

Protocole de recherche impliquant la personne humaine de Type 1

**Traitement des infections respiratoires a Coronavirus SARS-Cov2 par
l'hydroxychloroquine**

Acronyme : SARS-CoV2quine

Version n° 2 du [REDACTED]

N° d'enregistrement ANSM : 2020-000890-25

N° d'enregistrement CPP :

Avis favorable du CPP :

Investigateur Coordonnateur / Responsable scientifique :

Pr JC Lagier
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin
13005 Marseille
Courriel : [REDACTED]

Méthodologistes

[REDACTED]
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin – 13005 Marseille
Tél. : [REDACTED] - Fax : [REDACTED]
Courriel : [REDACTED]

Clause de confidentialité

Ce document contient des informations qui sont la propriété du responsable scientifique et qui vous sont confiées à titre confidentiel pour être examinées par vous-même, votre équipe, les membres du CPP et l'Autorité Compétente concernés. Les informations contenues dans ce document ne doivent pas être communiquées à des tiers sans l'autorisation écrite préalable du responsable scientifique de l'étude, à l'exception des éléments nécessaires à l'obtention du consentement éclairé des personnes qui pourraient se prêter à l'étude.

ATTESTATION D'ACCEPTATION DU PROTOCOLE
Protocole de recherche impliquant la personne humaine de Type 1

**Traitement des infections respiratoires a Coronavirus SARS-Cov2 par
l'hydroxychloroquine**

Acronyme : SARS-CoV2quine

Version n° 2 du [REDACTED]

N° d'enregistrement ANSM : 2020-000890-25

N° d'enregistrement CPP:

Avis favorable du CPP :

Investigateur coordonnateur / Responsable scientifique

Pr JC Lagier

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

IHU Méditerranée Infection

19-21, boulevard Jean Moulin

13005 Marseille

Courriel : [REDACTED]

Je m'engage à conduire cette étude de recherche selon les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche et selon le protocole.

A Marseille, [REDACTED]

Signature :

[REDACTED]

Méthodologiste

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

IHU Méditerranée Infection

19-21, boulevard Jean Moulin – 13005 Marseille

Courriel : [REDACTED]

Je m'engage à conduire cette étude de recherche selon les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche et selon le protocole.

A Marseille, [REDACTED]

Signature :

[REDACTED]

Table des Matières

ATTESTATION D'ACCEPTATION DU PROTOCOLE	2
1 TABLEAU DES VERSIONS DU PROTOCOLE	5
2 LISTE DES ABREVIATIONS	6
3 CORRESPONDANTS DE L'ETUDE (CV en annexe)	7
4 RESUME DE L'ETUDE	9
5 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	10
6 OBJECTIFS	12
6.1 Objectif principal.....	12
6.2 Objectifs secondaires.....	12
Raccourcir le délai d'apyrexie, la durée de la maladie (fréquence respiratoire), la durée de séjour et la mortalité.....	12
7 LIEU DE RECHERCHE	12
8 METHODOLOGIE	12
8.1 Plan expérimental.....	12
8.2 Echancier de l'étude	12
9 CRITERES DE JUGEMENT	12
10 POPULATION DE L'ETUDE.....	13
10.1 Critères d'inclusion	13
10.2 Critères de non inclusion.....	13
11 DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	13
11.1 Schéma du déroulement de l'étude	13
11.2 Inclusion des participants.....	13
11.2.1 Modalités de recrutement des participants.....	13
11.2.2 Attribution des traitements	14
11.2.3 Surveillance du traitement.....	14
11.2.4 Evaluation de l'efficacité.....	14
11.2.5 Recueil des données et prélèvements	14
11.2.6 Test de laboratoire	15
11.2.7 Aspects pharmaceutiques	15
11.3 Fin et sortie d'étude	15
11.3.1 Définition de la fin et de la sortie d'étude	15
11.3.2 Communications des résultats de l'étude aux participants.....	16
12 TRAITEMENT DES DONNEES.....	16
12.1 Données traitées	16
12.1.1 Notice d'information et consentement éclairé.....	16
12.1.2 Données médicales.....	16
12.2 Saisie des données	16
12.3 Analyse des données	16
13 ASPECTS STATISTIQUES	16
13.1 Calcul du nombre de sujets nécessaires	16

