

ARTICLE DE RECHERCHE

Évaluation de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine pour la prévention de la COVID-19 (COPCOV) : un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo

William H. K. Schilling^{1,2*}, Mavuto Mukaka^{1,2}, James J. Callery^{1,2}, Martin J. Llewelyn^{3,4}, Cintia V. Cruz^{1,2}, Mehul Dhorda^{1,2}, Thatsanun Ngernseng¹, Naomi Wyathira^{1,2}, Manirat Ekkapongpiti¹, James A. Watson^{1,2,5}, Arjun Chandana^{2,6}, Ernie J. Nelwan^{7,8}, Raf L. Hammers^{2,9}, Anthony Etang^{1,2,10}, Mohammed Asim Beg¹¹, Samba So¹², William Yavo¹³, Aurel Constant Allabi¹⁴, Buddha Basnat^{2,15}, Sanjeev Kumar Sharma¹⁶, Modupe Amofa-Sekoi¹⁷, Paul Younga¹⁸, Amanda Adler¹⁹, Prayoon Yuentrakul¹, Tanya Cope¹, Janjira Thaipadungpanit^{1,20}, Panuvit Rienpradub¹, Mallika Imwong^{1,21}, Mohammad Yazid Abdad^{1,2}, Stuart D. Blacksell^{1,2}, Joël Tarning^{1,2}, Fréjus Faustin Goudjo²², Ange D. Dossou²³, Abibatou Konaté - Touré¹³, Serge-Brice Assi²⁴, Kra Ouffoué²⁵, Nasronudin Nasronudin^{26,27}, Brian Eka Rachman^{26,27}, Pradana Pupilles Romadhon^{26,27}, Didi Darmahadi Dewanto²⁸, Fait Oka Heryana²⁸, Theresia Novi²⁸, Ayodhya Pitaloka Pasaribu²⁹, Mutiara Mutiara³⁰, Miranda Putri Rahayu Nasution³⁰, Khairunnisa Khairunnisa³⁰, Fauzan Azima Dalimunthe²⁹ ans, Eka Airlangga³¹, Akmal Fahrezzy³¹, Yanri Subronto³² ans, Nur Rahmi Ananda³³, Mutia Rahardjani⁹ ans, Atika Rimainar⁹ ans, Ruth Khadembu Lucinde¹⁰ ans, Molline Timbwa¹⁰ ans, Otieno Edwin Onyango¹⁰ ans, Clara Agutu¹⁰ ans, Samuel Akech² ans 10, Mainga Hamaluba^{2,10}, Jairus Kipyego¹⁸, Obadiah Ngachi¹⁸, Fadima Cheik Haidara¹², Omar E. Traoré¹², Frank OIS Diara¹², Vasudha Khanal¹⁶, Piyush Dahal¹⁶, Suchita Shrestha¹⁵ ans, Samita Rijal¹⁵ ans, Yusuf Kaborey³⁴ ans, Eric Adezee³⁵, Ousmane Guindo³⁴, Farah Naz Qamar³⁶ ans, Abdul Momin Kazi³⁶ ans, Charles J. Woodrow^{37,38}, Steven Laird³⁹, Maina Cheeba¹⁷, Helen Ayles^{17,40}, Phaik Yeong Cheah^{1,2}, Walter R. J. Taylor^{1,2}, Elizabeth M. Batty^{1,2}, Kesinee Chotivanich^{1,20}, Sasithon Pukrittayakamee^{1,20}, Weerapong Phumratanaprapin²⁰, Lorenz von Seidlein^{1,2}, Arjen Dondorp^{1,2}, Nicholas P. J. Day^{1,2}, Nicholas J. White^{1,2}, au nom du Groupe de Collaboration COPCOV[†]

1 Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculté de médecine tropicale, Mahidol University, Bangkok, Thaïlande, **2** Centre de médecine tropicale et de santé mondiale, Nuffield Department of Medicine, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni, **3** Département de santé mondiale et d'infection, Brighton and Sussex Medical School, Brighton, Royaume-Uni, **4** Département de microbiologie et d'infection, Hôpitaux universitaires Sussex NHS Foundation Trust, Brighton, Royaume-Uni, **5** Unité de recherche clinique de l'Université d'Oxford, Hôpital des maladies tropicales, Hô Chi Minh-Ville, Vietnam, **6** Unité de recherche médicale d'Oxford au Cambodge, Hôpital d'Angkor pour enfants, Siem Reap, Cambodge, **7** Faculté de médecine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonésie, **8** Division de médecine tropicale et des maladies infectieuses, Département de médecine interne, Dr. Hôpital Cipto Mangokusumo, Jakarta, Indonésie, **9** Unité de recherche clinique de l'Université d'Oxford en Indonésie, Faculté de médecine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonésie, **10** Programme de recherche KEMRI-Wellcome Trust, Kilifi, Kenya, **11** Département de pathologie et de médecine de laboratoire, Hôpital universitaire Aga Khan, Karachi, Pakistan, **12** Centre pour le développement des vaccins (CVD-Mali), Bamako, Mali, **13** Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme, Institut National de Santé Publique, Abidjan, Côte d'Ivoire, **14** Faculté des Sciences de la Santé, Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin, **15** Unité de Recherche Clinique de l'Université d'Oxford Népal, Lalitpur, Népal, **16** Institut B.P. Koirala des Sciences de la Santé (BPKIHS), Dharan, Népal, **17** Zambart, Ecole de santé publique de l'Université de Zambie, Lusaka, Zambie, **18** Fountain Health Care Hospital, Fountain Projects and Research Office (FOPRO), Eldoret, Kenya, **19** Unité d'essais sur le diabète, Centre d'Oxford pour le diabète, l'endocrinologie et le métabolisme, Département Radcliffe de médecine, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni, **20** Département de médecine tropicale clinique, Faculté de médecine tropicale, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande, **21** Département de Médecine Tropicale Moléculaire et de Génétique, Faculté de Médecine Tropicale, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande, **22** Coordination de la Zone de Santé d'Allada Ze Toffo, Adjian, Bénin, **23** National

Public Health Laboratory, Cotonou, Benin, **24** Institut Pierre Richet, Institut National de Santé Publique, Bouaké, Côte d'Ivoire, **25** Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bouaké, Bouaké, Côte d'Ivoire, **26** Faculté de médecine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonésie, **27** Hôpital universitaire Universitas Airlangga, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonésie, **28** Hôpital Husada Utama, Surabaya, Indonésie, **29** Faculté de médecine, Université de Sumatra du Nord, Medan, Indonésie, **30** Hôpital Murni Teguh, Medan, Medan, Indonésie, **31** Hôpital Bunda Thamrin, Medan, Indonésie, **32** Département de médecine interne, Faculté de médecine, de santé publique et d'infirmières, Universitas Gadjah Mada/ Hôpital Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonésie, **33** Hôpital Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonésie, **34** Epicentre, Niamey, Niger, **35** Université Abdou Moumouni de Niamey, Faculté des Sciences de la Santé, Niamey, Niger, **36** Département de pédiatrie et de santé infantile, Hôpital universitaire Aga Khan, Karachi, Pakistan, **37** Département des maladies infectieuses, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, Royaume-Uni, **38** Université d'Oxford, Division des sciences médicales, Hôpital John Radcliffe, Oxford, Royaume-Uni, **39** University Hospitals of Coventry and Warwickshire NHS Trust, Coventry, Royaume-Uni, **40** Département de recherche clinique, Faculté des maladies infectieuses et tropicales, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni

† L'appartenance au groupe de collaboration COPCOV est fournie dans le fichier d'information de soutien [S1 Text](#).

* william@tropmedres.ac

Abstrait

Arrière-plan

L'hydroxychloroquine (HCQ) s'est avérée inefficace dans le traitement des patients hospitalisés pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), mais des incertitudes subsistent quant à son innocuité et à son efficacité en chimioprévention. Les précédents essais contrôlés randomisés (ECR) de chimioprévention n'ont pas montré individuellement les avantages de l'HCQ contre le COVID-19 et, bien que la méta-analyse ait suggéré un bénéfice clinique, les directives recommandent de ne pas l'utiliser.

Méthodes et résultats

Des participants adultes en bonne santé issus du milieu des soins de santé, puis de la communauté, ont été recrutés dans 26 centres de 11 pays pour participer à un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo et de chimioprévention de la COVID-19. L'HCQ a été évaluée en Europe et en Afrique, et la chloroquine (CQ) a été évaluée en Asie (les deux équivalents de base de 155 mg une fois par jour). Le critère d'évaluation principal était la COVID-19 symptomatique, confirmée par PCR ou séroconversion au cours de la période de suivi de 3 mois. Les critères d'évaluation secondaires et tertiaires étaient les suivants : infection asymptomatique par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) ; gravité des symptômes de la COVID-19 ; maladie respiratoire aiguë symptomatique toutes causes confondues confirmée par PCR (y compris l'infection par le SRAS-CoV-2) ; le nombre de journées de travail perdues par le participant ; marqueurs génétiques et biochimiques de base associés à la COVID-19 symptomatique, aux maladies respiratoires et à la gravité de la maladie (non rapportés ici) ; et analyses économiques de la santé de l'HCQ et de la prophylaxie CQ sur les coûts et les mesures de la qualité de vie (non rapportées ici).

Les analyses primaires et d'innocuité ont été menées auprès de la population en intention de traiter (ITT). Le recrutement de 40 000 participants (20 000 dans le bras HCQ, 20 000 dans le bras CQ) était prévu, mais n'a pas été possible en raison de retards prolongés résultant de controverses sur l'efficacité et les événements indésirables liés à l'utilisation de l'HCQ, au déploiement du vaccin dans certains pays et à d'autres facteurs. Entre le 29 avril 2020 et le 10 mars 2022, 4 652 participants (46 % de femmes) ont été recrutés (HCQ/CQ $n = 2\,320$; placebo $n = 2\,332$). L'âge médian (IQR) était de 29 ans (23 à 39 ans).

Des infections par le SRAS-CoV-2 (symptomatiques et asymptomatiques) sont survenues chez 1 071 (23 %)

Participants. Pour le critère d'évaluation principal, l'incidence de la COVID-19 symptomatique était de 240/2 320 dans l'HCQ/CQ contre 284/2 332 dans les bras placebo (risque relatif (RR) 0,85 [intervalle de confiance à 95 %, 0,72 à 1,00 ; $p = 0,05$]).

Pour les critères de jugement secondaires et tertiaires, des infections asymptomatiques par le SRAS-CoV-2 sont survenues chez 11,5 % des receveurs de l'HCQ/CQ et 12,0 % des receveurs du placebo : RR : 0,96 (IC à 95 %, 0,82 à 1,12 ; $p = 0,6$). Il n'y avait pas de différences dans la gravité des symptômes entre les groupes et aucune maladie grave. La chimioprévention HCQ/CQ a été associée à une diminution du nombre d'infections respiratoires toutes causes confondues confirmées par PCR (principalement le SRAS-CoV-2) : RR 0,61 (IC à 95 %, 0,42 à 0,88 ; $p = 0,009$) et moins de jours perdus au travail pour cause de maladie : 104 jours pour 1 000 participants sur 90 jours (IC à 95 %, 12 à 199 jours ; $p < 0,001$). La méta-analyse pré-spécifiée de tous les ECR pré-exposition publiés indique que la prophylaxie HCQ/CQ a fourni un bénéfice protecteur modéré contre la COVID-19 symptomatique : RR 0,80 (IC à 95 %, 0,71 à 0,91).

