



## Review Article

## Pour Mettre Fin à la Désinformation et aux Mauvaises Pratiques Médicales et Scientifiques Concernant l'hydroxychloroquine Une perte de chance pour les patients face au SARS-CoV-2

Alexis Lacout<sup>1</sup>, Xavier Azalbert<sup>2</sup>, Corinne Reverbel<sup>3</sup>, Gérard Guillaume<sup>4</sup>, Martin Zizi<sup>5</sup>, Christian Perronne<sup>6</sup>

### Resume

L'hydroxychloroquine, initialement perçue comme un traitement prometteur contre l'épidémie de Covid-19, a suscité un vif débat. Les premières études menées en Chine, puis à l'IHU de Marseille sous la direction du professeur Raoult, avaient mis en avant son efficacité. Une étude rétrospective portant sur plus de 30 000 patients traités à l'IHU a pleinement confirmé son efficacité. Pourtant, l'histoire de cette molécule a été ternie par des études biaisées ou de qualité douteuse, où le traitement a souvent été administré trop tardivement, à des doses inappropriées et parfois toxiques. Malgré des décennies d'utilisation éprouvée, l'évaluation scientifique de l'hydroxychloroquine s'est apparentée à un sabotage, alimenté par des conflits d'intérêts et des controverses. Certains acteurs majeurs de la crise, médecins et figures médiatiques en France, ont joué un rôle-clé dans sa disqualification, souvent au détriment d'une approche rigoureuse et objective. L'épopée de cette molécule met en lumière des enjeux dépassant le cadre médical, soulevant des questions sur l'intégrité de la science et des décisions prises en pleine crise sanitaire.

**Keywords:** Hydroxychloroquine, HCQ, COVID-19, SARS-CoV-2, azithromycine, posologie médicamenteuse, réactions indésirables aux médicaments, sécurité des médicaments, essais cliniques randomisés, études observationnelles, modèles mathématiques

### Article

Une science biaisée et l'absence d'études scientifiques infaillibles ont conduit à une gestion discutable de la situation des patients atteints de COVID-19. Le discours scientifique s'est retrouvé diffusé à la télévision aux heures de grande écoute, un forum peu adapté à la nature complexe des débats scientifiques, lesquels sont plus appropriés au sein des communautés scientifiques. Cette médiatisation a conduit à des évaluations, parfois justes, parfois erronées, basées sur des informations incomplètes, polarisant les opinions. Dans ce contexte, la voix des médias subventionnés a souvent éclipsé celle de la science. Les controverses ont été nombreuses : origine du virus, efficacité des mesures de confinement, pertinence du port du masque à l'extérieur, évolution ultra-rapide des vaccins hors des normes scientifiques conventionnelles, ou encore les soins prodigués aux patients et les stratégies de traitement adoptées. Pendant des siècles, les patients ont été pris en charge sur la base des meilleures connaissances disponibles, combinant des médicaments aux effets variables (respectant le principe médical de *primum non nocere*) et un soutien psychologique. Cependant, cette approche a récemment été remise en question par une tentative de codification mathématique et statistique de

### Affiliation:

<sup>1</sup>Surgical Medical Center of Tronquieres–Elsan, Aurillac, France

<sup>2</sup>Toulouse School of Economics alumni, France

<sup>3</sup>Biochemistry, Ex Université Aix-Marseille, France

<sup>4</sup>Rhumatologie

<sup>5</sup>KULeuven O&N, Gasthuisberg, Leuven, Belgium & VUB, Fysiologie, Brussels, Belgium

<sup>6</sup>Infectious and Tropical Diseases, Paris, France

### \*Corresponding author:

Alexis Lacout, Surgical Medical Center of Tronquieres–Elsan, Aurillac, France

**Citation:** Alexis Lacout, Xavier Azalbert, Corinne Reverbel, Gérard Guillaume, Martin Zizi, Christian Perronne. Pour Mettre Fin à la Désinformation et aux Mauvaises Pratiques Médicales et Scientifiques Concernant l'hydroxychloroquine Une perte de chance pour les patients face au SARS-CoV-2. Archives of Microbiology and Immunology. 9 (2025): 66-77.

**Received:** January 20, 2025

**Accepted:** January 24, 2025

**Published:** February 10, 2025

la science médicale, donnant naissance à la médecine fondée sur les preuves.

Cette méthodologie s'appuie sur une pyramide des preuves communément acceptée, où les essais randomisés contrôlés, particulièrement complexes, se situent au sommet, produisant ce que l'on appelle la "preuve scientifique". Au sommet de cette pyramide se trouvent les méta-analyses, qui combinent les données de plusieurs essais cliniques pour atteindre une signification statistique.

Cependant, les méta-analyses présentent leurs propres limites. Elles reposent sur des techniques statistiques puissantes qui obéissent à une règle fondamentale : "garbage in, garbage out". Cela signifie que la qualité des résultats dépend d'un ensemble homogène d'essais cliniques, un critère souvent négligé ou interprété différemment par les médecins et les statisticiens. Par exemple, deux essais utilisant la même molécule, mais portant respectivement sur des patients en phase précoce et des patients hospitalisés à un stade avancé, peuvent avoir des impacts très différents sur une analyse. De plus, la manière de classer un patient comme précoce ou tardif peut elle-même introduire un biais. Il en va de même pour les dosages, où un sous-dosage ou un surdosage de la molécule, ainsi que ses interactions biochimiques, peuvent perturber les résultats et générer des biais non contrôlés. C'était le cas pour l'hydroxychloroquine (HCQ), comme nous le verrons plus tard. Combiner des ensembles de données non homogènes et supposer que les méthodes/techniques statistiques sont capables de faire face aux biais inhérents nécessite une analyse approfondie de chacune des variables, de leur distribution, de leur interaction avec d'autres variables - il s'agit d'un système d'information complexe, plus complexe que les paramètres de n'importe quel simulateur de vol, car il repose sur des données physiologiques qui diffèrent d'une personne à l'autre. Nous pensons que la manière dont les données catégorielles sont traitées dans les analyses multivariées nécessite une attention particulière pour éviter des résultats biaisés, car nous travaillons avec un ensemble de données à information incomplète : c'est-à-dire que les données codifiées dans la plupart des essais cliniques sont une réduction de ce qui devrait être codifié afin de tenir compte d'autres événements aléatoires ou de phénomènes inexplicables. Un exemple simple est le calcul de la distance que l'on utilise dans un modèle de score de propension utilisant des variables catégorielles. Elles peuvent sembler proches, mais en réalité, elles ne le sont pas. Prenons l'exemple du calcul de la proximité des points A, B et C (Figure 1). Sur le côté gauche, la distance entre A et C semble être d'une unité. Cependant, s'il n'y a pas de route entre A et C, par exemple si vous devez passer par le point B pour aller à C, la distance réelle sur le côté gauche est une distance théorique qui n'a rien à voir avec la réalité. Ainsi, tout score de propension indiquerait que C est éloigné d'une

unité de distance de B - comme sur le graphique de droite. Toutefois, en réalité, si vous mesurez la distance réelle qu'il faudrait parcourir pour aller de A à C (c'est-à-dire 2 unités de distance), vous ne pourrez pas dire que c'est équidistant de A ou de B.