13.2 Méthodes statistiques	16
14 VIGILANCE	17
14.1 Définitions	17
14.1.1 Evénement Indésirable (EI).....	17
14.1.2 Evénement Indésirable Grave (EIG).....	17
14.1.3 Effet Indésirable d'un médicament expérimental (EI)	17
14.1.4 Effet indésirable inattendu.....	18
14.2 Responsabilités de l'investigateur	18
14.2.1 Modalités de détection et de recueil des événements indésirables.....	18
14.2.2 Déclaration des EIG	18
14.2.3 Evaluation de la causalité.....	19
14.2.4 Période de déclaration	19
14.3. Responsabilités du promoteur (Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine)	19
14.3.1 Déclaration des effets indésirables graves inattendus.....	19
14.3.2 Déclaration des Faits nouveaux de sécurité.....	19
14.3.3 Rapport annuel de sécurité	19
15 COMITE DE SURVEILLANCE	20
16 ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	20
16.1 Qualification réglementaire de l'étude et justification.....	20
16.1.1 Qualification de l'étude.....	20
16.1.2 Traitement évalué.....	20
16.1.3 Justification de la qualification	20
16.2 Comité de Protection des Personnes (CPP) et Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).....	20
16.3 Modifications substantielles	21
16.4 Notice d'information et consentement éclairé.....	21
16.5 Droit d'accès aux données et documents sources.....	21
16.5.1 Accès aux données	21
16.5.2 Documents sources.....	21
16.6 Confidentialité des données	21
16.1 Déclaration CNIL.....	22
16.2 Archivage des données	22
17 MONITORAGE DES DONNEES.....	22
18 FINANCEMENT ET ASSURANCE	23
18.1 Budget de l'étude	23
18.2 Assurance	23
19 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	23
20 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23

1 TABLEAU DES VERSIONS DU PROTOCOLE

Version n°	Date	Amendement n°	Principales modifications
1.0	02/03/2020		
2.0	04/03/2020		<ul style="list-style-type: none">- Paragraphe 7. LIEU DE RECHERCHE : description du lieu.- Paragraphe 11.2.3. 11.2.3 Surveillance du traitement : ajout des médicaments interdits.- Paragraphe 11.3 11.3 Fin et sortie d'étude : Définition des critères- Paragraphes recueils et analyses statistiques prévoient de faire une analyse stratifiée en fonction de la gravité clinique des patients (fréquence respiratoire, CV initiale, terrain d'immunosuppression éventuels et l'âge).

2 LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HM	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la Santé Publique
IHU	Institut Hospitalo-Universitaire
URMITE	Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses Tropicales et Emergentes

3 CORRESPONDANTS DE L'ETUDE (CV en annexe)

Investigateur coordonnateur / Responsable scientifique

Pr JC Lagier
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin
13005 Marseille
Courriel : jean-christophe.lagier@univ-amu.fr

Méthodologiste

[REDACTED]
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin – 13005 Marseille
Courriel : [REDACTED]

Investigateurs associés

Pr Didier RAOULT PU-PH
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin – 13005 Marseille
Tél. : [REDACTED] - Fax : [REDACTED]
Courriel [REDACTED]

Investigateurs associés

Pr Philippe Brouqui
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin
13005 Marseille
Courriel : [REDACTED]

Investigateurs associés

Pr Philippe Parola
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin
13005 Marseille
Courriel : [REDACTED]

Investigateurs associés

Pr JM Rolain
Laboratoire
IHU Méditerranée Infection
19-21, boulevard Jean Moulin
13005 Marseille
Courriel : [REDACTED]

Investigateurs associés

Pr P Colson

Laboratoire

IHU Méditerranée Infection

19-21, boulevard Jean Moulin

13005 Marseille

Courriel : [REDACTED]