Les deux médicaments ont été bien tolérés, sans aucun effet indésirable grave (EIG) lié au médicament. Les limites de l'étude comprennent la taille plus petite que prévu, le nombre relativement faible d'infections confirmées par PCR et la précision comparative plus faible des critères sérologiques (en particulier, la méthode adaptée des gouttes de sang séché) par rapport au critère d'évaluation PCR. L'essai COPCOV a été enregistré sous le numéro [ClinicalTrials.gov NCT04303507](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04303507).

Interprétation

Dans ce vaste essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, l'HCQ et la CQ étaient sûres et bien tolérées dans la chimioprévention de la COVID-19, et il y avait des preuves d'un bénéfice modéré pour la protection dans une méta-analyse incluant cet essai et des ECR similaires.

Inscription à l'essai

[ClinicalTrials.gov NCT04303507](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04303507) ; Registre ISRCTN [ISRCTN10207947](https://www.isrctn.com/ISRCTN10207947).

Résumé de l'auteur

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

- Au début de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), il était urgent de trouver des moyens de prévenir la COVID-19.
- Des études en laboratoire ont montré que les 4-aminoquinoléines apparentées, la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ), qui étaient largement utilisées depuis plus de 50 ans, avaient une activité antivirale contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2).
- L'HCQ s'est avérée inefficace dans le traitement des patients hospitalisés, et les ECR individuels testant la prophylaxie COVID-19 n'ont pas montré de bénéfice de l'HCQ. Cependant, une méta-analyse des données de l'essai a suggéré une certaine efficacité dans la prévention de la COVID-19.
- Les lignes directrices actuelles fondées sur des preuves et utilisant les données des mêmes études recommandent fortement de déconseiller l'utilisation de l'HCQ à des fins prophylactiques.

Qu'ont fait et trouvé les chercheurs ?

- L'étude COPCOV était une évaluation en double aveugle et contrôlée par placebo de la chimioprévention de la COVID-19 CQ et HCQ. Il s'agissait de la plus grande étude de prophylaxie pré-exposition sur la COVID-19.
- Nous avons constaté que la CQ et l'HCQ étaient bien tolérées et sans danger en prophylaxie. Il y avait des preuves de protection contre le COVID-19 symptomatique et une réduction des jours de travail perdus pour cause de maladie.
- Notre méta-analyse mise à jour de toutes les études de chimioprévention dans le COVID-19 confirme que la chimioprophylaxie avec CQ ou HCQ est bien tolérée, sûre et procure un effet bénéfique modéré dans la prévention du COVID-19.

Que signifient ces résultats ?

- Bien qu'il soit peu probable que la CQ ou l'HCQ soient utilisées dans la prévention de la COVID-19 à ce stade, elles auraient pu être déployées plus tôt et elles pourraient avoir de la valeur lors de futures pandémies.
- Les données probantes d'un essai contrôlé randomisé (ECR) sont essentielles pour évaluer les traitements dans le contexte d'une pandémie.
- Les essais doivent être facilités et protégés de manière à ce que les preuves soient produites rapidement et que des politiques fondées sur des preuves puissent être mises en œuvre sans délai pour permettre des interventions en temps opportun.

Introduction

Au cours des 4 années qui se sont écoulées depuis le début de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), la majorité de la population mondiale a été infectée. On estime prudemment que plus de 6,9 millions de personnes sont mortes de la COVID-19 [1]. Au début de l'année 2020, il n'y avait pas de vaccins ni de traitements spécifiques, et les conséquences prévues de la pandémie en cours de développement suscitaient une vive inquiétude à l'échelle mondiale. De nombreux médicaments existants ont été proposés comme thérapeutiques potentielles (« repositionnement »). Parmi ceux-ci, on trouve les 4-aminoquinoléines, la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ), car ils étaient largement utilisés depuis des décennies dans la prévention et le traitement du paludisme et des affections rhumatologiques, et ils avaient une activité *in vitro* contre le SRAS-CoV-1 et le SRAS-CoV-2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère) [2,3]. Après des revendications initiales d'avantages, leur utilisation est rapidement devenue politisée et controversée. Ce milieu peu favorable a été aggravé en mai 2020 par une fausse allégation de toxicité cardiovasculaire létale [4]. Les essais cliniques évaluant l'efficacité préventive et curative des 4-aminoquinoléines ont été pris au piège, et dans de nombreux cas endommagés, par les controverses et les décisions réglementaires. Peu de temps après, de grands essais contrôlés randomisés (ECR) menés auprès de patients hospitalisés pour COVID-19 ont montré de manière définitive que le traitement à l'HCQ ne réduisait pas la mortalité [5,6]. Bien qu'il soit devenu clair que les antiviraux sont plus efficaces au début de la COVID-19, lorsque la charge virale est la plus élevée, alors que les anti-inflammatoires sont bénéfiques à un stade avancé de la maladie (patients hospitalisés), les résultats négatifs des ECR de grande envergure dans la COVID-19 sévère ont été extrapolés pour indiquer un manque d'efficacité de l'HCQ à tous les stades de l'infection par la COVID-19 [7, 8]. Néanmoins, l'HCQ a été largement recommandée comme chimioprévention du COVID-19 [9]. Pour

Les essais cliniques de chimioprévention visant à fournir des preuves définitives, les controverses largement publiées et les réponses réglementaires négatives ont eu un impact négatif sur le recrutement et la conduite de l'étude. Malgré cela, certains chercheurs ont réussi leur ECR [10–23]. Prises dans leur ensemble, ces études pointent vers une efficacité préventive modérée, même si individuellement, la plupart étaient insuffisantes pour démontrer un bénéfice [24], mais les preuves sont loin d'être concluantes. En revanche, la plupart des autorités déconseillent l'HCQ [7,25]. Par conséquent, il subsiste encore une grande incertitude quant à l'efficacité réelle de l'HCQ dans la prophylaxie de la COVID-19. L'objectif de cette étude était de caractériser l'efficacité, la tolérabilité et l'innocuité de la prophylaxie pré-exposition HCQ/CQ dans la prévention de la COVID-19.

Méthode

Conception de l'étude

COPCOV était un essai multinational en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo de chimioprévention de la COVID-19 (Fig 1). Des chercheurs potentiels de 76 pays à travers le monde ont été contactés pour connaître leur intérêt et leur capacité à mener l'étude et à suivre le protocole (Fig A1 de l'annexe S1). L'hydroxychloroquine a été évaluée en Afrique et au Royaume-Uni, et la chloroquine a été évaluée en Asie. Comme les médicaments ont des activités *in vitro*, un mode d'action et des propriétés pharmacocinétiques comparables, ils ont été considérés comme équivalents [26,27].

Participants

Initialement, dans la pandémie qui se propageait rapidement, l'accent était mis sur la protection des travailleurs de la santé, mais, au fur et à mesure que l'étude progressait, les critères d'inclusion ont été élargis (annexe S1). L'étude a recruté des adultes non vaccinés, en bonne santé, non enceintes, âgés de 17 à 70 ans, à risque de COVID-19, qui acceptaient les procédures de l'étude, pouvaient être suivis de manière fiable jusqu'à 5 mois et avaient un accès facile à un smartphone connecté à Internet. Les participants présentant une maladie sous-jacente ou une contre-indication à la prise de 4-aminoquinoléines ont été exclus.

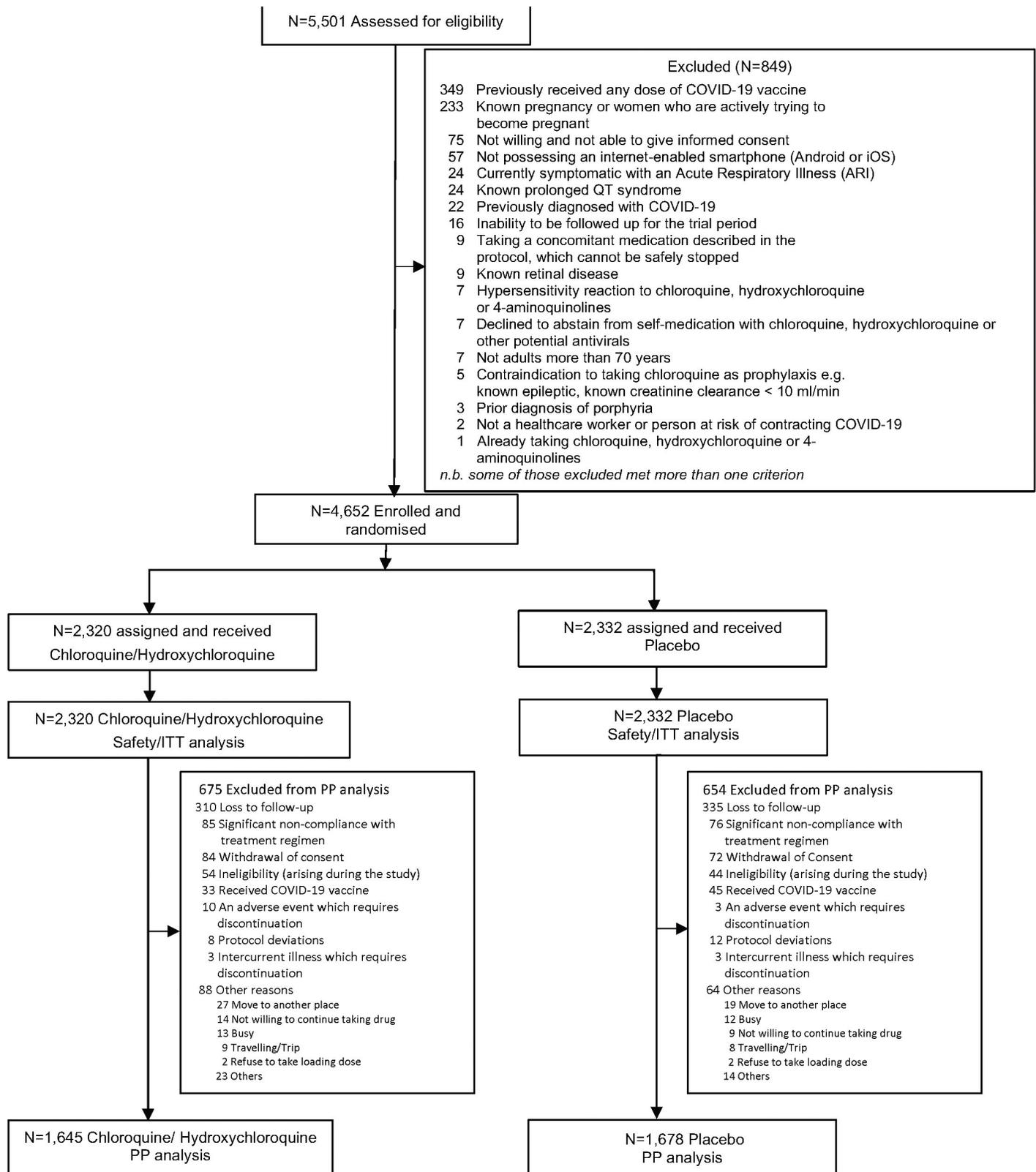
Randomisation et masquage

Le statisticien de l'essai (MM) a généré 2 séquences de randomisation distinctes en blocs de 10 stratifiés en ensembles de 400 kits de médicaments (chaque kit comprenait 10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés contenant soit un médicament, soit un placebo identique) emballés dans des boîtes de 50 (hydroxychloroquine et placebo : Accord Healthcare, Londres, Royaume-Uni) et 200 (chloroquine et placebo : Utopian Pharmaceutical Co., Bangkok, Thaïlande) de Piramal Healthcare (Royaume-Uni) et Utopian, respectivement, selon la réglementation de l'entreprise. Les missions ont été cachées aux enquêteurs, au personnel de recherche et aux participants. Les kits étaient dans l'ordre de randomisation et l'attribution se faisait par ouverture dans l'ordre séquentiel. Le plan d'analyse statistique (SAP) a été achevé et signé avant le verrouillage de la base de données et la levée subséquente de l'insu (plan d'analyse statistique S1).