DISTANCE FROM A TO C

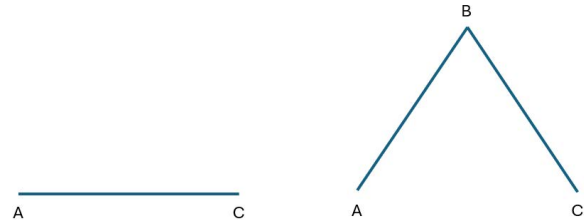


Figure 1

C'est exactement le phénomène que nous ne couvrons pas dans la plupart des analyses multivariées avec des données catégorielles. Il en va de même pour la plupart des tests statistiques lorsque l'on n'apprécie pas la distribution réelle des variables (continues, discontinues, linéaires, non linéaires, U shape...) et que l'on applique ensuite un test statistique. D'où la raison d'être des études d'observation et des essais contrôlés randomisés. Toutefois, la pyramide de la preuve peut devoir être reconsidérée dans une situation de crise afin de disposer de données permettant d'informer les politiques. Revenons à la pandémie et à l'utilité ou non de l'HCQ. Lors de la pandémie de maladies infectieuses, les premières décisions politiques ont conduit à laisser les patients chez eux jusqu'à ce que leur état se dégrade avec des difficultés respiratoires. Ce n'est qu'à ce moment-là qu'ils ont été pris en charge. Ainsi, sans surveillance oxymétrique simple (un outil de mesure oxymétrique individuel coûte quelques euros), et avec une maladie pouvant s'aggraver rapidement (en quelques jours) à leur insu, ils étaient confrontés au risque d'hypoxie silencieuse. Cette manière de gérer les malades était contraire à la prise en charge de la plupart des maladies infectieuses - les traitements précoces ont toujours montré qu'ils amélioraient les conditions et réduisaient les risques d'aggravation ou d'évolution vers l'hospitalisation. Entre-temps, des médicaments coûteux, toxiques et difficiles à administrer (notamment par voie intraveineuse) ont été proposés via des décisions d'autorités de santé publique plus que contestables. Chez de nombreux patients hospitalisés, alors que la phase virale était presque terminée et que la phase inflammatoire commençait, ces médicaments n'étaient donc pas adaptés. Après l'observation de quelques cas précoces et grâce à sa longue connaissance et prise en charge des maladies infectieuses, les médecins de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée (centre de recherche spécifiquement construit pour les maladies infectieuses) a en revanche proposé l'HCQ et l'azithromycine

(AZI) comme traitement sur la phase précoce de la maladie, deux molécules connues depuis des dizaines d'années et très bien tolérées.

Après le diagnostic, en combinant les connaissances partagées par les Chinois et l'expertise propre de l'équipe scientifique de haut niveau de l'IHU, il a été choisi de traiter les premiers symptômes des patients sur la base du corpus scientifique disponible. Dans la situation d'urgence, ils ont décidé de traiter leurs patients sur la base d'observations contrôlées (ils ont mesuré la charge virale par PCR, analysé les données d'autres patients telles que les intervalles QT...). En tant que scientifiques et médecins reconnus, bénéficiant du plus haut niveau d'autorisation en matière de recherche et de code de conduite éthique, ils ont administré sur le site des doses d'HCQ et d'AZI connues pour leur efficacité dans d'autres cas. Ils ont recueilli et codifié les données pour réaliser une étude d'observation. Cette étude a été réalisée en quelques jours, sous la pression, et le temps manquait pour mener des études contrôlées randomisées. Conformément au code de conduite relatif à la gestion d'une pandémie ou de toute situation d'urgence, ils ont estimé que de telles études auraient fait perdre un temps précieux au cours d'une épidémie et auraient donc mis les patients en danger. En effet, le temps nécessaire à l'organisation d'un essai contrôlé randomisé et à l'obtention des résultats d'une telle étude auraient signifié que les résultats n'auraient été disponibles qu'après le pic épidémique. Dans une situation d'urgence, leur décision était judicieuse et dans le meilleur intérêt des patients qui étaient en danger avec un taux de létalité observé de 2 % à l'époque. Ainsi, une étude observationnelle à petite échelle démontrant la diminution de la charge virale a eu deux avantages : traiter les patients présentant des symptômes précoces et leur éviter une hospitalisation qui aurait eu pour conséquence la saturation de l'unité de soins intensifs.

Imaginons que, malgré de nombreux tests, un avion perde la pression de sa cabine en vol et que, dans le même temps, les masques à oxygène de l'avion ne fonctionnent pas, que l'on n'ait pas le temps d'en rechercher la cause et que le pilote doive descendre aussi vite que possible là où le mélange d'oxygène dans l'air est respirable. Personne ne dira que le commandant de bord n'a pas effectué son travail. Eh bien, le Professeur Raoult et son équipe ont observé la perte probable d'oxygène due à la maladie respiratoire infectieuse et ont utilisé les outils dont ils disposaient pour empêcher les patients d'évoluer vers un stade plus grave de la maladie. De plus, l'utilisation d'un placebo dans un groupe de contrôle aurait été tout à fait inappropriée, d'autant plus que l'HCQ est connue depuis de nombreuses années, qu'elle est bien tolérée et qu'elle présente une très faible toxicité aux doses prescrites. La baisse de la charge virale suffisait comme indicateur fiable pour valider favorablement l'utilisation des deux

médicaments. L'équipe de l'IHU a donc décidé de réaliser des études préliminaires avant de traiter les patients. Nous verrons qu'en plus des problèmes et des discussions qui peuvent être liés au type d'études randomisées ou observationnelles, la majorité des auteurs d'études cliniques ont fait une double confusion. Non seulement ils ont confondu la phase virale et la phase inflammatoire mais en plus, ils ont confondu la dose d'HCQ administrée (dose de charge et concentration plasmatique) avec l'imprégnation en HCQ (augmentation de la concentration en HCQ dans le phagolysosome).

## Les premières études sur l'hydroxychloroquine

La première étude de l'IHU Méditerranée infection a donc été une étude d'observation qui a donné lieu à un article préliminaire réalisé dans l'urgence pour évaluer l'efficacité de l'HCQ et de l'AZI sur la charge virale dans le nasopharynx (1). Cette étude a été réalisée en connaissant les résultats préliminaires obtenus en Chine avec la chloroquine qui avaient été codifiés et publiés dans quelques articles (2, 3). Quatre ans plus tard, sous une pression sans précédent faite à l'éditeur par un groupe de personnes, l'étude de Gautret et al. (1) a été rétractée pour "insuffisance méthodologique". Il semble que ce soit aussi stupide que si le pilote Raoult avait sauvé tous ses passagers en accentuant le tangage de l'avion pour atteindre plus rapidement l'altitude acceptable afin de sauver ses passagers, et qu'on lui avait reproché de ne pas avoir mis son clignotant. L'approche de l'IHU était judicieuse compte tenu de la situation d'urgence et de la nécessité de réduire les risques pour les patients de passer à un stade plus grave de la maladie. En France, les autorités sanitaires avaient suggéré de freiner la courbe de l'épidémie en laissant les gens chez eux, avec le risque que leur état se dégrade, et en les empêchant d'être en contact les uns avec les autres. Le traitement précoce de l'IHU Méditerranée infection aurait pu être aussi complémentaire. Il a cependant été adopté par certains médecins, au grand dam d'autres qui ne voulaient obéir qu'à l'état de l'art de la science médicale statistique qui les amènerait à dire que le point C est aussi proche du point A sans prendre en considération les autres facteurs tels que l'élévation (Figure 1). C'est là une différence majeure dans l'approche scientifique.