4 RESUME DE L'ETUDE

Titre complet	Traitement des infections respiratoires à SARS-Cov2 par l'hydroxychloroquine
Titre abrégé	SARS-CoV2quine
Investigateur coordonnateurs/ Responsable scientifique	Pr JC Lagier Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection
Investigateurs associés	Pr Didier Raoult Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM) Pr Philippe Brouqui Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection Pr P Parola Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection Pr Philippe Colson Laboratoire de Microbiologie Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection Pr Jean-Marc Rolain Laboratoire de Microbiologie Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection
Méthodologiste et biostatisticien	[REDACTED] Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection
Responsable recherche clinique	[REDACTED]
Lieu étude	IHU Méditerranée Infection
Type	Recherche impliquant la personne humaine de type 1
Méthodologie	Etude ouverte évaluant l'adjonction de l'hydroxychloroquine au traitement symptomatique recommandé.
	Les patients avec une infection respiratoire documentée à coronavirus SARS Cov 2 informés et volontaires se verront proposer l'attribution d'un traitement symptomatique associé à 600 mg par jour d'hydroxychloroquine.
Objectifs	Principal : raccourcir la période de portage du virus et donc de contagion Secondaire : évaluer l'efficacité du traitement sur le délai d'apyrexie, la normalisation de la fréquence respiratoire, et la durée moyenne de séjour hospitalière et la mortalité.
Critères de jugement	Principal et secondaire Principal : résultats des tests de détection du virus à J1, J4, J7 et J14 Secondaire : température, fréquence respiratoire, DMS et mortalité intra hospitalière à 30 jours
Population	Principaux critères de sélection <ul style="list-style-type: none"> Femmes et hommes avec une infection respiratoire documentée à Coronavirus SARS CoV 2 Personne ou son représentant légal ou de confiance informé et ayant donné son consentement libre et éclairé et ayant signé le formulaire écrit. Principaux critères de non-inclusion <ul style="list-style-type: none"> Femme enceinte

	<ul style="list-style-type: none"> • Enfant de moins de 6 mois • Hypersensibilité connue à la chloroquine ou hydroxychloroquine • Allaitement • Rétinopathie • Déficit connu en G6PD • Personne ou son représentant légal ou de confiance informé et n'ayant pas donné son consentement libre et éclairé, n'ayant pas signé le formulaire écrit. • Patient avec un allongement connu du QT
Nombre de participants prévus	En considérant un risque α de 5% et une puissance de 85%, le nombre de sujet nécessaire pour cette étude est de 25 sujets. Ce nombre permettra de mettre en évidence une différence significative de la réduction de 50% du taux détectabilité de la CV des coronavirus à J7 chez les patients par rapport aux données de la littérature dans laquelle le taux de détection de la CV à J7 est de 100%.
Modalité particulière de surveillance	La surveillance sera celle habituelle à la prescription de Plaquenil de courte durée essentiellement la surveillance trois fois par semaine de la kaliémie et glycémie. Les médicaments susceptibles d'allonger le QT ne devront être prescrits qu'en cas d'absolue nécessité. De plus, des dosages sériques d'hydroxychloroquine seront réalisés 2 fois par semaine afin de contrôler les taux résiduels et d'adapter les posologies (objectifs 1 à 2 $\mu\text{g/L}$).
Echéancier Prévisionnel	Date prévue de début de l'étude le 5 mars 2020 Durée de la période d'inclusion : 1 an Durée totale prévue de l'étude : 1 an. Date prévisionnelle du rapport d'étude : préliminaire en Juin 2020, définitif en Mars 2021

5 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

L'Organisation mondiale de la Santé a déclaré le 30 janvier 2020 que l'épidémie du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) était une urgence de santé publique de portée internationale. A ce jour, plus de 80 000 personnes ont été contaminées en Chine et hors de Chine. La région la plus touchée est celle de Hubei et notamment la ville de Wuhan. Récemment, un foyer en Europe est en évolution en Italie avec plus de 400 cas et 10 décès. Récemment, les chinois ont publié un rapport préliminaire sur l'efficacité de la chloroquine ou de son analogue phosphaté, l'hydroxychloroquine sur la base des 100 premiers patients inclus dans 17 essais thérapeutiques en cours en Chine actuellement et enregistré dans le [Chinese Clinical trial register](#) (ChiCTR) ¹.

Cet épisode a permis de remettre à jour l'usage de la Chloroquine dans le traitement des infections virales, en particulier à Coronavirus. La Chloroquine est un médicament qui a été extrêmement utilisé. Il est vraisemblable que des milliards d'êtres humains en ont consommé pour la prophylaxie du paludisme, puis pour le traitement du paludisme. Enfin, son dérivé Hydroxychloroquine est utilisé depuis pour le traitement d'un certain nombre de maladies inflammatoires et auto-immunes. La tolérance de la Chloroquine et de l'Hydroxychloroquine sont très bonnes, en particulier en traitement court. Les effets secondaires attendus étant, la photosensibilisation en période estivale, et l'accumulation rétinienne après 1 an de traitement au minimum. Dans ces conditions, il s'agit d'un des médicaments les plus sûrs de toute la pharmacopée disponible, par ailleurs, qui est extrêmement bon marché.