Après une formation sur l'étude et la fourniture d'un consentement éclairé écrit volontaire, les participants ont été randomisés pour recevoir soit de la CQ ou de l'HCQ (selon le site de l'étude), soit des placebos identiques (randomisation 1:1). Les comprimés ont été pelliculés pour dissimuler le goût et éviter la dévotion. Une dose de charge de 10 mg base/kg (quatre comprimés de 155 mg pour un sujet de 60 kg) a été suivie de 155 mg par jour (équivalent à 250 mg de phosphate de chloroquine ou à 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine) pendant 3 mois.

Procédures

Lors de la visite initiale, les participants ont été examinés et des échantillons de sang de dépistage de base ont été prélevés. Les participants ont été informés de l'utilisation de l'application mobile (ePRO, Axiom



Graphique 1. Organigramme du participant à l'étude COPCOV.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004428.g001>

Real-Time Metrics, ON, Canada) et on leur a demandé d'enregistrer leur température deux fois par jour (un thermomètre électronique oral a été fourni) et leurs symptômes au moins une fois par jour. Par la suite, chaque participant a été examiné en personne chaque mois. Des échantillons de sérum sérologique ont été prélevés aux jours 0 et 90, ou lors de la dernière visite si le participant a quitté l'étude plus tôt. Des échantillons de sang séché (DBS) d'urgence ont été prélevés pour la mesure du médicament les jours 0, 30, 60 et 90 (l'analyse des concentrations de médicament sera rapportée séparément). Si des symptômes compatibles avec le COVID-19 apparaissaient, on demandait au participant d'alerter l'équipe de l'étude par téléphone, afin que des écouvillons du nez et de la gorge puissent être prélevés. Ceux-ci ont été stockés à -80 °C. Les méthodes de diagnostic par PCR du SARS-CoV-2 et de quantification sérologique des anticorps IgG de la protéine de spicule du SARS-CoV-2 sont décrites dans l' [annexe S1](#). Les vaccins ont été déployés de plus en plus au cours de l'essai. Les participants vaccinés ont été examinés et un échantillon de sérum de « fin d'étude » a été prélevé avant ou dans les 3 jours suivant leur vaccination, et ont été censurés de l'essai dès qu'ils ont reçu la première dose de vaccin.

Les procédures d'identification, de prise en charge et d'isolement ultérieur des cas ont suivi les directives locales et nationales. La poursuite du médicament à l'étude en aveugle dans les cas confirmés de COVID-19 était à la discrétion du professionnel de la santé traitant. Le suivi global des essais a été effectué par le groupe de soutien aux essais cliniques de l'unité de recherche en médecine tropicale Mahidol Oxford.

Résultats

Le critère de jugement principal était la COVID-19 symptomatique confirmée en laboratoire, définie comme des symptômes compatibles avec la COVID-19 et des preuves en laboratoire d'infection par le SRAS-CoV-2 ([annexe S1](#)). Les preuves de laboratoire ont été définies par une hiérarchie prédéfinie : d'abord par un écouvillonnage du nez et/ou de la gorge positif pour le SRAS-CoV-2 ; deuxièmement, si la PCR était négative, si elle avait échoué ou s'il n'avait pas été effectuée par séroconversion (anticorps IgG de la protéine S) sur la base des sérums appariés de base et de fin d'étude [28] ; et troisièmement, uniquement si les sérums appariés n'étaient pas disponibles ou ininterprétables, par séroconversion à partir de la DBS de contingence dans un test adapté. Le code prédéfini de l'algorithme de détermination du point de terminaison principal est fourni dans le référentiel GitHub.

Un comité d'évaluation des paramètres sérologiques (SEAC) composé de 2 experts externes ayant une vaste expérience de la sérologie du SRAS-CoV-2 a été convoqué pour statuer sur les paramètres sérologiques équivoques (SAP : [annexe S1](#)). Leurs jugements avant la levée de l'insu du procès ont été inclus dans la base de données et considérés comme définitifs.

Critères de jugement secondaires

Il y avait 3 critères de jugement secondaires prédéfinis : l'infection asymptomatique par le SRAS-CoV-2 confirmé en laboratoire ; la gravité des symptômes de la COVID-19 ; et la maladie respiratoire aiguë symptomatique toutes causes confondues confirmée par PCR (y compris l'infection par le SRAS-CoV-2).

Résultats tertiaires

Il y avait 3 critères de jugement tertiaires génériques prédéfinis : le participant a signalé le nombre de jours de travail perdus ; les marqueurs génétiques et biochimiques de base associés à la COVID-19 symptomatique, aux maladies respiratoires et à la gravité de la maladie (non rapportés ici) ; et de la santé économique analyses de l'HCQ et de la prophylaxie CQ sur les coûts et les mesures de la qualité de vie (non rapportées ici).

De plus, nous avons pré-spécifié qu'une méta-analyse des études de chimioprévention pré-exposition à l'hydroxychloroquine COVID-19 publiées précédemment et de l'étude actuelle devrait être menée ([annexe S1](#) et méthodes A2 dans l' [annexe S1](#)).

Analyse statistique

Au début de la pandémie, nous ne savions pas quelle serait l'incidence ultérieure de la COVID-19, et nous avons estimé de manière conservatrice une incidence de 3 % sur 90 jours. Nous avons donc prévu de recruter 20 000 participants en Asie (randomisation basée sur la chloroquine) et 20 000 en Europe/Afrique (randomisation basée sur l'hydroxychloroquine). Cette taille d'échantillon a permis de détecter une perte d'environ 20 % en matière de suivi, d'abandons, d'écarts de protocole et de non-observance, et a fourni une puissance de 80 % pour détecter une réduction de 23 % de l'incidence symptomatique de la COVID-19 pour chaque médicament individuellement avec un niveau de confiance de 95 %. Malheureusement, il y a eu des retards prolongés et des difficultés de recrutement alors que l'étude commençait en 2020. Ceux-ci étaient liés à une publicité négative et au retrait d'approbations réglementaires résultant d'allégations falsifiées de cardiotoxicité grave fréquente [4,29]. Le Data Safety and Monitoring Board (DSMB) a alors reconnu que la taille d'échantillon initiale ne serait plus réalisable, mais a recommandé la poursuite de l'étude, avec regroupement des résultats de l'HCQ et du CQ. Le critère de jugement principal a par la suite été modifié pour inclure la séroconversion. Cela s'est traduit par un taux d'événements 4 fois plus élevé que prévu initialement (environ 12 %). En supposant un taux d'événements continu de 12 % dans le groupe témoin, une taille d'échantillon totale de 4 600 personnes avait une capacité de détection de >80 % de l'effet du traitement précédemment ciblé (c.-à-d. une réduction de 23 %).

Le critère de jugement principal incluait tous les participants et a été analysé à l'aide de l'intention de traiter (ITT) avec une *valeur p* bilatérale <0,05 considérée comme significative. Une analyse secondaire par protocole (PP) a exclu les participants, comme décrit dans le diagramme CONSORT (Fig 1) et dans le SAP (Annexe S1). Les critères d'évaluation secondaires et tertiaires ont été analysés à l'aide de la population ITT. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les effets du traitement entre les groupes. Les rapports de risque ont été obtenus à partir d'un modèle log-binomial. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été estimées pour le temps écoulé jusqu'à ce que la COVID-19 symptomatique soit confirmée par PCR et l'infection respiratoire toutes causes confondues et ont été testées à l'aide du test de log-rank. Le nombre de jours de travail perdus a été analysé à l'aide d'un modèle de régression de Poisson gonflé à zéro. Pour des raisons de convergence, nous avons ajusté ce modèle à l'aide d'un cadre bayésien dans le *package R de brms* (qui utilise *stan* pour estimer les distributions a posteriori sous des a priori faiblement informatifs). L'analyse des données a été effectuée à l'aide de Stata 17.0, StataCorp, College Station, Texas, États-Unis d'Amérique et R version 4.2.2. Tout le code et les données nécessaires à la reproduction de l'analyse primaire sont fournis en <https://github.com/jwatowatson/COPCOV>. L'étude est rapportée conformément aux lignes directrices CONSORT pour la notification d'un essai randomisé (S1 CONSORT Checklist).

Soutien à l'essai et rôle de la source de financement

L'essai COPCOV a été approuvé par tous les comités d'éthique locaux et le Comité d'éthique de la recherche tropicale d'Oxford (OxTREC : 25-20) et a été parrainé par l'Université d'Oxford. Le DSMB s'est réuni avant et pendant l'essai et a examiné tous les événements indésirables graves (EIG). Le promoteur de l'étude, le bailleur de fonds et les fabricants de médicaments n'ont eu aucune contribution à la conception, à la conduite, à la surveillance, à l'analyse ou au rapport de l'étude. Les auteurs se portent garants de l'exhaustivité et de l'exactitude des données. Après un examen critique, tous les auteurs ont accepté de soumettre le manuscrit pour publication.

Résultats

L'étude COPCOV a été menée dans 26 sites dans 11 pays (Bénin, Côte d'Ivoire, Indonésie, Kenya, Mali, Népal, Niger, Pakistan, Thaïlande, Royaume-Uni et Zambie) et s'est déroulée entre le 29 avril 2020 et le 10 mars 2022 (Fig A3 de l'annexe S1). Au total, 4 652 participants adultes (tableau 1) ont été randomisés pour recevoir de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine (HCQ : 1 299, CQ : 1 021 ; total : 2 320) ou des placebos correspondants ($N = 2 332$) (Fig 1). L'âge médian des participants était de 29 ans (écart interquartile, de 23 à 39 ans). Le

Tableau 1. Détails démographiques des participants à l'étude COPCOV.