Des études chinoises ont suggéré l'efficacité de l'HCQ contre le COVID-19 (2, 3). Une étude randomisée de l'hôpital populaire de Wuhan a porté sur 62 patients atteints de COVID-19 (2). Les patients ont été divisés en deux groupes : l'un a reçu de l'HCQ (400 mg/jour) en plus du traitement standard, et l'autre n'a reçu que le traitement standard. Les résultats ont montré une amélioration plus rapide des symptômes cliniques, tels que la fièvre et la toux, ainsi qu'une amélioration des images pulmonaires chez les patients traités à l'HCQ. Citons aussi cette étude qui montrait très précocement, au tout début de l'épidémie de COVID que

l'HCQ à faible dose (2400 mg répartis sur 5 jours, soit 480 mg par jour) était associée avec une mortalité plus basse chez les patients hospitalisés et traités précocement avant 5 jours et même 5 jours après l'apparition des symptômes (4). Ces études préliminaires ont suscité un intérêt mondial pour l'utilisation de l'HCQ dans le traitement de la COVID-19. L'HCQ, comme l'AZI, sont connues pour avoir des actions antivirales par le biais de divers mécanismes (5-11), notamment l'alcalinisation du phagolysosome ou l'augmentation de la production d'interférons. Les études ont souvent été menées *in vitro*. Néanmoins, il s'agit de faits à prendre en compte, qui pourraient se traduire par une efficacité clinique.

L'HCQ a été étudiée pour son potentiel contre la COVID-19 en raison de ses propriétés antivirales et immunomodulatrices. Les mécanismes d'action proposés sont les suivants

- a) Inhibition de l'entrée virale : L'HCQ augmente le pH des phagolysosomes, des compartiments intracellulaires essentiels à la fusion du SARS-CoV-2 avec les membranes des cellules hôtes. Cela peut empêcher le virus de pénétrer dans les cellules hôtes (12, 13).
- b) Interférence avec la réplication virale (14) : L'HCQ peut inhiber certaines enzymes virales ou cellulaires nécessaires à la réplication virale, bien que ce mécanisme ne soit pas entièrement compris.
- c) Modulation de la réponse immunitaire : En tant qu'immunomodulateur, l'HCQ peut réduire l'activation des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-6 (IL-6) (15). Cela pourrait atténuer la "tempête de cytokines", une réponse immunitaire excessive observée dans les cas graves de COVID-19.
- d) Effet sur les récepteurs ACE2 : Certaines études ont suggéré que l'HCQ pourrait interférer avec l'interaction entre le virus et les récepteurs ACE2, que le SARS-CoV-2 utilise pour infecter les cellules (16, 17).
- e) Propriétés antithrombotiques : Bien que secondaire, l'HCQ peut également influencer la coagulation sanguine, réduisant potentiellement les complications thromboemboliques associées à la COVID-19 (18).

Par la suite, de nombreux articles et méta-analyses ont été réalisés, avec des résultats apparemment discordants quant à l'efficacité de ce traitement associant HCQ et AZI, mais les conditions d'utilisation du traitement y étaient très différentes. Nous nous proposons de faire une synthèse et une analyse critique de ce qui a été fait pendant la pandémie.

Les études sur l'HCQ et l'AZI ont souffert de plusieurs biais différents.

- a) Le premier biais est dû au fait que de nombreuses études sont souvent rétrospectives, très hétérogènes et portent sur des groupes difficilement comparables (19).

- b) Le second biais a été d'étudier l'efficacité de ces médicaments chez des patients déjà hospitalisés, donc trop tard, pendant la phase inflammatoire, alors que ces médicaments devraient être utilisés précocement pendant la phase initiale de multiplication virale.
- c) Le troisième biais a été de mélanger des résultats de traitements avec des doses très différentes.

### **Les études biaisées sur l'hydroxychloroquine: un traitement administré trop tard et souvent à la mauvaise dose, parfois à des doses toxiques**

Le 13 mars, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en partenariat avec divers collaborateurs, a créé le Fonds d'intervention SOLIDARITY pour soutenir la recherche sur la COVID-19 (20). À la suite de cette initiative, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a lancé un essai clinique européen intitulé Discovery. L'étude Discovery était un vaste essai clinique européen lancé pour évaluer l'efficacité de divers traitements contre la COVID-19, dont l'HCQ.

L'étude visait à tester quatre traitements potentiels chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 grave:

1. Remdesivir.
2. Lopinavir/ritonavir (avec ou sans interféron bêta).
3. HCQ.
4. Soins standards (groupe témoin)

Chaque traitement a été administré selon un protocole rigoureux afin de comparer leur efficacité et leur sécurité. Après plusieurs mois d'analyse, les données de Discovery ont montré un bénéfice mais non statistiquement significatif de l'HCQ dans le traitement des patients COVID-19 hospitalisés. L'étude a révélé que l'HCQ n'améliorait pas les chances de survie ou la progression clinique par rapport aux soins standards du fait du sous-dimensionnement du groupe HCQ. En effet, en juin 2020, l'HCQ a été exclue de l'étude Discovery à la suite de la publication de l'étude de Mehra et al. dans le journal *The Lancet* (maintenant rétractée) qui suggérait des risques associés à l'HCQ sur la base de fausses données (21). Cette décision fait suite aux recommandations du comité de pilotage international de l'essai, sur la base de données indiquant que ces traitements n'entraînaient que peu ou pas de réduction de la mortalité chez les patients hospitalisés de l'étude COVID-19 par rapport aux soins standards. En effet, le traitement avait montré une efficacité qui n'avait pas encore atteint le seuil de signification statistique avant l'interruption brutale de l'essai et ne permettait donc pas de tirer de conclusion. L'étude Discovery sur l'HCQ a donc été interrompue en raison de cette étude comportant des données erronées, vite été rétractée dans un scandale retentissant connu désormais sous le terme du « LancetGate ». Nous

reviendrons plus en détail sur cette étude dans la suite de cet article. Les chercheurs français ont conclu que l'HCQ n'était pas efficace pour traiter le COVID-19 chez les patients hospitalisés et qu'elle pouvait même provoquer des effets cardiaques indésirables. Les conclusions de l'étude Discovery ont contribué à l'abandon global de l'HCQ en tant que traitement recommandé pour le COVID-19. Toutefois, cette décision a été controversée, car certains ont fait valoir que des études de grande envergure comme Discovery n'avaient pas suffisamment exploré l'efficacité de l'HCQ aux premiers stades de la maladie ou en tant que mesure prophylactique. En effet, la plupart des chercheurs ont refusé de reconnaître qu'il était absurde de tester un traitement potentiellement efficace durant la phase virale de la maladie, uniquement sur des patients hospitalisés déjà en phase inflammatoire. Cela ne peut que traduire une incompétence et une méconnaissance de la physiopathologie de la maladie. Un traitement antiviral ne peut être réellement efficace que s'il est administré très tôt, dès le début de la maladie. Si une certaine efficacité chez les patients hospitalisés peut encore être observée, elle serait plus probablement due à d'autres effets, tels que notamment des propriétés immunomodulatrices ou anti-inflammatoires.