Le mécanisme d'action de la Chloroquine repose sur l'alcalinisation des vacuoles lysosomales. Nous avons été les premiers à utiliser le dérivé de la Chloroquine (Hydroxy chloroquine) dans le traitement des infections à bactéries intracellulaires. Ceci a été d'abord utilisé pour *Coxiella burnetii*, où nous avons réalisé deux travaux fondamentaux montrant

que l'adjonction de Chloroquine à la concentration de 1mg/mL de liquide permettait de rendre les antibiotiques bactéricides en augmentant le pH du Phagolysosome ².

Nous avons ultérieurement trouvé (travail non publié) que la Chloroquine pouvait avoir une activité directe sur la croissance de *Coxiella burnetii*. De fait, sa prescription dans les endocardites puis dans les infections vasculaires est devenue une référence depuis 1999 ³ et nous avons pu prendre en charge des centaines de patients avec ce traitement, qui est recommandé partout dans le monde. Nous avons donc une très grande expérience de cette molécule, qui est prescrite pendant 1 an et demi à 2 ans, à une posologie moyenne de 600 mg/j d'Hydroxy chloroquine, dont les taux sont ajustés sur les dosages sériques, la posologie pouvant évoluer entre 400 mg et 1g par jour.

Cette Hydroxychloroquine a ensuite montré son efficacité dans des situations comparables pour la bactérie intracellulaire *Tropheryma whipplei*, qui est l'agent de la maladie de Whipple. Nous avons démontré l'efficacité dans un modèle cellulaire, modèle que nous avons commencé à utiliser dans le traitement des maladies de Whipple avec un succès considérable, et ceci est devenu le traitement de référence de la maladie de Whipple. Là aussi, nous avons une expérience cumulée sur cette maladie, sur la tolérance d'Hydroxychloroquine, et sur les posologies de l'Hydroxychloroquine, qui est probablement unique au monde. Au total, nous avons réalisé 5 000 dosages d'Hydroxychloroquine depuis 2 ans.

En parallèle, la Chloroquine ainsi que son dérivé sulfaté a montré son efficacité *in vitro* sur les infections virales, pour des mécanismes probablement comparables, l'activation enzymatique des virus permettant de sortir de la vacuole se faisant à pH acide, l'alcalinisation empêche leur développement et leur multiplication ⁴. Plusieurs virus ont montré qu'ils étaient sensibles *in vitro* et nous avons fait récemment une revue qui proposait de tester d'une façon régulière la Chloroquine sur les virus en culture cellulaire, pour proposer des solutions thérapeutiques de repositionnement de molécules anciennes très peu chères et ayant un grand niveau de sécurité ⁵. Concernant les Coronavirus, au moins 4 ont été testés, le Coronavirus 229E, le HKU21, le SARS-Cov 1 et le SARS-Cov2 ⁶. Ceci laisse penser que tous les Coronavirus sont sensibles à la Chloroquine. La concentration à laquelle ils sont efficaces, pour obtenir une diminution de 50% de l'infectivité est de 0,36 µg/ml, et pour obtenir une activité de 90% est de 2,2µg/ml ⁶. Des auteurs chinois ont récemment rapporté l'efficacité de la Chloroquine sur le Coronavirus chinois et montré qu'à la posologie de 1g/j, qui permet probablement de dépasser une concentration sérique de 2mg/l, le traitement était efficace en diminuant les symptômes et la charge virale ¹. [Il y a 48 heures Zhong référence chinoise en maladies infectieuses rapportait l'efficacité de cette molécule notamment en réduisant le délai de négativation du portage du virus à 4 jours.](#) Dans ces conditions, la preuve de concept étant réalisée ^{7, 8}, nous souhaitons pouvoir utiliser la Chloroquine ou son dérivé Hydroxychloroquine dans les infections à Coronavirus SARS CoV2. Dans un article du 24 février 2020, la charge virale des patients est très élevée à J9 du début de la maladie et a des valeurs moyennes de 8×10^4 ^{9, 10}