	Chloroquine/hydroxychloroquine	Placebo	Total
	N = 2 320	N = 2 332	N = 4 652
Âge (années), médiane (IQR)	29 (23–39)	29 (24–39)	29 (23–39)
Sexe, n (%)			
Mâle	1,252 (54.0)	1,267 (54.3)	2,519 (54.1)
Femelle	1,067 (46.0)	1,064 (45.6)	2,131 (45.8)
Non spécifié	1 (0)	1 (0)	2 (0)
Température (°C), moyenne (ET)	36.4 (0.4)	36.4 (0.5)	36.4 (0.5)
Poids (kg), moyenne (ET)	64.8 (14.2)	65.3 (14.7)	65.1 (14.4)
Hauteur (cm), moyenne (ET)	164 (9)	164 (10)	164 (9)
IMC (kg/m ²), médian (IQR)	23.1 (20.3–26.9)	23.3 (20.5–26.9)	23.2 (20.4–26.9)
Tabagisme, n (%)			
Oui	374 (16.12)	395 (16.94)	769 (16.53)
Jamais fumé	1,789 (77.11)	1,772 (75.99)	3,561 (76.55)
Ancien fumeur	157 (6.77)	165 (7.08)	322 (6.92)
COVID-19 dans les ménages, n/N (%)	263 (11.3)	273 (11.7)	536 (11.5)
Comorbidités existantes			
Maladie pulmonaire chronique (sauf l'asthme), n/N (%)	5 (0.2)	0 (0)	5 (0.1)
Asthme (diagnostiqué par un médecin), n/N (%)	22 (0.9)	18 (0.8)	40 (0.9)
Insuffisance rénale chronique, n/N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Maladie du foie, n/n (%)	1 (0.04)	1 (0.04)	2 (0.04)
SIDA/VIH, n/N (%)	37 (1.6)	34 (1.5)	71 (1.5)
Diabète, n/n (%)	21 (0.9)	15 (0.6)	36 (0.8)
Hypertension, n/n (%)	43 (1.9)	41 (1.8)	84 (1.8)
Cancer, n/n (%)	1 (0.04)	1 (0.04)	2 (0.04)
Affection nécessitant des médicaments immunosuppresseurs, n/N (%)	1 (0.04)	0 (0)	1 (0.02)
Cardiopathie ischémique, n/N (%)	2 (0.09)	0 (0)	2 (0.04)
Cholestérol élevé, n/n (%)	5 (0.2)	7 (0.3)	12 (0.3)
Toute affection chronique, n (%)	118 (5.1)	107 (4.6)	225 (4.8)
Symptômes de base			
Fièvre, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toux, n (%)	5 (0.2)	3 (0.1)	8 (0.2)
Maux de gorge, n (%)	0 (0)	1 (0.04)	1 (0.02)
Nez qui coule (Rhinorrhée), n (%)	0 (0)	1 (0.04)	1 (0.02)
Respiration sifflante, n (%)	1 (0.04)	0 (0)	1 (0.02)
Anosmie, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur thoracique, n (%)	0 (0)	1 (0.04)	1 (0.02)
Douleurs musculaires (myalgies), n (%)	2 (0.09)	5 (0.2)	7 (0.2)
Douleurs articulaires (arthralgies), n (%)	4 (0.2)	4 (0.2)	8 (0.2)
Essoufflement à l'effort, n (%)	0 (0)	3 (0.13)	3 (0.06)
Essoufflement au repos, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue/mal-être, n (%)	0 (0)	3 (0.13)	3 (0.06)
Démangeaisons, n (%)	0 (0)	1 (0.04)	1 (0.02)
Maux de tête, n (%)	1 (0.04)	5 (0.2)	6 (0.1)
Étourdissements, n (%)	2 (0.09)	3 (0.1)	5 (0.1)
Troubles visuels, n (%)	0 (0)	1 (0.04)	1 (0.02)
Douleurs abdominales, n (%)	0 (0)	2 (0.09)	2 (0.04)
Manque d'appétit, n (%)	1 (0.04)	1 (0.04)	2 (0.04)

(Suite)

Tableau 1. (Suite)

	Chloroquine/hydroxychloroquine	Placebo	Total
	N = 2 320	N = 2 332	N = 4 652
Nausées, n (%)	0 (0)	2 (0.09)	2 (0.04)
Vomissements, n (%)	0 (0)	1 (0.04)	1 (0.02)
Diarrhée, n (%)	1 (0.04)	0 (0)	1 (0.02)
Éruptions cutanées, n (%)	0 (0)	2 (0.09)	2 (0.04)

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004428.t001>

la population était généralement en bonne santé ; 4,8 % (225/4 652) ont déclaré avoir une maladie chronique. Il n'y avait pas de différences significatives entre la chloroquine et l'hydroxychloroquine en termes de tolérabilité, d'innocuité ou d'efficacité.

Critère de jugement principal

Une COVID-19 symptomatique confirmée en laboratoire au cours de la période de suivi de 3 mois est survenue chez 524 participants (11,3 %) ; 240/2 320 (10,3 % [IC à 95 %, 9,2 à 11,7]) ont reçu de l'HCQ/CQ et 284/2 332 (12,3 % [IC à 95 %, 10,9 à 13,6]) ont reçu un placebo (risque relatif (RR) 0,85 [IC à 95 %, 0,72 à 1,00 ; $p = 0,05$]) (tableau 2). La COVID-19 symptomatique a été confirmée par PCR chez 24/2 320 receveurs d'HCQ/CQ (1,0 % [IC à 95 %, 0,7 à 1,5]) et 56/2 332 (2,4 % [IC à 95 %, 1,8 à 3,1]) les receveurs de cebo (RR 0,43 [IC à 95 %, 0,27 à 0,69 ; $p < 0,001$]) (Fig. 3). Parmi les personnes ayant reçu des sérums appariés, la COVID-19 symptomatique a été diagnostiquée par séroconversion chez 211/1 462 (14,4 % [IC à 95 %, 12,7 à 16,3]) receveurs d'HCQ/CQ et 245/1 498 (16,4 % [IC à 95 %, 14,5 à 18,3]) bénéficiaires d'un placebo (RR 0,88 [IC à 95 %, 0,74 à 1,05], $p = 0,2$) (tableau 2). Dans les autres cas analysés par DBS (c'est-à-dire sans sérums appariés), une COVID-19 symptomatique a été diagnostiquée chez 25/280 (8,9 % [IC à 95 %, 5,9 à 12,9]) des receveurs d'HCQ/CQ et 26/297 (8,8 [IC à 95 %, 5,8 à 12,6]) chez les receveurs du placebo (RR 1,02 [IC à 95 %, 0,60 à 1,72 ; $p = 0,9$]). Les données sur les critères de jugement principaux étaient manquantes pour 1 114 participants (24 %) pour la composante sérologique, principalement en raison de la perte de suivi (Fig 2). L'infection asymptomatique était également courante, survenant chez 524 participants, de sorte que la proportion globale d'infection par le SRAS-CoV-2 au cours de l'étude de 3 mois était de 23 % (1 071 sur 4 652).

Critères de jugement secondaires prédéfinis

Une COVID-19 asymptomatique est survenue chez 267/2 320 (11,5 % [IC à 95 %, 10,2 à 12,9]), HCQ/CQ et 280/2 332 (12,0 % [IC à 95 %, 10,7 à 13,4]) sujets ayant reçu le placebo (RR : 0,96 [IC à 95 %, 0,82 à 1,12 ; $p = 0,6$]). Chez les patients symptomatiques, il n'y avait pas de différences significatives dans les scores de gravité du symptôme (20,0 (5–85) contre 21,5 (5–89)). Une maladie respiratoire toutes causes confondues (principalement la COVID-19) est survenue chez 44/2 320 (1,9 % [IC à 95 %, 1,4 à 2,5]) ayant reçu une HCQ/CQ et chez 73/2 332 (3,1 % [IC à 95 %, 2,5 à 3,9]) ayant reçu un placebo (RR : 0,61 [IC à 95 %, 0,42 à 0,88 ; $p = 0,009$]) (Fig 3 et Tableau A8 en annexe S1).

Critères de jugement tertiaires prédéfinis

Selon un modèle de régression de Poisson gonflé à zéro, le nombre moyen de jours de travail perdus sur 90 jours de chimioprophylaxie était de 337 (IC à 95 %, 279 à 398) pour 1 000 participants chez les receveurs d'HCQ/CQ et de 441 (IC à 95 %, 370 à 515) chez les 1 000 chez les receveurs du placebo, soit une différence moyenne de 104 jours (IC à 95 %, 12 à 199). Des résultats similaires ont été observés dans l'ITT et les analyses par protocole pour toutes les comparaisons (tableaux A2 et A3 de l'annexe S1). Les tests de dépistage de marqueurs génétiques et biochimiques de la COVID-19 symptomatique, d'une maladie respiratoire ou de la gravité de la maladie n'ont pas été effectués.

Tableau 2. Paramètres prédéfinis de l'essai COPCOV dans la population en intention de traiter.

Résultat	Chloroquine/ hydroxychloroquine (N = 2 320)	Placebo (N = 2 332)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur P- exacte de Fisher
Nombre total de jours de participation	181,263	184,688		
Critère d'évaluation principal : COVID-19 symptomatique confirmée en laboratoire. <i>n</i> (%); IC à 95 %	240/2,320 10,3 (9,1 à 11,7)	284/2,332 12,2 (10,9 à 13,6)	0,85 (0,72 à 1,00)	0,051
Diagnostic confirmé par PCR. <i>n/N</i> (%); IC à 95 %	24/2,320 1,0 (0,7 à 1,5)	56/2,332 2,4 (1,8 à 3,1)	0,43 (0,27 à 0,69)	<0,001
Diagnostic sérologique confirmé (sérum). <i>n</i> (%); IC à 95 %	211/1,462 14,4 (12,7 à 16,3)	245/1,498 16,4 (14,5 à 18,3)	0,88 (0,74 à 1,05)	0,154
Diagnostic sérologique confirmé (SCP). <i>n</i> (%); IC à 95 %	25/280 8,9 (5,9–12,9)	26/297 8,8 (5,8 à 12,6)	1,02 (0,60 à 1,72)	1,000
Critères d'évaluation secondaires :				
Infection asymptomatique par le SRAS-CoV-2. <i>n</i> (%); IC à 95 %	267/2,320 11,5 (10,2 à 12,9)	280/2,332 12,0 (10,7 à 13,4)	0,96 (0,82 à 1,12)	0,617
Toutes les infections par le SRAS-CoV-2 <i>n</i> (%); IC à 95 %	507/2,320 21,9 (20,2 à 23,6)	564/2,332 24,2 (22,5 à 26,0)	0,90 (0,81 à 1,00)	0,060
Maladie respiratoire toutes causes confondues*. <i>n</i> (%); IC à 95 %	44/2,320 1,9 (1,4 à 2,5)	73/2,332 3,1 (2,5 à 3,9)	0,61 (0,42 à 0,88)	0,009
Score de gravité. Médiane (IQR)	20,0 (5–85)	21,5 (5–89)	NA	1,000
Critère d'évaluation tertiaire : Journées de travail perdues signalées par le participant	700/181,263	932/184,688	NA	0,0002**

*Infection respiratoire confirmée par PCR, y compris la COVID-19.

**Évalué par un modèle de régression de Poisson gonflé à zéro.

Les résultats manquants dans l'analyse ITT du critère d'évaluation principal ont été traités comme n'ayant pas eu de COVID-19 pendant la période d'étude. Voir la figure 2 pour le diagramme de Venn illustrant la répartition des nombres analysés.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004428.t002>

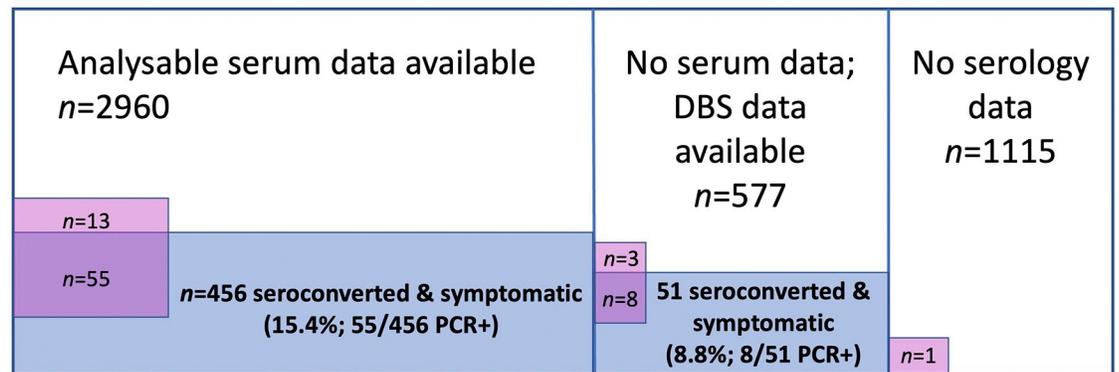
effectués, car des tests spécifiques appropriés n'étaient pas disponibles. Une analyse économique de la santé sera présentée séparément.