(c) Une troisième erreur a été commise concernant le dosage de l'HCQ. La dose proposée par l'IHU Méditerranée infection était de 600 mg par jour, un dosage courant pour cette molécule dans plusieurs pathologies connues telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la lécite solaire. Certaines études ont évalué l'efficacité de l'HCQ en utilisant des doses plus faibles, tandis que d'autres ont utilisé des surdoses toxiques, comme l'essai Recovery. Nous avons déjà abordé la problématique dans un article traitant des conséquences pulmonaires d'un surdosage en HCQ (22). Les calculs effectués ici concernent les doses de sulfate et de base dans l'étude de Borba et al. et dans celle de Recovery (23, 24).

#### Pour les comprimés:

- Dans l'étude de Borba et al., les doses sont de 241,9 mg de sulfate de chloroquine, correspondant à 150 mg de chloroquine base.
- Dans l'étude Recovery, les doses sont de 200 mg de sulfate d'HCQ, correspondant à 155 mg d'HCQ base.

#### En ce qui concerne les doses:

- Dans l'étude de Borba et al., la dose est de 967,6 mg de sulfate de chloroquine ou 600 mg de chloroquine base (4 comprimés de 150 mg de chloroquine base) deux fois par jour, soit 1935,2 mg de sulfate d'HCQ ou 1200 mg de chloroquine base par jour.
- Dans l'étude de Recovery, la dose est de 800 mg de sulfate d'HCQ ou 620 mg d'HCQ base (4 comprimés de 200 mg de sulfate d'HCQ) une fois par jour après une dose de charge initiale de 800 mg de sulfate d'HCQ au début du

traitement, suivie de 800 mg six heures plus tard, puis de 400 mg toutes les 12 heures, soit un total de 2400 mg le premier jour, ce qui équivaut à 1860 mg d'HCQ base. La dose totale d'HCQ sur trois jours est de 2790 mg sous forme de base et de 3600 mg sous forme de sulfate.

La toxicité de l'HCQ chez les adultes est bien documentée. Selon la littérature médicale, la dose toxique est estimée à 20 à 25 mg/kg sous forme de base pour un adulte. Pour un individu de 70 kg, une dose totale de 1400 à 1750 mg d'HCQ sous forme de base peut entraîner des effets toxiques graves, notamment des troubles cardiaques et neurologiques. Sous forme de sulfate, cela correspond à une dose totale d'environ 1806 à 2258 mg de sulfate d'HCQ, ce qui équivaut à environ 9 à 11 comprimés de 200 mg de sulfate d'HCQ (25). L'HCQ est principalement éliminée par le foie et les reins. Elle subit un métabolisme partiel dans le foie, produisant des métabolites actifs. Une partie importante du médicament est excrétée sous forme inchangée dans l'urine par les reins. Son élimination est influencée par sa longue demi-vie, qui peut s'étendre sur plusieurs semaines en raison de son accumulation dans des tissus tels que les poumons, le foie, la rate et les reins. Par conséquent, l'élimination de l'HCQ dépend à la fois de la fonction hépatique et de la fonction rénale des patients. Le taux de clairance du médicament est variable et peut changer en fonction de l'état pathologique du patient.

Un surdosage en HCQ peut être toxique, voire fatal, et entraîner un effet de shunt pulmonaire similaire à celui observé pendant la phase inflammatoire de COVID-19. Cela a pu conduire à des conclusions erronées sur l'effet de l'HCQ, car il y a pu y avoir confusion entre les effets d'un surdosage et ceux d'un COVID-19 sévère (22). L'étude Recovery a utilisé des doses très élevées d'HCQ, très proches du seuil toxique. Les auteurs ont affirmé qu'il était important d'administrer une dose de charge pour atteindre rapidement des niveaux plasmatiques d'HCQ suffisamment élevés pour que le traitement soit efficace. Cependant, ceci reflète une mauvaise compréhension de la pharmacologie, car l'HCQ se concentre des milliers de fois dans le phagolysosome ("lysosomal trapping"), le site où le virus entre et où réside l'efficacité potentielle du traitement (26, 27). Un article rapporte que la concentration intracellulaire dépasse 50 000 fois celle du plasma à l'intérieur du phagolysosome (28). Cette observation rend absurdes les commentaires de certains pharmacologues sur les concentrations in vivo, jugées inatteignables pour que la molécule soit cliniquement efficace.

En outre, Maisonnasse et al. ont constaté que les concentrations d'HCQ dans les poumons étaient plus élevées que dans le plasma, avec des rapports poumon/plasma allant de 27 à 177 chez les macaques (29). Nous mentionnons également qu'une dose trop élevée d'HCQ peut supprimer la production de cytokines anti-inflammatoires (30, 31).

Ainsi, nous comprenons que la concentration in vivo est beaucoup plus élevée que ce qui peut être étudié in vitro parce que la cellule agit naturellement comme un concentrateur d'HCQ. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose de charge excessive, mais plutôt de fournir une dose adéquate, non toxique, et surtout, de le faire tôt - au tout début de la maladie. C'est exactement ce que suggère une étude fondamentale sur l'effet antiviral de HCQ: *"Dans notre étude, nous avons noté que les valeurs EC50 pour l'hydroxychloroquine et la chloroquine diminuaient avec des temps d'incubation plus longs. Cela suggère que le temps d'incubation peut influencer l'activité antivirale du médicament. L'hydroxychloroquine et la chloroquine s'accumulent dans les cellules "* (32). En outre, une équipe de Glaxo a identifié, dans l'analyse complémentaire de son article, que la combinaison de l'HCQ et de l'AZI réduisait d'un facteur 20 la dose d'HCQ nécessaire pour obtenir la réduction de la charge virale requise. Ils ont également affirmé que *« lorsque l'HCQ est administré sans AZI, aucune dose sûre et appropriée d'HCQ ne peut atteindre les concentrations ciblées chez les patients atteints d'une infection des voies respiratoires basses (LRTI) ou d'une infection des voies respiratoires supérieures (URTI) (Figure supplémentaire S6) »* (33).

### Concernant la sécurité cardiaque de l'hydroxychloroquine

L'HCQ est un des médicaments les plus anciens des maladies inflammatoires subaiguës et chroniques (1955) et l'antipaludéen de synthèse le plus prescrit. Au XVIIe siècle, l'écorce amère de l'arbre à quinquina était déjà réputée pour ses propriétés fébrifuges. Cependant, ce n'est qu'en 1820 que les pharmaciens français Pelletier et Caventou parviennent à isoler un alcaloïde essentiel : la quinine. Les premiers antipaludéens de synthèse, la chloroquine et l'HCQ, sont développés par des chimistes allemands durant l'entre-deux-guerres. Dans les années 1960, l'apparition de résistances du paludisme aux antipaludéens de synthèse s'accompagne de la découverte de leurs propriétés anti-inflammatoires, rapidement exploitées dans le traitement du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde. Sur le plan immunologique, l'HCQ agit en interférant avec l'activité lysosomale, en inhibant la présentation des antigènes et la signalisation des récepteurs de type Toll (TLR). Selon son mécanisme d'action, des données expérimentales suggèrent que l'HCQ pourrait offrir une protection cardiovasculaire. Son action sur les lysosomes réduit la dégradation de l'insuline et bloque la synthèse du cholestérol. De plus, l'HCQ augmente le nombre de récepteurs des LDL au niveau du foie, favorisant ainsi le catabolisme des LDL plasmatiques et réduisant la concentration totale en cholestérol (34).