Dans ces conditions, nous souhaitons très rapidement mettre en place un essai clinique pour permettre d'évaluer si le traitement par Hydroxychloroquine raccourcit le temps de portage viral dans le nasopharynx et par conséquent la contagiosité, et en parallèle si ce traitement permet de raccourcir le délai d'apyrexie, la durée de la maladie (fréquence respiratoire), la durée de séjour et la mortalité. Ce traitement sera proposé à tous les patients (à l'exception de ceux ayant des critères de non-inclusion) en plus du traitement symptomatique et du traitement antibiotique.

6 OBJECTIFS

6.1 Objectif principal

Raccourcir le temps de portage viral des coronavirus SARS-CoV2 dans le nasopharynx par le traitement par Hydroxychloroquine

6.2 Objectifs secondaires

Raccourcir le délai d'apyrexie, la durée de la maladie (fréquence respiratoire), la durée de séjour et la mortalité.

7 LIEU DE RECHERCHE

Cette étude se déroulera à l'IHU Méditerranée Infection.

Les services d'hospitalisation de l'IHU ont la capacité d'accueillir plus de 75 patients dans des conditions de sécurité uniques en France. L'IHU représente le plus grand établissement de santé de référence validé par le ministère de la santé français.

8 METHODOLOGIE

8.1 Plan expérimental

Etude ouverte observationnelle évaluant l'adjonction de l'hydroxychloroquine au traitement symptomatique recommandé. Compte tenu de l'absence de traitement efficace à ce jour de l'infection à SARS-Cov2, pour des raisons éthiques nous souhaitons ne pas faire de bras comparateur les critères de jugement seront comparés aux données historiques disponibles. ***En effet compte tenu des risques potentiels d'effet indésirable de l'hydroxychloroquine qui sont très faibles pour des posologies standards d'utilisation et des durées très courte de traitement (10 jours) et des bénéfices potentiels attendus pour les patients et sur le plan santé publique par le ralentissement de la chaîne de transmission, il n'est pas éthiquement concevable de ne pas proposer le traitement à tous les patients qui rentrent dans les critères d'inclusions***

8.2 Echancier de l'étude

Date prévue de début de l'étude le 5 mars 2020

Durée de la période d'inclusion : 1 an

Durée totale prévue de l'étude : 1 an.

Date prévisionnelle du rapport d'étude : préliminaire en Juin 2020, définitif en Mars 2021

9 CRITERES DE JUGEMENT

Pour l'objectif principal : Charge virale des Coronavirus prélevés par un écouvillon nasopharyngé à J1, J4, J7 et J14 du traitement.

Pour l'objectif secondaire : évolution dans le temps de la température corporelle, de la fréquence respiratoire entre J1 et J14, durée moyenne de séjour et mortalité intra-hospitalière et à 30 jours

10 POPULATION DE L'ETUDE

10.1 Critères d'inclusion

- Femmes et hommes avec une infection respiratoire documentée à Coronavirus SARS-CoV2
- Personne ou son représentant légal ou de confiance informé et ayant donné son consentement libre et éclairé et ayant signé le formulaire écrit.

10.2 Critères de non inclusion

- Femme enceinte
- Enfant de moins de 6 mois
- Hypersensibilité connue à la chloroquine ou Hydroxychloroquine
- Allaitement
- Rétinopathie
- Déficit connu en G6PD
- Personne ou son représentant légal ou de confiance informé et n'ayant pas donné son consentement libre et éclairé, n'ayant pas signé le formulaire écrit
- Patient avec un allongement connu du QT

11 DEROULEMENT DE L'ETUDE

11.1 Schéma du déroulement de l'étude

Les patients hospitalisés dans l'APHM, pour lesquels un diagnostic d'infection respiratoire à Coronavirus SARS-CoV2 sera fait sur un écouvillon pharyngé ou un prélèvement respiratoire profond par le laboratoire de l'IHU, seront contactés, et il leur sera proposé de participer au protocole, après les avoir expressément informés des risques et des bénéfices attendus du traitement par Hydroxychloroquine de leur infection respiratoire (notice d'information et consentement). Les patients seront hospitalisés pendant la prise en charge dans l'IHU Méditerranée Infection.