Sécurité et tolérabilité

Les médicaments à l'étude ont été bien tolérés. Un bénéficiaire de l'HCQ a été hospitalisé pour une COVID-19 confirmée. Il y a eu 10 EIG chez 9 receveurs d'HCQ/CQ et 8 EIG chez 8 receveurs de placebo, mais aucun n'a été considéré comme lié au médicament (tableau 3 et tableau A4 de l'annexe S1) et personne n'est décédé. Dans l'ensemble, 218/2 320 (9,4 %) des receveurs de l'HCQ/CQ ont présenté au moins 1 événement indésirable (EI) contre 242/2 332 (10,4 %) des receveurs du placebo ($p = 0,3$). Moins de sujets ayant reçu de l'HCQ/CQ ont présenté des EI sévères (31/2 320 ; 1,3 %) que ceux ayant reçu un placebo (58/2 332 ; 2,5 % ; $p = 0,005$). Douze receveurs d'HCQ/CQ (0,52 %) ont arrêté la chimioprophylaxie soit en raison d'effets secondaires ($N = 10$), soit en raison de l'incapacité à se conformer aux procédures de l'étude ($N = 2$), contre 4 (0,17 %) dans le groupe placebo ($p = 0,05$).

Méta-analyse prédéfinie

En incluant cette étude et les 11 études randomisées de chimioprévention pré-exposition à l'hydroxychloroquine COVID-19 publiées précédemment (Fig 3), la méta-analyse pré-spécifiée

total participants: $n=4652$ 

PCR positive

*Not drawn to scale

Graphique 2. Diagramme de Venn illustrant la répartition des nombres analysés. Ceux qui n'avaient pas de données sérologiques étaient soit ceux qui avaient abandonné l'étude avant le 30e jour et n'avaient pas d'échantillons de fin d'étude, soit ceux qui avaient manqué des échantillons de fin d'étude, soit ceux jugés non fiables par le comité d'évaluation des paramètres sérologiques.

Ce groupe différait de la population des PP, avec un certain chevauchement.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004428.g002>

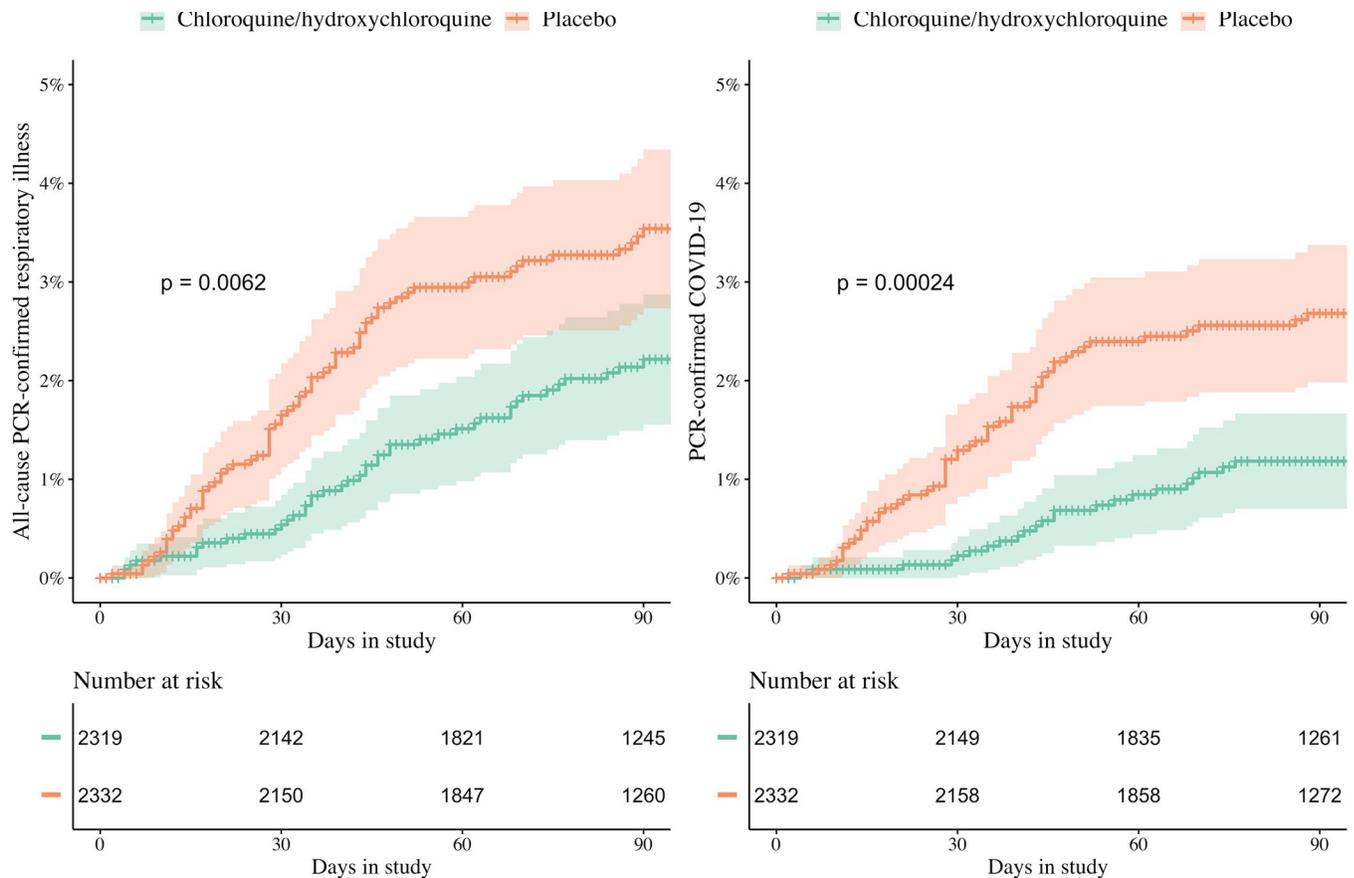
Tableau 3. Innocuité et tolérabilité des médicaments de l'étude COPCOV.

Indésirables	Chloroquine/ hydroxychloroquine		Placebo		Valeur P exacte de Fisher
Nombre de sujets	N = 2 320		N = 2 332		
Nombre total de jours de participation	181,263		184,688		
Nombre de sujets présentant au moins 1 EI, n (%) Nombre total d'événements indésirables, n _E (%)	218 (9.4) 578 (24.9)		242 (10.4) 656 (28.1)		0.260
Participants ayant au moins 1 EIG, n (%) : Nombre total d'événements, n _E (%) :	9 (0.4) 10 (0.4)		8 (0.3) 8 (0.3)		
Décès, n/n, (%)	0 (0)		0 (0)		
EIG possibles, probables ou certains liés au médicament, s.o., (%)	0 (0)		0 (0)		
Classement des événements indésirables, n_E/N, (%)	Modéré (grade 2) N = 2 320	Sévère (grade 3) N = 2 320	Modéré (grade 2) N = 2 332	Sévère (grade 3) N = 2 332	Valeur p pour les EI graves totaux entre les groupes
Symptômes					
Nombre d'événements indésirables**	547 (23.6)	31 (1.3)	598 (25.6)	58 (2.5)	0.005
Démangeaison	7 (0.3)	0 (0)	11 (0.5)	1 (0)	
Mal de tête	85 (3.7)	5 (0.2)	85 (3.6)	11 (0.5)	
Vertiges	30 (1.3)	1 (0)	20 (0.9)	0 (0)	
Troubles visuels	3 (0.1)	0 (0)	7 (0.3)	0 (0)	
Douleur abdominale	22 (0.9)	5 (0.2)	19 (0.8)	6 (0.3)	
Manque d'appétit	3 (0.1)	0 (0)	5 (0.2)	0 (0)	
Nausée	19 (0.8)	0 (0)	19 (0.8)	2 (0.1)	
Vomissement	9 (0.4)	1 (0)	8 (0.3)	1 (0)	
Diarrhée	22 (0.9)	0 (0)	17 (0.7)	2 (0.1)	
Éruption cutanée	6 (0.3)	0 (0)	3 (0.1)	1 (0)	
Autre	341 (14.7)	19 (0.8)	404 (17.3)	34 (1.5)	

*Il n'y avait aucun participant avec des EI de grade 4.

**Les EIG sont déclarés séparément dans le même tableau. EIG, événement indésirable grave.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004428.t003>



Graphique 3. Infections respiratoires toutes causes confondues confirmées par PCR (à gauche) et COVID-19 confirmées par PCR (à droite) au fil du temps chez les receveurs d'HCQ/CQ (vert) et de placebo (rose). L'infection respiratoire toutes causes confondues était un critère d'évaluation secondaire. La majorité (68 %, 80/117) des infections étaient dues au SRAS-CoV-2. Test de log-rank p -valeurs sont affichées. Les patients sont censurés à droite à la date de leur dernière visite. COVID-19, Maladie à coronavirus 2019 ; CQ, chloroquine ; HCQ, hydroxychloroquine ; SRAS-CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

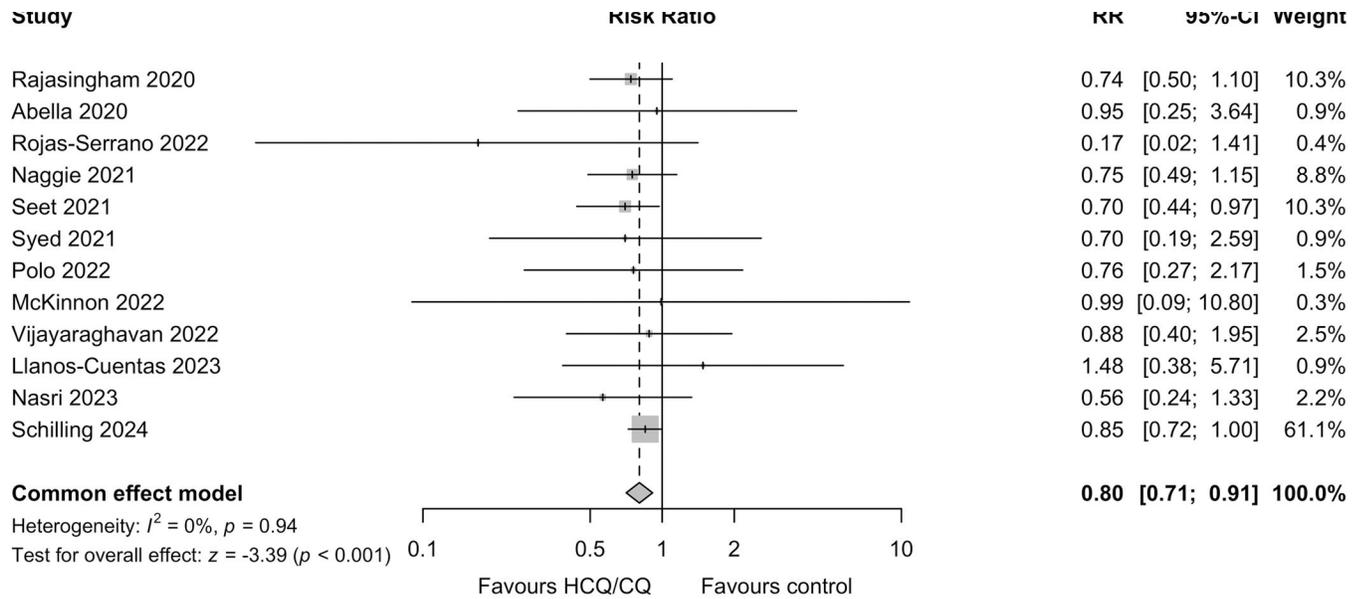
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004428.g003>

ont montré une efficacité protectrice globale contre la COVID-19 symptomatique (RR 0,80 [IC à 95 %, 0,71 à 0,91 ; $p < 0,001$]) [11,12,15–23]. Bien que les études aient rapporté des résultats légèrement différents, utilisé des doses différentes et pour des durées différentes, il n'y avait pas d'hétérogénéité claire entre les études ni de preuve de biais de publication (Fig A4 de l'annexe S1).