L'HCQ a été accusée, en combinaison avec l'AZI, de

provoquer des torsades de pointes en allongeant l'intervalle QT. Aux doses utilisées par l'IHU Méditerranée infection, à savoir 600 mg de sulfate de chloroquine par jour, la toxicité est absente. Cela correspond à environ 8,57 mg/kg/jour pour un homme de 70 kg. Sachant que 600 mg de sulfate de chloroquine équivalent à environ 465 mg de chloroquine base, cela représente 6,64 mg/kg/jour pour un homme de 70 kg. Lorsque 115 médecins français, dont le président du conseil scientifique de COVID-19 en France, Jean-François Delfraissy, ont publié en 2020 sur le traitement de l'arthrite par HCQ pendant plus de six mois chez 573 patients, ils n'ont rapporté aucun effet secondaire (35) ! Dans l'article rétrospectif de Harvey Risch (36), il est indiqué que l'HCQ combinée à l'AZI a été administrée en tant que traitement standard aux États-Unis à plus de 300 000 patients âgés présentant de multiples comorbidités, et que seulement 0,047 % d'entre eux ont développé une arythmie à la suite du traitement. En outre, seuls 9 patients sur 100 000 (0,009 %) ont succombé à la maladie, un chiffre qui contraste fortement avec les 10 000 Américains qui meurent chaque semaine de cette maladie. De même, Lagier et al. ont observé un allongement du QTc > 600 ms chez 0,67% des patients, sans pour autant qu'il y ait eu de torsades de pointes ou de mort subite (37).

Dans une étude de cohorte incluant 52 883 patients atteints de lupus érythémateux systémique, l'utilisation de HCQ a été associée à un effet cardiovasculaire protecteur et aucun effet indésirable significatif n'a été observé. Il faut noter que les doses utilisées pour traiter le lupus systémique sont habituellement de 200 à 400 mg par jour pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, alors que les doses utilisées par l'IHU Méditerranée infection sont de 600 mg par jour pendant une dizaine de jours (38). Une étude récemment publiée en décembre 2024 par Hazan et al. (39) montre que les patients ambulatoires traités avec ce protocole n'ont pas eu d'augmentation de leur intervalle QT par rapport à l'intervalle QT du groupe placebo. Les patients traités à l'IHU de Marseille avaient pourtant subi des électrocardiogrammes. Il est probable que le risque soit surtout présent chez les patients atteints de COVID sévère, d'insuffisance rénale et d'hypokaliémie. Dans ces cas, qui n'impliquent pas de traitement précoce, il n'y a pas d'indication à un traitement par AZI et HCQ.

Nous rappelons également que le COVID-19 peut entraîner une atteinte cardiaque par différents mécanismes, notamment des thromboses et des myocardites. Les cas sévères de COVID-19 peuvent également être associés à une atteinte rénale, caractérisée par une tubulopathie et une hypokaliémie, cette dernière pouvant provoquer des torsades de pointes. Ces patients sont généralement hospitalisés et l'hypokaliémie est identifiée par des analyses sanguines. Il convient de noter que ce n'est pas du tout le cas pour les cas précoces qui pourraient bénéficier d'un traitement de

quelques jours à base d'HCQ et d'AZI. En outre, il n'y a pas eu d'autopsie pour les patients COVID-19 décédés de causes cardiaques, et ces décès ne peuvent en aucun cas être attribués à l'hydroxychloroquine. L'étude Recovery a donc été un acte de sabotage, le protocole étant conçu comme un exemple de "mauvaise science" pour s'assurer qu'aucune preuve de l'efficacité de l'hydroxychloroquine ne puisse être démontrée. En outre, les responsables de l'essai ont supprimé les modèles pharmacocinétiques utilisés dans la V2 de leur protocole. Il n'a pas pu être trouvé dans le protocole ultérieur, très probablement parce qu'il montre de sérieux problèmes avec le calcul du dosage de l'HCQ.

### Publications dont l'intégrité a été mise en cause

En plus de ces articles de mauvaise qualité, certaines publications dont l'intégrité a été mise en doute ont été publiées. Nous en citerons deux, qui ont été rétractées depuis.

a) Tout d'abord, le "LancetGate". Il s'agit de l'article publié dans The Lancet en mai 2020, qui prétendait fournir une vue d'ensemble des prescriptions d'HCQ et de leurs résultats, concluant à l'inefficacité du traitement et à une augmentation significative de la mortalité (21). Cet article n'était pas cohérent avec les données scientifiques, car il était peu plausible qu'un traitement à base d'HCQ sur quelques jours puisse augmenter la mortalité. Cet article a été rétracté 15 jours plus tard, car il a été prouvé que les données avaient été fabriquées. L'étude de Mehra et al. a suscité une immense controverse avant d'être rétractée quelques semaines plus tard. Elle affirmait que l'HCQ augmentait de manière significative le risque de mortalité et d'arythmie cardiaque chez les patients du COVID-19. Elle a entraîné la suspension temporaire de plusieurs essais cliniques, dont l'essai Solidarity de l'OMS et l'étude Discovery. L'étude s'est appuyée sur des données collectées par l'entreprise Surgisphere, une société qui prétendait avoir accès aux informations de centaines d'hôpitaux dans le monde. Cependant, les experts ont rapidement identifié des incohérences majeures dans les données. Le nombre de patients enregistrés dans certains pays ne correspondait pas aux chiffres officiels de l'épidémie. Des anomalies dans les données démographiques des patients et les traitements administrés étaient apparentes. Certains hôpitaux mentionnés dans l'étude ont nié avoir fourni des données à Surgisphere. La société Surgisphere a refusé de partager ses bases de données pour une vérification indépendante, invoquant des accords de confidentialité, ce qui a empêché toute validation des résultats. Les analyses statistiques utilisées dans l'étude ont été jugées douteuses par plusieurs experts. Le nombre élevé de patients COVID-19 gravement malades recevant de l'HCQ semblait irréaliste, et les ratios rapportés ne tenaient pas compte de nombreuses variables confusionnelles.

Surgisphere n'a pas non plus fourni de preuves concrètes sur la manière dont les données avaient été obtenues, stockées ou analysées, ce qui avait soulevé des questions sur les pratiques éthiques et la confidentialité des données. En réponse à ces critiques, trois des quatre coauteurs, dont le professeur Mehra, ont demandé la rétractation de l'article, invoquant leur incapacité à garantir l'exactitude des données. The Lancet a officiellement rétracté l'article le 4 juin 2020. Cet épisode a eu un impact significatif sur la confiance dans la recherche scientifique pendant la pandémie, soulignant les dangers d'une publication hâtive sous la pression médiatique et politique et l'importance de la transparence et de la validation des données dans les études à grande échelle. L'affaire Surgisphere a été décrite comme l'un des plus grands scandales scientifiques de la pandémie. Les données fabriquées et les conclusions trompeuses ont temporairement discrédité l'HCQ en tant que traitement potentiel, alors même que d'autres études étaient encore en cours. Cet épisode a également alimenté les débats sur les préjugés et la partialité au sein de la communauté scientifique, certains accusant la publication d'être motivée par des raisons idéologiques ou commerciales. Ce scandale a marqué un tournant dans la gestion de la recherche pendant la pandémie, soulignant que l'intégrité scientifique doit toujours prévaloir, même en temps de crise.

