>) infections</p> <p>Prevention of sub-sequent lung fibrosis</p> <p>NB: ongoing studies with dexamethasone, tocilizumab,... in this most critical group</p>	<p><b>Remdesivir</b> (compassionate use)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg loading dose (IV, within 30 min)</li> <li>• 100 mg OD for 2 to 10 days</li> </ul> <p>If remdesivir unavailable: Consider <b>(hydroxy)chloroquine</b>, crushed in nasogastric tube, at the same dosage and monitoring as above; replace with remdesivir if it becomes available</p> <p>However, since the clinical efficacy of (hydroxy)chloroquine is not demonstrated, caution is required in case of kidney/liver/cardiac failure, and abstention in such situations is preferred</p>	<p><b>At this moment very restricted availability of remdesivir (long delay for supply) and very strict criteria released by Gilead</b></p> <p><b>Inclusion criteria</b> ICU + confirmation SARS-Cov-2 by PCR + mechanical ventilation</p> <p><b>Exclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evidence of MOF</li> <li>- Need of inotropic agents</li> <li>- Creatinine clearance &lt; 30 ml/min, dialysis, or hemofiltration</li> <li>- Transaminases &gt; 5X ULN</li> </ul> <p><b>This means that most (if not all) patients in ICU will not be eligible.</b></p> <p>Still limited information on drug interaction is available. Risk-benefit assessment should be made individually. Close monitoring of remdesivir toxicity or diminished efficacy of concomitant drug is recommended. Check also for interaction with remdesivir at <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">http://www.covid19-druginteractions.org</a> (Liverpool).</p>

Source :

[https://epidemiology.wivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiology.wivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)

**Annexe 3 : Protocoles Traitements Covid-19 dans quelques pays Européens**

Disease category	Italy (Lombardia protocol)	France	Netherlands	Switzerland
➤ Mild-to-moderate disease	No antiviral treatment	No antiviral treatment	No antiviral treatment	No antiviral treatment
➤ No risk group				
➤ Mild-to-moderate disease	lopinavir/ritonavir + chloroquine or hydroxychloroquine for 5-7 days	Consider lopinavir/ritonavir; duration depending on monitoring of viral excretion	Consider chloroquine for 5 days	? (not mentioned)
➤ Risk group				
➤ Severe disease	remdesivir + chloroquine or hydroxychloroquine for 5-20 days (if no remdesivir: maintain lopinavir/ritonavir with chloroquine)	remdesivir; duration depending on monitoring of viral excretion  (No second choice)	chloroquine D1 (600-300 mg; D2-D5 300 mg BID)  lopinavir/ritonavir as second option (for 10-14 days)	Lopinavir/ritonavir (atazanavir/ritonavir as second choice)
➤ Critical disease	remdesivir + chloroquine or hydroxychloroquine for 5-20 days  (if no remdesivir: maintain lopinavir/ritonavir with chloroquine)	remdesivir; duration depending on monitoring of viral excretion  Lopinavir/ritonavir as second choice (case by case)	remdesivir (for 10 days) + chloroquine (for 5 days)	remdesivir as first choice (for 10 days)  lopinavir/ritonavir (+ hydroxychloroquine if < 65 years/no comorbidity) as second choice (if remdesivir unavailable). Tocilizumab (in case of MOF and inotropic support)

Source :

[https://epidemiowivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiowivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)

## 6 Références

---

1. Bodmer BS, Fiedler AH, Hanauer JRH, Pruffer S, Muhlebach MD. Live-attenuated bivalent measles virus-derived vaccines targeting Middle East respiratory syndrome coronavirus induce robust and multifunctional T cell responses against both viruses in an appropriate mouse model. *Virology*. 2018;521:99-107. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.05.028>
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) mise à jour du 07 mars 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> consultation: le 23 mars 2020.
3. Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARSCoV- 2. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105923. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>.
4. (b)Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
5. Conseils cliniques provisoires en lien avec la prise en charge des patients Covid-19 en Belgique accessible au :[https://epidemiowivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://epidemiowivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf). Dernière consultation: le 23 mars 2020
6. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care*, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
7. Devaux C, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights for antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID 19? *Int J Antimicrob Agents* 2020
8. Dong Liying , Shasha Hu, Jianjun Gao. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2020; 14(1):58-60
9. Escriou N, Callendret B, Lorin V, et al. Protection from SARS coronavirus conferred by live measles vaccine expressing the spike glycoprotein. *Virology*. 2014;452-453:32-41. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.01.002>
10. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-continues-facilitate-development-treatments>. Dernière consultation : le 23 mars 2020.
11. Frantz PN, Teeravechyan S, Tangy F. Measles-derived vaccines to prevent emerging viral diseases. *Microbes Infect*. 2018;20:493-500. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.01.005>
12. Gao J, Tian Z, and Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>

13. INESS. <https://www.iness.gc.ca/accueil/nouveaute/toutes-les-nouveautes.html>. Derrière consultation :le 23 mars 2020
14. Lu, J. Zhang, Y.Y. Li, Liu, Shen, Xu, and Wong. SARS-CoV-2 Infection in Children. New England journal of medicine. 2020.DOI: 10.1056/NEJMc2005073
15. OMS. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>. Derrière consultation: le 23 mars 2020.
16. Korea biomedical review: <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>  
Dernière consultation : le 23 mars 2020
17. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. Int J Antimicrob Agents 2007;30:297–308. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015
18. Sahraei Z., Shabani M., Shokouhi S., Saffaei A. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine, International Journal of Antimicrobial Agents, 2020, 105945, ISSN 0924-8579, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>
19. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. Lancet Infect Dis 2006; 6:67–9. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9.
20. Smith Tim, Tony Prosser. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. Downloaded from: [https://www.elsevier.com/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy\\_Mar-2020.pdf](https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf)
21. Touret Frank, Xavier de Lamballerie. Of chloroquine and COVID19. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
22. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J 2005; 2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69
23. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
24. Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. Cell Res. 2013;23(2):300–302. doi:10.1038/cr.2012.165
25. Yao et al.2020.In vitro Antiviral Activity and Projection of optimized Dosing of Hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2(Sars-Cov-2). Downloaded from <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>
26. Zhang Lei et Yunhui Liu. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020; 92:479–490.

27. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia 2020; 12; 43(3):185-18.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32164085>
28. Zhou et al.2016. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus,Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV),and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 291, NO. 17, pp. 9218–9232, April 22, 2016.