11.2 Inclusion des participants

11.2.1 Modalités de recrutement des participants

Tout patient présent, répondant aux critères d'inclusion de l'étude, se verra proposer de participer à l'étude. Pour cela au cours de l'admission, l'investigateur ou son collaborateur :

- Informera la personne sur l'étude selon la notice d'information.
- Délivrera une notice d'information à la personne et/ou son responsable légal pour les mineurs, et s'assurera qu'elle ait bien lu et compris les informations contenues.
- Répondra à toutes les éventuelles questions de la personne.
- Vérifiera les critères d'éligibilité, c'est à dire la présence de tous les critères d'inclusion, ainsi que l'absence de critères de non-inclusion.

A l'issue de ce processus, si la personne est éligible, **et a donné son consentement libre et éclairé, signé** pour participer à l'étude, elle sera incluse par l'investigateur ou son collaborateur. Pour cela, ce dernier ou son collaborateur :

- Fera signer et signera le consentement éclairé en double exemplaires.

- Remettra un exemplaire au participant.
- Transmettra une copie au chef de projet.
- Notera dans le dossier patient que l'information a été délivrée, et que le participant, ou son représentant légal, a donné son consentement libre, éclairé et signé pour participer à l'étude.

11.2.2 Attribution des traitements

Tous les patients recevront des traitements symptomatiques, seuls soins actuellement disponibles pour ces infections.

Tous les patients recevront une antibiothérapie en parallèle par amoxicilline pendant les 7 premiers jours pour éviter les surinfections bactériennes.

Tous les patients recevront en plus de l'Hydroxychloroquine sous forme de PLAQUENIL® à la dose de 200 mg Matin Midi et Soir pendant 10 jours pour avoir des taux sanguins de 1-2 Microgramme par ml.

11.2.3 Surveillance du traitement

La surveillance sera celle habituelle à la prescription de Plaquenil de **courte durée**, essentiellement la surveillance trois fois par semaine de la kaliémie et glycémie. Les médicaments susceptibles d'allonger le QT ne devront être prescrits qu'en cas d'absolue nécessité.

De plus, des dosages sériques d'hydroxychloroquine seront réalisés 2 fois par semaine afin de contrôler les taux résiduels et d'adapter les posologies (objectifs 1à 2 µg/L).

Des médicaments sont interdits en association avec la Plaquenil, il s'agit, principalement du : Citalopram (ou escitalopram ou hydroxyzine), du Dompéridone et du Pipéraquline (RCP ansm Plaquenil version du 8/04/2019).

En cas d'aggravation, les patients seront placés en réanimation comme prévu dans les protocoles interne à l'établissement Assistance Publique Hôpitaux de Marseille.

11.2.4

Evaluation de l'efficacité

Elle se fera par les critères de jugements cités plus haut et résumé en (table X):

1. Prélèvement nasopharyngé pour charge virale coronavirus à J1 J4 J7 J14
2. Température relevée 3 fois par jour (MMS) jusqu'à 48 heures après apyrexie
3. Fréquence respiratoire relevée trois fois par jour (MMS) jusqu'à 48 heures après normalisation
4. Durée du séjour en journée d'hospitalisation

11.2.5

Recueil des données et prélèvements

Pour chaque personne incluse dans l'étude, des données personnelles seront recueillies. Elles sont nécessaires à l'analyse des objectifs de l'étude.

Les données recueillies sont :

- La réalisation et le résultat des prélèvements qui se feront par écouvillonnage, par crachat ou prélèvement profond.
- Un relevé de la température sera effectué.
- Les signes cliniques, toux, douleur thoracique et fréquence respiratoire, terrain immunosuppresseur éventuel, seront relevés et notés pour chaque personne.

Une feuille de recueil d'observation type est jointe en annexe.

Les données relevées seront consignées dans le dossier médical du patient

Les prélèvements seront conservés dans la bio-banque de l'IHU MI en cours d'accréditation. Après analyse des échantillons et obtention des résultats bio-informatique, les prélèvements seront stockés suivant la durée réglementaire prévue de 15 années, dans un endroit dédié spécifiquement à la conservation des prélèvements de recherche au sein l'IHU, il est appelé « bio-banque ».