b) Le second article est celui de Pradelle et al., publié le 3 janvier 2024, qui fait état de plus de 17 000 décès prétendument causés par la prescription d'HCQ (40). Une fois de plus, cet article souffrait d'importants biais méthodologiques. Il a été rapidement rétracté après que nous ayons publié une lettre de préoccupation le 7 janvier 2024 qu'Elsevier, l'éditeur, n'a pas publiée. L'étude de Pradelle et al. se concentrait sur les effets de l'HCQ et affirmait que près de 17 000 décès étaient attribués à son utilisation chez les patients du COVID-19. Publiée dans une revue scientifique, elle a rapidement suscité la controverse en raison de l'ampleur des chiffres rapportés et du manque de transparence de sa méthodologie. Les sources des données n'ont pas été clairement expliquées et plusieurs hôpitaux mentionnés dans l'étude ont nié leur implication. Des experts ont relevé des anomalies dans les résultats, notamment des chiffres incompatibles avec les données officielles sur les hospitalisations et les décès liés au COVID-19. Les auteurs ont refusé de rendre leurs bases de données accessibles pour une analyse indépendante. L'étude manquait de contrôles rigoureux et ne tenait pas compte de nombreux facteurs de confusion, tels que les conditions préexistantes des patients et les problèmes liés aux doses d'HCQ réellement reçues par les patients. Cette étude se basait sur un modèle incompatible avec les données réelles, raison première pour dire qu'un modèle

est faux et doit être abandonné. Finalement, l'étude a été rétractée parce qu'elle ne répondait pas aux normes de qualité et de fiabilité attendues pour les publications scientifiques.

Nous avons identifié les nombreuses lacunes méthodologiques, mathématiques et médicales de cette étude dans une lettre qui a été publiée dans *The Archives of Microbiology and Immunology* (41). Cet incident a contribué à accroître le scepticisme à l'égard des études menées à la hâte ou par des équipes non expertes sur un sujet pendant la pandémie.

Il est surprenant que certains scientifiques critiquent l'IHU Méditerranée infection et affirment que l'ensemble de ses travaux est discrédité par un seul article préliminaire rétracté, tout en faisant référence à l'article de Pradelle et al. qui a également été rétracté, et qui, dans ce cas-là, souffre d'un réel problème méthodologique. Nous avons également critiqué une méta-analyse de Fiolet et al. (42), qui concluait à l'inefficacité de l'HCQ (43-45). Cette méta-analyse présentait de nombreux problèmes, reflétant une mauvaise compréhension du traitement. Les études incluses étaient de mauvaise qualité, dans lesquelles le traitement était souvent administré trop tardivement, pendant la phase d'hospitalisation.

PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) est une base de données conçue pour l'enregistrement prospectif de protocoles de méta-analyses. Il est essentiel de décrire le protocole de l'étude au préalable, avant l'extraction des données, afin d'éviter les biais. Fiolet et al., les auteurs de cette analyse, ont enregistré leur travail sur PROSPERO le 9 juin 2020, affirmant qu'ils n'avaient pas encore commencé l'extraction des données ou l'analyse des biais. Cependant, il est aisé de voir sur la chaîne YouTube du premier auteur que l'extraction des études éligibles avait déjà commencé et avait progressé de manière significative le 31 mai, y compris les analyses de sensibilité 10 jours avant l'enregistrement sur PROSPERO. PROSPERO a été contacté en décembre au sujet de cette fausse déclaration. Sa réponse a été tardive et, pendant une brève période, elle a même supprimé l'enregistrement trompeur. Toutefois, ce changement a été de courte durée. À la surprise générale, PROSPERO a finalement décidé de conserver l'enregistrement des auteurs, en leur permettant d'y apporter des modifications. Il est intéressant de noter que la liste des auteurs dans la préimpression (46) n'est pas exactement la même que dans l'article final qui a été évalué par les pairs et référencé dans la *National Library of Medicine* (42). De telles variations dans la liste des auteurs entre une préimpression et sa version finale publiée peuvent soulever des questions sur la transparence, les pratiques éthiques et les contributions des personnes impliquées dans l'étude. Il serait important d'examiner si les changements ont

été documentés ou justifiés, car les ajustements de paternité sans explications claires pourraient nuire à la crédibilité du processus de recherche. Cependant, notre méta-analyse revisitée, divisée en plusieurs sous-ensembles, conclut formellement que le traitement précoce à l'HCQ et à l'AZI est efficace contre le COVID-19 (19). Encore une fois, la prise en considération de la dose reçue par les patients est primordiale pour tirer les conclusions de l'efficacité d'un traitement. Regrouper dans une même méta-analyse des données venant de patients ayant reçu des doses normales avec des patients ayant reçu des doses toxiques est une hérésie scientifique, ce que faisait sans complexe l'étude de Fiolet et al. (42).

### Études sur la prophylaxie à l'aide de l'HCQ

Une étude menée par l'équipe Infection de l'IHU Méditerranée chez des patients âgés a montré que l'association de HCQ et d'AZI était associée à une réduction de 50% du taux de mortalité en EPHAD (47, 48). L'étude COPCOV (chloroquine/hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease) a démontré que l'hydroxychloroquine et la chloroquine en prophylaxie étaient sûres et bien tolérées (49). Combinés aux données d'autres essais similaires, ces résultats prouvent que les cas symptomatiques de COVID-19 confirmés en laboratoire pourraient être réduits. L'effet était néanmoins modéré. En particulier :

- L'étude a montré que l'utilisation de CQ ou d'HCQ était associée à une réduction de 15 % du risque de COVID-19 symptomatique par rapport au placebo, avec un rapport de risque (RR) de 0,85. Toutefois, ce résultat n'était pas statistiquement significatif ( $p = 0,051$ ), ce qui suggère un effet protecteur limité.
- Une méta-analyse présécifée incluant cette étude et d'autres essais contrôlés randomisés a rapporté un RR statistiquement significatif de 0,80, indiquant une réduction de 20 % du risque de COVID-19 symptomatique.

Cependant, l'étude COPCOV s'est principalement concentrée sur les professionnels de la santé et sur les personnes jeunes et en bonne santé : l'âge médian des participants était de 29 ans (intervalle interquartile : 23 à 39). La population était généralement en bonne santé ; 4,8 % (225/4 652) ont déclaré souffrir d'une maladie chronique. Cette population est généralement exempte de formes graves et critiques de COVID-19 et ne représente donc pas le groupe cible pour lequel l'hydroxychloroquine pourrait être bénéfique, à savoir les populations plus âgées présentant des facteurs de risque (par exemple, l'obésité, le diabète). Bien que l'imprégnation soit l'objectif visé pour assurer une concentration suffisante dans le phagolysosome intracellulaire, une exposition adéquate au médicament est cruciale pour assurer une prévention efficace de la maladie et de ses formes graves. En effet, le schéma posologique utilisé dans l'étude peut avoir été insuffisant pour démontrer l'efficacité. Selon le protocole



de l'étude, une dose de charge de 10 mg/kg de base a été administrée le premier jour, suivie d'une dose quotidienne de 155 mg de base (équivalente à une dose quotidienne de 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine). En outre, l'exposition au virus SARS-CoV-2 était hétérogène et peut avoir été trop faible chez de nombreux participants, ce qui a rendu difficile la détection d'un effet protecteur. Pour démontrer un véritable effet protecteur contre la maladie, une étude portant spécifiquement sur des populations plus âgées présentant des facteurs de risque et une exposition importante au virus serait nécessaire, et avec des doses adéquates.