Discussion

Cet essai multinational randomisé en double aveugle de chimioprévention de la COVID-19 fournit des preuves solides de l'innocuité de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine administrées quotidiennement pendant 3 mois (moyenne de 2,4 mg base/kg/jour). L'essai s'est terminé en deçà de son objectif de recrutement initial, mais, en raison de l'incidence plus élevée que prévu de la COVID-19, il a été en mesure de fournir des preuves pertinentes de l'efficacité protectrice. En ce qui concerne le critère d'évaluation principal de l'essai (incidence de la COVID-19 symptomatique confirmée en laboratoire), le bénéfice apparent observé pour le traitement à l'HCQ/CQ est cohérent avec les résultats agrégés d'études antérieures de plus petite envergure [11,12,15–23], dont toutes sauf une avaient une incidence plus faible de COVID-19 symptomatique dans le bras de traitement à l'HCQ (Fig 4).

L'intégration des données de l'essai COPCOV dans une méta-analyse pré-spécifiée des ECR pré-exposition, dans laquelle il y avait peu d'hétérogénéité entre les études et aucune preuve de biais de publication, suggère un bénéfice protecteur modéré (RR 0,80 [IC à 95 % 0,71 à 0,91]). Dans d'autres pré-spécifiés



Graphique 4. Méta-analyse pré-spécifiée des ECR de chimioprévention pré-exposition à la 4-aminoquinoléine COVID-19 basée sur les critères d'évaluation principaux de chaque étude selon la méthode de Garcia-Albeniz et ses collègues [24]. Schilling 2024 fait référence à l'étude actuelle. La taille des carrés gris centrés sur les estimations de l'effet du traitement est proportionnelle au poids de l'étude. Les risques relatifs ont été déterminés pour toutes les études sur la base des données rapportées, à l'exception de Seet et ses collègues, qui ont été randomisés en grappes et un RR ajusté recalculé a été utilisé. Voir Méthode A2 dans Annexe S1 pour plus de détails. CQ, chloroquine ; HCQ, hydroxychloroquine ; ECR, essai contrôlé randomisé ; RR, rapport de risque.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004428.g004>

comparaisons dans l'étude COPCOV, la chimioprévention HCQ/CQ a été associée à moins d'événements indésirables, moins d'infections respiratoires toutes causes confondues confirmées par PCR (principalement COVID-19) et une réduction des journées de travail perdues, mais elle n'a pas affecté l'incidence des infections asymptomatiques ou la gravité des maladies respiratoires (bien qu'aucun patient n'ait nécessité d'hospitalisation pour hypoxie).

Malgré la taille de cette étude et les preuves combinées, il existe encore une incertitude substantielle quant au véritable bénéfice prophylactique de ces 4-aminoquinoléines dans le COVID-19. La grande différence entre les groupes dans le taux de diagnostic confirmé par PCR n'a pas été reflétée par une différence similaire dans le diagnostic basé sur la séroconversion. Il pourrait s'agir d'une découverte fortuite par PCR (car les chiffres étaient relativement faibles) ou, plus probablement, du résultat d'une imprécision du sérodiagnostic diluant la puissance de l'étude. Les échantillons de SCP, utilisés pour déterminer la séroconversion lorsque les sérums appariés n'étaient pas disponibles, ont peut-être fourni des résultats peu fiables. L'extraction sérique de la SCP est variable et inefficace et, contrairement aux tests sériques [28], les seuils de séroconversion n'ont pas été entièrement validés, bien qu'ils aient été utilisés dans d'autres études sur la COVID-19 [30]. L'absence d'un effet protecteur significatif contre l'infection asymptomatique peut indiquer que le bénéfice protecteur est proportionnel à la charge virale et donc à la gravité de la maladie, mais elle pourrait également refléter l'imprécision du critère d'évaluation basé sur la séroconversion.

La tolérabilité et l'innocuité de ces médicaments 4-aminoquinoléine bien établis sont encore renforcées dans cette comparaison en double aveugle [31]. Il s'agissait d'un point de controverse au début de la pandémie. Les rapports initiaux décrivaient une gamme de toxicités qui ont créé un climat d'inquiétude et d'opinion défavorable. Cet essai n'apporte aucun soutien à ces affirmations, et il soutient le profil d'innocuité généralement bon à court terme de ces médicaments [31]. Il remet en question les directives « vivantes » de l'Organisation mondiale de la santé sur la chimioprévention de la COVID-19 qui mettaient l'accent sur la toxicité dans la recommandation contre l'hydroxychloroquine. La même directive indiquait également que l'utilisation prophylactique « a probablement un effet faible ou nul sur la COVID-19 confirmée en laboratoire » avec « un

certitude », et n'a aucun effet sur la mortalité avec une « certitude élevée » [27]. Pourtant, la méta-analyse rapportée ici suggère un bénéfice significatif. Aucun décès n'a été signalé dans les études de prophylaxie pré-exposition, et les médicaments ont été bien tolérés avec de très faibles taux d'abandon du traitement (figures A5 et A6 de l'annexe S1) [32].

Peu de médicaments ont suscité une telle controverse que l'hydroxychloroquine dans le COVID-19. La bureaucratie, la politisation et le débat polarisé ont empêché la réalisation des essais cliniques nécessaires pour fournir des preuves objectives au début de la pandémie. Aujourd'hui, avec l'augmentation de la couverture vaccinale, la baisse de la virulence virale et la disponibilité de médicaments efficaces, il y a peu de raisons de recommander les 4-aminoquinoléines pour la chimioprévention de la COVID-19. Mais au début de la pandémie, la mortalité était beaucoup plus élevée, il n'y avait ni vaccins ni médicaments, et les systèmes de santé étaient soumis à une pression intense car leur main-d'œuvre était épuisée par la maladie. Si ces résultats avaient été disponibles à l'époque, il aurait été possible de déployer plus largement ces 4-aminoquinoléines modérément efficaces, peu coûteuses, disponibles et sûres. Pour mettre en perspective l'efficacité prophylactique modérée de l'HQC/CQ, l'OMS a d'abord déclaré que les vaccins contre la COVID-19 ayant une efficacité protectrice d'au moins 30 % seraient envisagés [33]. À cette époque, la propagation rapide et la mortalité initiale élevée de la COVID-19 en l'absence de thérapies ou de vaccins efficaces prouvés ont suscité l'inquiétude à l'échelle mondiale, mais, malgré la gravité de la pandémie, il y avait des obstacles majeurs à la conduite de recherches cliniques urgentes, en particulier dans les milieux à faibles ressources. En outre, l'approbation de médicaments et de remèdes non éprouvés (y compris l'hydroxychloroquine), et les avertissements et révocations ultérieurs par les autorités réglementaires [29], la politisation associée et l'intense surveillance médiatique ont suscité la controverse et polarisé les points de vue. Tous ces facteurs ont compromis l'évaluation scientifique objective.

Cette étude comporte des limites importantes. La taille finale de l'échantillon était considérablement plus petite que prévu, ce qui limite la confiance dans les estimations des effets préventifs. Au début de la pandémie, nous ne savions pas quelle serait l'incidence de la COVID-19, ni quelle ampleur des avantages préventifs serait considérée comme suffisante pour justifier l'utilisation de ces médicaments à des fins prophylactiques. L'essai a été mené dans de nombreux contextes aux ressources limitées où la collecte d'échantillons par écouvillonnage respiratoire et le diagnostic par PCR étaient difficiles, de sorte que seule une petite proportion de cas a pu être confirmée par PCR. La séroconversion sur 3 mois est une mesure moins précise de l'infection symptomatique. En particulier, la méthode d'évaluation DBS, bien qu'utilisée dans d'autres études [30], n'a pas été validée et n'a pas donné de bons résultats dans cette étude. Une proportion significative de participants a été perdue lors du suivi (Fig 1), bien que ceux-ci aient été équilibrés entre les bras (Fig A7 dans l'annexe S1) et que l'analyse de la PP correspondait bien à celle de la population ITT (tableaux A2-A3 dans l'annexe S1). De plus, certains résultats des participants n'étaient pas évaluable parce que les résultats de fin d'étude n'étaient pas disponibles (abandon précoce) ou étaient considérés comme peu fiables par le comité indépendant d'évaluation des paramètres sérologiques (tableau 2 et tableau A5 de l'annexe S1). Bien que l'inclusion de l'évaluation de la SCP ait été précisée dans le critère d'évaluation composite, cela a probablement réduit la précision de la détermination du paramètre et, par conséquent, l'estimation de l'efficacité préventive (tableau 2). Les critères d'évaluation principaux de l'étude évalués dans la méta-analyse étaient légèrement différents, mais la méta-analyse des infections confirmées par PCR indique des preuves cohérentes d'un bénéfice protecteur modéré (figure A6 de l'annexe S1).

En résumé, ce vaste essai en double aveugle, contrôlé par placebo, a montré que l'hydroxychloroquine et la prophylaxie à la chloroquine étaient sûres et bien tolérées, et combiné aux données d'autres essais similaires, a fourni des preuves que la COVID-19 symptomatique confirmée en laboratoire pourrait être réduite. L'ensemble des données probantes issues de cet ECR et d'autres ECR suggèrent un bénéfice préventif modéré. Ces connaissances auraient pu s'avérer bénéfiques plus tôt dans la pandémie de COVID-19, lorsque les vaccins et les traitements faisaient défaut et que la mortalité et la morbidité étaient élevées.

Les ECR devraient être soutenus pendant les pandémies.

Informations complémentaires

S1 CONSERVE Checklists. Listes de contrôle CONSERVE.
(DOCX)

S1 Liste de contrôle CONSORT. Liste de contrôle CONSORT 2010 des informations à inclure lors de la notification d'un essai randomisé.
(DOCX)

Protocole S1. Prévention de la maladie à coronavirus (COVID-19) à la chloroquine/hydroxychloroquine dans le cadre des soins de santé ; une étude prophylactique randomisée et contrôlée par placebo (COPCOV).
(DOCX)

S1 Évaluation du risque de biais. Évaluation du risque de biais.
(XLSX)

S1 Plan d'analyse statistique. Plan d'analyse statistique.
(PDF)

S1 Texte. Appartenance au Groupe de collaboration COPCOV.
(XLSX)

S1 Annexe. Tableau A1. Liste des sites d'étude du COPCOV. **Tableau A2.** Caractéristiques de base de l'essai COPCOV (analyse par protocole). **Tableau A3.** Résultats de la prophylaxie pré-exposition à la chloroquine/hydroxychloroquine et au placebo contre la COVID-19 dans l'étude COPCOV (analyse par protocole). **Tableau A4.** Résumé des événements indésirables graves dans l'étude COPCOV.