### D'autres études démontrant l'efficacité de l'hydroxychloroquine sur COVID-19

Une étude espagnole menée dans 24 hôpitaux a analysé les données des patients de l'étude COVID-19 (50). Parmi les 5 094 patients inclus, 17,5 % de ceux traités par l'hydroxychloroquine sont décédés, contre 34,1 % des patients non traités. Cette différence de mortalité était significative, avec un odds ratio (OR) de 0,41 en faveur de l'hydroxychloroquine. Ce traitement a été particulièrement associé à une réduction de la mortalité chez les patients âgés et ceux présentant des formes sévères de la maladie, caractérisées par des marqueurs inflammatoires élevés. De nombreuses autres études ont démontré l'efficacité de ce traitement, mais elles ne sont jamais prises en compte par ses détracteurs (51-61). Enfin, l'IHU Méditerranée infection a réalisé une analyse rétrospective d'environ 30 000 patients traités à l'IHU de Marseille (62). Les données ont été certifiées par un huissier de justice pour éviter les accusations de manipulation ou d'erreur. Cette analyse a également conclu à l'efficacité du traitement. Les calculs ont été revérifiés par notre équipe, composée de scientifiques et de mathématiciens, et ils ont abouti aux mêmes conclusions (63). Il semble nécessaire de prendre en compte ces données et éventuellement de les analyser une troisième fois, ce qui a d'ailleurs été demandé par l'équipe de l'IHU. Finalement, l'hydroxychloroquine exerce une action antivirale non spécifique contre de nombreux agents pathogènes, en particulier les virus enveloppés. Cet effet découle moins de mécanismes moléculaires complexes que d'une propriété physico-chimique simple, déjà évoquée, qui agit au niveau du phagolysosome. Pour que le virus pénètre dans la cellule, le phagolysosome doit être acide. L'hydroxychloroquine augmente le pH, bloquant ainsi l'entrée du virus et sa libération dans le cytoplasme, empêchant ainsi son accès au noyau. Ce mécanisme bien documenté explique l'efficacité antivirale de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre divers virus, y compris les coronavirus, la grippe, le VIH, et d'autres.

### Conclusion

En conclusion, l'évaluation de l'HQC a été sabotée scien-

tifiquement dans l'ensemble, avec des études de mauvaise qualité, des groupes incomparables, des dosages incorrects, des traitements sous-dosés ou surdosés, et des études interrompues prématurément en raison de publications scientifiques contenant des données fabriquées qui ont depuis été rétractées. Dire qu'il y a eu des actions concertées contre cette molécule pour favoriser des traitements innovants plus rentables pour l'industrie pharmaceutique n'est qu'un constat factuel, pas une théorie du complot. Globalement, les études ayant conclu à l'inefficacité, ou échouant à montrer l'efficacité de l'HQC étaient celles où le traitement n'était pas donné précocement et/ou avec des doses inadéquates et/ou sur des patients non à risques de formes graves. À l'inverse, de nombreux articles ont conclu à l'efficacité de l'HQC, notamment l'étude rétrospective sur les données de l'IHU, que nous avons réanalysée et confirmée de manière indépendante. Il est surprenant de voir une partie de la communauté scientifique et les médias s'appuyer uniquement sur la rétractation du premier article de l'IHU, une étude préliminaire réalisée dans l'urgence de la pandémie pour rejeter d'un bloc l'efficacité de l'HQC. Cela soulève des questions sur l'indépendance de certains scientifiques et médecins par rapport aux entreprises pharmaceutiques et sur leur honnêteté intellectuelle. Nous pensons que tout au long de la pandémie de COVID-19, les études étaient effectivement de mauvaise qualité, souvent malhonnêtes sur le plan intellectuel, et qu'il y avait une corruption importante. Il s'agit là de mauvaise science, et non de science. L'une des seules études cohérentes, dont les données ont été certifiées par un huissier, menée à l'IHU, a démontré que l'HQC était efficace lorsqu'elle était administrée précocement.

### LES QUATRE PRINCIPALES IDÉES FAUSSES VÉHICULÉES PAR LES SCIENTIFIQUES LORS DE LA PANDÉMIE DE COVID-19

Confusion entre la phase virale et la phase inflammatoire.
Confusion entre la dose administrée (dose de charge et concentration plasmatique) et l'imprégnation (augmentation de la concentration d'hydroxychloroquine dans le phagolysosome).
Confusion entre l'urgence d'une épidémie et le délai normal nécessaire à la réalisation d'études.
Confusion sur les populations pouvant bénéficier d'un traitement à l'hydroxychloroquine : études menées sur des patients jeunes, chez qui la maladie n'est presque jamais sévère.

### Sources de financement

Les auteurs déclarent que cette étude a reçu un financement de l'Association BonSens.org pour couvrir les frais de publication.

## Références

- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56 (2020): 105949.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* (2020).
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in the treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 14 (2020): 72-3.
- Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, et al. Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents* 56 (2020):106144.
- Menzel M, Akbarshahi H, Tufvesson E, Persson C, Bjermer L, et al. Azithromycin augments rhinovirus-induced IFN $\beta$  via cytosolic MDA5 in experimental models of asthma exacerbation. *Oncotarget* 8 (2017): 31601-31611.
- Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, Valadão AL, Garcez PP, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses* 8 (2016): 322.
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 323 (2004): 264-8.
- Ooi EE, Chew JS, Loh JP, Chua RC. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virology* 3 (2006): 39.
- Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res* 23 (2013): 300-2.
- Farias KJ, Machado PR, de Almeida Junior RF, de Aquino AA, da Fonseca BA. Chloroquine interferes with dengue-2 virus replication in U937 cells. *Microbiol Immunol* 58 (2014): 318-26.
- Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 36 (2010): 646-54.
- Niemann B, Puleo A, Stout C, Markel J, Boone BA. Biologic Functions of Hydroxychloroquine in Disease: From COVID-19 to Cancer. *Pharmaceutics* 14 (2022): 2551.
- Shang C, Zhuang X, Zhang H, Li Y, Zhu Y, Lu J, et al. Inhibitors of endosomal acidification suppress SARS-CoV-2 replication and relieve viral pneumonia in hACE2 transgenic mice. *Virology* 18 (2021): 46.
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 71 (2020): 732-739.
- Wakiya R, Ueeda K, Nakashima S, Shimada H, Kameda T, Mansour MMF, et al. Effect of add-on hydroxychloroquine therapy on serum proinflammatory cytokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* 12 (2022): 10175.
- Choudhury M, Dhanabalan AK, Goswami N. Understanding the binding mechanism for potential inhibition of SARS-CoV-2 Mpro and exploring the modes of ACE2 inhibition by hydroxychloroquine. *J Cell Biochem* 123 (2022): 347-358.
- Tichauer JE, Soto D, Andresen M. Characterization of the Modulatory Effect of Hydroxychloroquine on ACE2 Activity: New Insights in relation to COVID-19. *Biomed Res Int* 23 (2021): 6614000.
- Hiraoka D, Ishizaki J, Yamanouchi J, Honda T, Niiya T, Horimoto E, et al. Antiplatelet effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus evaluated by the total thrombus-formation analysis system (T-TAS). *Lupus Sci Med* 11 (2024): e001223.
- Lounnas V, Lacout A, Azalbert X, Perronne C. Revisiting a Meta-analysis Shows that Hydroxychloroquine with Azithromycin may be Efficient in Covid-19 patients. *Archives of Microbiology & Immunology* 5 (2021): 154-175.
- WHO Solidarity Trial Consortium. "Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results." *New England Journal of Medicine* 384 (2021): 497-511.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* 395 (2020): 1820-1826.
- Lounnas V, Lacout A, Azalbert X, Perronne C. Shunt due to Hydroxychloroquine Sub-lethal Dosage Resulted in Excess Transfer to Mechanical Ventilation and Death