Tableau A5. Résultats primaires et secondaires du traitement à la chloroquine/hydroxychloroquine pour la prophylaxie pré-exposition contre la COVID-19 (résultats manquants traités comme n'ayant pas eu la COVID-19 pendant la période d'étude) ITT – Les résultats sont présentés sous forme de « différences de risque ». **Tableau A6.** Résultats de la prophylaxie pré-exposition à la chloroquine/hydroxychloroquine et au placebo contre la COVID-19 dans l'étude COPCOV (en éliminant les cas pour lesquels le CASE a jugé qu'un critère d'évaluation de l'étude n'a pas pu être déterminé). **Tableau A7.** Caractéristiques sommaires des études de prophylaxie pré-exposition publiées antérieurement prises en compte pour la méta-analyse. **Tableau A8.** Liste des causes de maladies respiratoires confirmées par PCR. **Graphique A1.** Atlas montrant les pays dans lesquels les enquêteurs ont été contactés pour savoir s'ils seraient intéressés par l'étude COPCOV et s'ils pourraient la rejoindre. **Graphique A2.** Atlas montrant l'emplacement des sites d'essais COPCOV qui ont recruté les participants, la 4-aminoquinoléine testée et le nombre approximatif de participants. **Graphique A3.** Graphique montrant le nombre cumulé d'inscriptions au fil du temps (par semaine) par pays. **Illustration A4.** Graphique fonctionnel montrant les ECR de chimioprévention pré-exposition à la COVID-19 à 4-aminoquinoléine inclus dans la méta-analyse pré-spécifiée, et la relation entre les rapports de risque d'estimation ponctuelle pour le critère de jugement principal et les erreurs-types correspondantes. **Graphique A5.** Méta-analyse d'ECR de chimioprévention pré-exposition à la COVID-19 à base de 4-aminoquinoléine basée sur les critères d'évaluation principaux de chaque étude à l'aide de l'outil de risque de biais (RoB 2). **Graphique A6.** Méta-analyse des résultats d'innocuité et de tolérabilité dans les ECR de chimioprévention de la COVID-19 à l'aide de la même méthodologie que celle rapportée dans les lignes directrices évolutives de l'OMS [24]. **Illustration A7.** Méta-analyse des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement signalés dans des ECR de chimioprévention pré-exposition à la COVID-19 en double aveugle, contrôlés par placebo, à 4-aminoquinoléine. **Fig. A8.** Graphique montrant la perte cumulative au suivi (LTFU) pour les bras hydroxychloroquine/chloroquine et le bras placebo.
(DOCX)

Remerciements

Nous sommes très reconnaissants à tous les participants à cette étude et aux nombreuses infirmières, techniciens, scientifiques laboratoires, médecins et personnel de soutien qui ont contribué à l'étude.

Contributions de l'auteur

Conceptualisation : William H. K. Schilling, Arjun Chandna, Arjen Dondorp, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White.

Conservation des données : William H. K. Schilling, Mavuto Mukaka, Thatsanun Ngernseng, Naomi Waithira, James A. Watson, Otieno Edwin Onyango, Elizabeth M. Batty.

Analyse formelle : William H. K. Schilling, Mavuto Mukaka, James A. Watson, Arjun Chandna, Janjira Thaipadungpanit, Panuvit Rienpradub, Mohammad Yazid Abdad, Elizabeth M. Batty, Arjen Dondorp, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White.

Acquisition de fonds : William H. K. Schilling, Weerapong Phumratanaprapin, Arjen Dondorp, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White.

Enquête : William H. K. Schilling, James J. Callery, Martin J. Llewelyn, Cintia V. Cruz, Mehul Dhorda, Maneerat Ekkapongpisit, Ernie J. Nelwan, Raph L. Hamers, Anthony Etyang, Mohammad Asim Beg, Samba Sow, William Yavo, Aurel Constant Allabi, Buddha Basnyat, Sanjib Kumar Sharma, Modupe Amofa-Sekyi, Paul Yonga, Amanda Adler, Janjira Thaipadungpanit, Panuvit Rienpradub, Mallika Imwong, Mohammad Yazid Abdad, Stuart

D. Blacksell, Joël Tarning, Fréjus Faustin Goudjo, Ange D. Dossou, Abibatou Konaté'-Touré', Serge-Brice Assi, Kra Ouffoue', Nasronudin Nasronudin, Brian Eka Rachman, Pradana Zaky Romadhon, Didi Darmahadi Dewanto, Made Oka Heryana, Theresia Novi, Ayodhia Pitaloka Pasaribu, Mutiara Mutiara, Miranda Putri Rahayu Nasution, Khairunnisa Khairunnisa, Fauzan Azima Dalimunthe, Eka Airlangga, Akmal Fahrezzy, Yanri Subronto, Nur Rahmi Ananda, Mutia Rahardjani, Atika Rimainar, Ruth Khadembu Lucinde, Molline Timbwa, Clara Agutu, Samuel Akech, Mainga Hamaluba, Jairus Kipyego, Obadiah Ngachi, Fadima Cheick Haidara, Oumar Y. Traore', Francis Diarra, Basudha Khanal, Piyush Dahal, Suchita Shrestha, Samita Rijal, Youssouf Kabore, Ousmane Guindo, Farah Naz Qamar, Abdul Momin Kazi, Charles J. Woodrow, Steven Laird, Maina Cheeba, Helen Ayles, Kesinee Chotivanich, Sasithon Pukrittayakamee, Weerapong Phumratanaprapin, Nicholas J. White.

Méthodologie : William H. K. Schilling, James J. Callery, Martin J. Llewelyn, Cintia V. Cruz, Mehul Dhorda, Arjun Chandna, Ernie J. Nelwan, Raph L. Hamers, Amanda Adler, Tanya Cope, Janjira Thaipadungpanit, Panuvit Rienpradub, Mallika Imwong, Mohammad Yazid Abdad, Stuart D. Blacksell, Joel Tarning, Charles J. Woodrow, Phaik Yeong Cheah, Walter R. J. Taylor, Lorenz von Seidlein, Arjen Dondorp, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White.

Administration du projet : William H. K. Schilling, James J. Callery, Cintia V. Cruz, Mehul Dhorda, Maneerat Ekkapongpisit, Ernie J. Nelwan, Anthony Etyang, Samba Sow, William Yavo, Aurel Constant Allabi, Buddha Basnyat, Sanjib Kumar Sharma, Modupe Amofa-Sekyi, Paul Yonga, Amanda Adler, Prayoon Yuentrakul, Tanya Cope, Fréjus Faustin Goudjo, Ange D. Dossou, Abibatou Konaté'-Touré', Serge-Brice Assi, Kra Ouffoue' Dans le cas du Fils de Dieu, le Fils de Dieu, le Fils de Dieu, et le Saint-Esprit, le Saint-Esprit, et l'Esprit de Dieu, et l'Esprit de Dieu, Mutiara Mutiara, Miranda Putri Rahayu Nasution, Khairunnisa Khairunnisa, Fauzan Azima Dalimunthe, Eka Airlangga, Akmal Fahrezzy, Yanri Subronto, Nur Rahmi Ananda, Mutia Rahardjani, Atika Rimainar, Ruth Khadembu Lucinde, Molline Timbwa, Otieno Edwin Onyango,

Clara Agutu, Samuel Akech, Mainga Hamaluba, Jairus Kipwego, Fadima Cheik Haidara, Omar E. Traore, Frank Ois Diara, Vasudha Khanal, Piyush Dahal, Suchita Shrestha, Samita Rijal, Yusuf Kaborey, Ousmane Guindo, Farah Naz Qamar, Maina Chiba, Kesini Chotivanich, Nicholas J. White.

Ressources : Tatsanun Narnseng, Nami Vaithira, Manirat Ekapongpisit, Anthony Edyang, Mohammed Asim Beg, Janjira Taipatungpanit, Mallika Imwong, Muhammad Yazid Abdad, Stut D. Blacksell, Eric Adhossi, Helen Ailes, Fek Yeong Cheya, Sashi

Logiciels : Mavuto Muka, Datsunun Gengcheng, Nami Wydra, Elizabeth M. Patti.

Supervision : William Hay. K. Schilling, Mavuto Mukaka, James J. Callary, Martin J. Levelin, Mehul Dharda, Thatsanun Ngarnseng, Naomi Waitira, Ernie J. Nelwan, Raf L. Hammers, Anthony Ethang, Mohammed Asim Baig, Samba So, William Yavo, Aurel Constant Allabi, Buddha Basnayat, Sanjeev Kumar Sharma, Modupe Amofa-Sekoi, Amanda Adler, Prayun Yuentrakul, Tania Kope, Janjira Thaipadungpanit, Mallika Emwang, Mohammad Yazid Abdad, Stuart D. Blacksell, Joel Turning, Ayodhya Pitaloka Passaribu, Janari Subranta, Atika Reminer, Malin Timba, Mainga Hamaluba, Basudha Khanal, Piyush Dahal, Eric Ad-Hosi, Farah Naz Qamar, Abdul Momin Kazi, Charles J. Woodrow, Steven Laird, Helen Alice, Walter Raw. J. Taylor, Kesini Chotivanich, Sasithan Pukritvakayakami, Weerapong Fumartanpin, Lorenz von Seidlin, Arjen Dondorp, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White.

Validation : William H. K. Schilling, Mavuto Mukaka, Thatsanun Ngarnseng, James A. Watson, Prayoon Yuentrakul, Tanya Cope, Mallika Imwong, Otieno Edwin Onyango, Walter R. J. Taylor, Lorenz von Seidlin, Nicholas J. White.

Visualisation : Visualisation , James A. Watson, Phaik Yeong Cheah.

Rédaction – ébauche originale : William H. K. Schilling, Mavuto Mukaka, James J. Callery, Cintia V. Cruz, Mehul Dhorda, James A. Watson, Lorenz von Seidlin, Arjen Dondorp, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White.

Rédaction – Critiques et édition : William Hay. K. Schilling, Mavuto Mukaka, James J. Callary, Mar- Three J. Levellin, Cynthea V. Cruz, Mehul Dharda, Thatsanun Ngarnseng, Naomi Waitira, Manirat Ekkapongpisit, James A. Watson, Arjun Chandana, Ernie J. Nelwan, Raf L. Hammers, Anthony Ettang, Mohammed Asim Beg, Samba So, William Yavo, Aurel Stant Allabi, Buddha Basyat, Sanjeev Kumar Sharma, Modupe Amofa-Sekei, Paul Younga, Amanda Adler, Prayun Uentrakul, Tania Kope, Janjira Thaippadungpanit, Panuvit Rin-Pradub, Mallika Imwang, Mohammad Yazid Abdad, Stuart D. Blacksell, Joel Turning, Frey-Jus Faustin Goudzo, Ange D. Bandit, Abibtau Konate -Tur , Serge-Brice Asi, Kra Aufu , Nasronudin Nasronudin, Brian Eka Rachman, Delivery Zaki Romadhan, Didi Darmahadi Dewant, Made Oka Hereana, Theresia Novi, Ayodhya Pitaloka Pasaribu, Mutiara Mutiara, Miranda Putri Rahayu Nasution, Khairunnisa Khairunnissa, Fauzan Azima Dalimunthe, Eka Airlanga, Akmal Fahrezzi, Janri Subranta, Noor Rahmi Anand, Mutiah Rahdjani, Atika Rieminer, Ruth Khadembu Lushinde, Malin Timba, Otieno Edwin Onyango, Clara Agutu, Samuel Akekch, Mainga Hamaluba, Jairus Kipyego, Obadiah Ngachi, Fadima Cheik Haidara, Omar E. Traore , Frank IS Diarra, Basudha Khanal, Piyush Dahal, Suchita Shrestha, Samita Rijal, Yusuf Kaborey, Eric Adehsie, Ousmane Guindo, Farah Naz Qamar, Abdul Momin Kazi, Charles J. Woodrow, Steven Laird, Maina Chiba, Helen Alice, Faik Young, Walter Raw. J. Taylor, Elizabeth M. Batty, Cassini

Chotivanich, Sasithan Pukritvayakami, Weerapong Fumartanpin, Lorenz von Sey-Dalein, Arjen Dondorp, Nicholas P. J. Day, Nicholas J. White.

Références

1. Tableau de bord de l'OMS sur le coronavirus (COVID-19) de l'Organisation mondiale de la santé. Disponible à partir de : <https://covid19.who.int/>. Consulté pour la dernière fois le 25 octobre 2023.
2. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. La chloroquine est un puissant inhibiteur de l'infection et de la propagation du coronavirus du SRAS. *Virol J.* 2005 ; 2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69> PMID : 16115318
3. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement le nouveau coronavirus (2019-nCoV) récemment apparu in vitro. *Cell Res.* 2020 ; 30:269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> Réf. : 32020029
4. Ledford H, Van Noorden R. Des rétractions très médiatisées sur le coronavirus soulèvent des inquiétudes quant à la surveillance des données. *Nature.* 2020 ; 582:160. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01695-w> Dernière consultation le 19 février 2024. PMID : 32504025
5. Groupe collaboratif RECOVERY, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effet de l'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 ; 383(21):2030–2040. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926> PMID : 33031652
6. Schilling WH, White NJ. L'hydroxychloroquine joue-t-elle encore un rôle dans la pandémie de COVID-19 ? *Expert Opin Pharmacother.* 2021 ; 22:1257–1266. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1898589> Réf. : 33724123
7. Organisation mondiale de la santé. Thérapeutiques et COVID-19. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2020.1>. Consulté pour la dernière fois le 25 octobre 2023.
8. White NJ, Strub-Wourgaft N, Faiz A, Guerin PJ. Les lignes directrices ne doivent pas regrouper les données probantes sur la COVID-19 non compliquée et grave. *Lancette.* 2021 ; 397(10281):1262–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00469-4) Réf. : 33765411
9. Pulla P. L'Inde étend l'utilisation d'un médicament controversé contre le coronavirus malgré des problèmes de sécurité. *Nature.* 2020. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01619-8> Dernière consultation le 19 février 2024. PMID : 32504017
10. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, Thorpe LE, et al. Un essai randomisé de l'hydroxychloroquine comme prophylaxie post-exposition pour Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 ; 383:517–525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638> PMID : 32492293
11. Syed F, Hassan M, Arif MA, Batool S, Niazi R, Laila UE, et al. Prophylaxie pré-exposition avec diverses doses d'hydroxychloroquine chez le personnel de santé exposé à haut risque au COVID-19 : un essai contrôlé randomisé. *Cureus.* 2021 ; 13 :e20572. <https://doi.org/10.7759/cureus.20572> PMID : 35103151
12. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacité et innocuité de l'hydroxychloroquine par rapport au placebo pour la prophylaxie pré-exposition du SRAS-CoV-2 chez les travailleurs de la santé : un essai clinique randomisé. *JAMA Intern Med.* 2021 ; 181:195–202. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319> Réf. : 33001138
13. Mitjà O, Corbacho-Monne' M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebe' C, et al. Un essai randomisé en grappes de l'hydroxychloroquine pour la prévention du Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 ; 384(5):417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021801> PMID : 33289973
14. Grau-Pujol B, Camprubi-Ferrer D, Marti-Soler H, Ferna'ndez-Pardos M, Carreras-Abad C, Andre's MV, et al. Prophylaxie pré-exposition à l'hydroxychloroquine pour la COVID-19 : un essai clinique randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo. *Essais.* 2021 ; 22:808. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05758-9> PMID : 34781981
15. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. L'hydroxychloroquine comme prophylaxie pré-exposition pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les travailleurs de la santé : un essai randomisé. *Clin Infect Dis.* 2021 ; 72 :e835 à e843. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1571> PMID : 33068425
16. Seet RCS, Quek AML, Ooi DSQ, Sengupta S, Lakshminarasappa SR, Koo CY, et al. Impact positif de l'hydroxychloroquine orale et du spray pour la gorge à la povidone iodée pour la prophylaxie du COVID-19 : un essai randomisé ouvert. *Int J Infect Dis.* 2021 ; 106:314–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.035> PMID : 33864917
17. McKinnon JE, Wang DD, Zervos M, Saval M, Marshall-Nightengale L, Kilgore P, et al. Sécurité et tolérance de l'hydroxychloroquine chez les travailleurs de la santé et les premiers intervenants pour la prévention de la COVID-19 : Étude WHIP COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2022 ; 116:167–173. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.343> PMID : 34954095 ; PMCID : PMC8695310.

18. Rojas-Serrano J, Portillo-Vasquez AM, Thirion-Romero I, Va'zquez-Pe'rez J, Mej'ia-Nepomuceno F, Ram'irez-Venegas A, et al. Hydroxychloroquine pour la prophylaxie du COVID-19 chez les travailleurs de la santé : un essai clinique randomisé. *PLoS UN.* 2022; 17 :E0261980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261980> PMID : 35139097
19. Naggie S, Milstone A, Castro M, Collins SP, Lakshmi S, Anderson DJ, et al. L'hydroxychloroquine pour prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les travailleurs de la santé : un essai randomisé, multicentrique, contrôlé par placebo Healthcare Worker Exposure Response and Outcomes of Hydroxychloroquine (HERO-HCQ). *Int J Infect Dis.* 2023 Apr ; 129:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.01.019> Epub 2023 janv. 20. PMID : 36682681 ; PMCID : PMC9851717.
20. Polo R, Garcia-Albeniz X, Teran C, Morales M, Rial-Crestelo D, Garcinuño MA, et al. Daily tenofovir dis- oproxil fumarate/emtricitabine et hydroxychloroquine pour la prophylaxie pré-exposition du COVID-19 : un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo chez les travailleurs de la santé. *Clin Microbiol Infect.* 2023 janv. 29(1):85–93. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.006> Epub 5 août 2022. PMID : 35940567 ; PMCID : PMC9352647.
21. Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Jha V, Rajbhandari D, Myatra SN, Ghosh A, Bhattacharya A, et al. Hydroxychloroquine plus équipement de protection individuelle par rapport à l'équipement de protection individuelle seul pour la prévention des infections COVID-19 confirmées en laboratoire chez les travailleurs de la santé : un essai contrôlé randomisé en plusieurs centres et en groupes parallèles en Inde. *BMJ Ouvvert.* 1er juin 2022 ; 12(6) :e059540. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059540> PMID : 35649613 ; PMCID : PMC9160584.
22. Llanos-Cuentas A, Schwalb A, Quintana JL, Delfin B, Alvarez F, Ugarte-Gil C, et al. L'hydroxychloroquine pour prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les travailleurs de la santé : arrêt précoce d'un essai clinique de phase 3, rando- misé, ouvert, contrôlé. *Notes de la BMC.* 2023; 16(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06281-7> Réf. : 36849996
23. Nasri E, Fakhim H, Salahi M, Ghafel S, Pourajam S, Darakhshandeh A, et al. Efficacité de l'hydroxychloroquine dans la prophylaxie pré-exposition du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère chez les travailleurs de la santé à haut risque : une étude multicentrique. *Adv Biomed Res.* 2023 ; 12:3. https://doi.org/10.4103/abr.abr_104_21 Réf. : 36926426; PMCID : PMC10012028.
24. Garcia-Albeniz X, Del Amo J, Polo R, Morales-Asencio JM, Herna'n MA. Revue systématique et méta-analyse des essais randomisés sur l'hydroxychloroquine pour la prévention de la COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2022; 37:789–796. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00891-4> PMID : 35943669
25. Organisation mondiale de la santé. Directive biologique de l'OMS : Médicaments pour prévenir la COVID-19. Disponible à partir du : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>. Consulté pour la dernière fois le 25 octobre 2023.
26. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. L'hydroxychloroquine, un dérivé moins toxique de la chloroquine, est efficace pour inhiber l'infection par le SRAS-CoV-2 in vitro. *Cellule Discov.* 2020; 6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0> Réf. : 32194981
27. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. Activité antivirale in vitro et projection d'un schéma posologique optimisé de l'hydroxychloroquine pour le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2 (SRAS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71:732–739. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237> PMID : 32150618
28. Macedo ACL, Prestes GDS, Colonetti T, Candido ACR, Uggioni MLR, Gomes AC, et al. Une revue systématique et une méta-analyse de la précision des tests SARS-COV-2 IGM et IGG chez les personnes atteintes de COVID-19. *J Clin Virol.* 2022; 148:105121. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105121> PMID : 35245882
29. FDA des États-Unis. La FDA met 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 problèmes de rythme cardiaque. 2020. Disponible à partir du : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-dehors-cadre-hospitalier-ou>. Consulté pour la dernière fois le 25 octobre 2023.
30. Lofgren SM, Okafor EC, Colette AA, Pastick KA, Skipper CP, Pullen MF, et al. Faisabilité des tests d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 dans les essais ambulatoires à distance. *Forum ouvert Infect Dis.* 6 octobre 2021 ; 8(11) : ofab506. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab506> PMID : 35548171 ; PMCID : PMC8522439.
31. Lofgren SM, Nicol MR, Bangdiwala AS, Pastick KA, Okafor EC, Skipper CP, et al. Innocuité de l'hydroxy-chloroquine chez les participants aux essais cliniques ambulatoires pour COVID-19. *Forum ouvert Infect Dis.* 19 octobre 2020 ; 7(11) : OFAA500. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa500> PMID : 33204764 ; PMCID : PMC7654376.
32. Schilling WH, Callery JJ, Chandna A, Hamers RL, Watson JA, White NJ. Les lignes directrices de l'OMS sur les médicaments pour prévenir la COVID-19 : petits chiffres, grandes conclusions. *Wellcome Open Res.* 2021 ; 6 :e71. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16741.2> PMID : 34395925
33. Krause P, Fleming TR, Longini I, Henao-Restrepo AM, Peto R. Groupe d'experts sur les essais de vaccins solidaires de l'Organisation mondiale de la santé. Les essais de vaccins contre la COVID-19 devraient viser une efficacité valable. *Lancette.* 2020; 396:741–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31821-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31821-3) Réf. : 32861315 ; PMCID : PMC7832749.