- in Hospitalized Patients with Covid-19. *Archives of Microbiology & Immunology* 5 (2021): 176-181.
23. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. ChloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 3 (2020): e208857.
  24. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 383 (2020): 2030-2040.
  25. Wong AN, Cheung IK, Graham CA. Hydroxychloroquine overdose: case report and recommendations for management. *European Journal of Emergency Medicine* 15 (2008): 16-8.
  26. Derendorf H. Excessive lysosomal ion-trapping of hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Antimicrob Agents* 55 (2020): 106007.
  27. Morrisette T, Lodise TP, Scheetz MH, Goswami S, Pogue JM, Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of hydroxychloroquine and dose selection for COVID-19: putting the cart before the horse. *Infect Dis Ther* 9 (2020): 561-572
  28. Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahu N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents* 55 (2020): 105960.
  29. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 585 (2020): 584-587.
  30. Lacout A, Perronne C, Lounnas V. Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384 (2021): 881-882.
  31. Gies V, Bekaddour N, Dieudonné Y, et al. Beyond antiviral effects of chloroquine/hydroxychloroquine. *Front Immunol* 11 (2020): 1409-1409.
  32. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 71 (2020): 732-739.
  33. Okour M, Al-Kofahi M & Austin D. Hydroxychloroquine and azithromycin as potential treatments for COVID-19; clinical status impacts the outcome. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 47 (2020): 187-188.
  34. Rempennault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 77 (2018): 98-103.
  35. Blanchet B, Jallouli M, Allard M, Ghillani-Dalbin P, Galicier L, Aumaitre O, et al. Hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus: whole blood is preferable but serum levels also detect non-adherence. *Arthritis Res Ther* 22 (2020): 223.
  36. Risch HA. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk COVID-19 Patients That Should Be Ramped Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *Am J Epidemiol* 189 (2020): 1218-1226.
  37. Lagier JC, Million M, Gautret P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 36 (2020): 101791.
  38. Grimaldi L, Duchemin T, Hamon Y, Buchard A, Benichou J, Abenhaim L, Costedoat-Chalumeau N, Moride Y. Hydroxychloroquine and Cardiovascular Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open* 7 (2024): e2432190.
  39. Hazan S, Vidal AC, Hulscher N, Goudzwaard A, McCullough PA, et al. Cardiac findings in a phase II double-blind randomized placebo-controlled trial of combination therapy (HAZDPac) to treat COVID-19 patients. *BMC Cardiovasc Disord* 24 (2024): 710.
  40. Pradelle A, Mainbourg S, Provencher S, Massy E, Grenet G, Lega JC. Deaths induced by compassionate use of hydroxychloroquine during the first COVID-19 wave: an estimate. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 171 (2024): 116055.
  41. Azalbert A, Baudoux V, Lacout A, Lounnas V, Zizi M, et al. Erroneous Assessment of The Effect of Hospital Treatment – The Misleading Creation of 17000 Deaths and its Consequences for Good Medical Practice. *Archives of Microbiology and Immunology* 8 (2024): 313-317
  42. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Mahamat-Saleh Y. Hydroxychloroquine and mortality risk of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of human comparative studies | medRxiv.
  43. Million M, Roussel Y, Lagier JC, Raoult D. Re: 'Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients' by Fiolet et al. *Clin Microbiol Infect* 27 (2021): 132-133.
  44. Vedrines N, Bouthors AT, Gayet S, Lacout A. Re -Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on

- the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 28 (2020): S1198-743X (20) 30649-2.
45. Lacout A, Marcy PY, Perronne C. Re: 'Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients' by Fiolet et al. *Clin Microbiol Infect* 25 (2020): S1198-743X (20)30579-6.
  46. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* (2021): 19-27.
  47. Ly TDA, Zanini D, Laforge V, Arlotto S, Gentile S, Mendizabal H, et al. Pattern of SARS-CoV-2 infection among dependant elderly residents living in long-term care facilities in Marseille, France, March-June 2020. *Int J Antimicrob Agents* (2020): 106219.
  48. Lacout A, Lounnas V, Perronne C. Timing and dosage may be the key in the realisation of hydroxychloroquine + azithromycin treatment benefit in Covid-19 elderly patients. *Int J Antimicrob Agents* (2021): 106314.
  49. Schilling WHK, Mukaka M, Callery JJ, Llewelyn MJ, Cruz CV, Dhorda M, et al. COPCOV Collaborative Group. Evaluation of hydroxychloroquine or chloroquine for the prevention of COVID-19 (COPCOV): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 21 (2024): e1004428.
  50. Núñez-Gil IJ.; Ayerbe L, Fernandez-Pérez C, Estrada V, Eid Charbel M, Arroyo-Espliguero R, et al. Hydroxychloroquine and Mortality in SARS-Cov-2 Infection; the HOPECovid- 19 Registry. *Anti-Infective Agents* 21 (2023): 66-78.
  51. Meeus G, Van Coile F, Pottel H, Michel AS, Vergauwen O, Verhelle K, et al. Efficacy and safety of in-hospital treatment of Covid-19 infection with low-dose hydroxychloroquine and azithromycin in hospitalized patients: A retrospective controlled cohort study. *New Microbes New Infect* 55 (2023): 101172.
  52. Million M, Lagier J-C, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease* 35 (2020): 101738.
  53. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Henry Ford COVID-19 Task Force. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 97 (2020): 396-403.
  54. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol* 12 (2020): 322-325.
  55. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, et al. "Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial." *MedRxiv*, preprint (2020).
  56. Davido B, Boussaid G, Vaugier I, et al. Impact of medical care including anti-infective agents use on the prognosis of COVID-19 hospitalized patients over time (2020).
  57. Castelnuovo AD, Costanzo S, Antinori A, et al. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study *Eur J Intern Med* (2020): S0953-6205(20)30335-6.
  58. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al. Low-dose Hydroxychloroquine Therapy and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Nationwide Observational Study of 8075 Participants *Int J Antimicrob Agents* (2020): 106144.
  59. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized Controlled Trials of Early Ambulatory Hydroxychloroquine in the Prevention of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: Meta-Analysis.
  60. Wang H, Yang Q, Mao Y, Ding H, Huang P, Zhan Z. The efficacy and safety of hydroxychloroquine at different doses and courses for COVID-19 prevention: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 22 (2024): 1209-1220.
  61. Tarjoman T, Valizadeh M, Shojaei P, Farhoodi B, Zangeneh M, Najafi M, et al. The prophylactic effect of hydroxychloroquine on the severity of COVID-19 infection in an asymptomatic population: A randomized clinical trial. *Social Determinants of Health* 10 (2024).
  62. Brouqui P, Million M, Parola P, McCullough PA, Raoult D. Résultats après un traitement précoce à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine : An analysis of a database of 30,423 COVID-19 patients. *New Microbes New Infect* 55 (2023): 101188.
  63. Lounnas V, Gkioulekas E, Rendel M, Lacout A, Azalbert X, Perronne C. An Independent Analysis of a Retrospective Cohort of 30,423 Covid-19 Patients Treated at IHU- Mediterranean in Marseille, France: Part 1, Efficacy of early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin. *Archives de microbiologie et d'immunologie*. 8 (2024): 51-66.
  64. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 11 (2003): 722-7.