11.2.6

Test de laboratoire

Détection de l'ARN des coronavirus

La détection de l'ARN du coronavirus SARS-CoV-2 sera réalisée après extraction à partir de prélèvements nasopharyngés ou de crachats par une technique de reverse transcription en temps réel quantitative utilisant une sonde d'hydrolyse et ciblant le gène de la protéine d'enveloppe (E) [Corman et al., 2020], ou un autre gène (codant pour la RNA polymérase ou la protéine Spike). Ces systèmes de PCR seront utilisés avec un témoin positif consistant en un ARN synthétique correspondant au gène cible, et un contrôle interne consistant en un ARN phagique

Dosage du taux résiduel de l'Hydroxychloroquine

Les dosages seront faits par chromatographie comme précédemment décrit ⁷. Les objectifs de taux résiduels seront entre 1 et 2 µg/ml.

11.2.7 *Aspects pharmaceutiques*

Le dispositif législatif et réglementaire encadrant les recherches impliquant la personne humaine interventionnelles nécessitant l'administration de médicaments expérimentaux est fixé par la loi Jardé et ses différents décrets d'application en vigueur. La gestion et la supervision du circuit du médicament expérimental seront assurées au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur par les pharmaciens du site Timone.

Dans cette étude, l'Hydroxychloroquine fera l'objet d'une commande classique (par ordonnance hospitalière) à la pharmacie du site pour être administré au patient dans le cadre de sa prise en charge pour une infection à SARS-Cov2. En effet, l'administration du Hydroxychloroquine sulfate, dans ce contexte d'absence de médicament de référence, est admise dans notre service comme le protocole thérapeutique de choix (soin courant) pour lequel nous faisons une évaluation d'efficacité, dans cette étude. Etude que nous mettons, tout de même, en œuvre suivant la méthode RIPH1 en respect du critère de la loi Jardé « utilisation d'un ME dans une indication hors AMM ».

11.3 Fin et sortie d'étude

11.3.1 Définition de la fin et de la sortie d'étude

La fin d'étude du patient est marquée par :

- La date de sortie du patient de l'hôpital
- Un échec de traitement
- La survenue d'évènements indésirables graves
- Décès

La sortie d'étude du patient est marquée par :

- Critères d'exclusion apparus après l'inclusion
- Violation ou déviation de protocole
- Retrait de consentement par le patient

11.3.2 Communications des résultats de l'étude aux participants

Les résultats globaux de l'étude seront communiqués aux participants, sur simple demande de leur part auprès de l'investigateur.

12 TRAITEMENT DES DONNEES

Le traitement des données sera réalisé sous la responsabilité du responsable scientifique de l'étude.

12.1 Données traitées

12.1.1

Notice d'information et consentement éclairé

Les données figurant sur le consentement éclairé du patient seront traitées dans l'étude. Elles permettront la réalisation d'un suivi hebdomadaire du nombre d'inclusions dans l'étude.

12.1.2

Données médicales

Les données décrites dans le chapitre « 9.2.6 recueil des données », ainsi que les résultats des analyses de recherche, seront aussi traitées dans l'étude. Elles permettront de répondre aux objectifs de l'étude.

12.2 Saisie des données

La saisie des données sera faite dans un fichier au format Excel.

12.3 Analyse des données

L'analyse des données sera réalisée par le responsable scientifique / biostatisticien de l'étude.

13 ASPECTS STATISTIQUES

13.1 Calcul du nombre de sujets nécessaires

En considérant un risque α de 5% et une puissance de 85%, le nombre de sujet nécessaire pour cette étude est de 25 sujets. Ce nombre permettra de mettre en évidence une différence significative d'une réduction de 50% du taux détectabilité de la CV des coronavirus chez les patients à J7 par rapport aux données de la littérature, dans laquelle le taux de détectabilité de la CV à J7 est de 100%.

13.2 Méthodes statistiques

Le raccourcissement du portage du virus sera analysé à l'aide du modèle semi-paramétrique de Cox afin de générer une courbe de survie décrivant le délai d'indétectabilité de la CV des Coronavirus SARS-Cov2 des patients inclus après traitement par l'hydroxychloroquine. Ce modèle de régression multivariée permettra également de prendre en compte l'effet de

potentiels facteurs de confusions tels que l'âge et les comorbidités sur le délai d'intélectabilité de la CV des coronavirus après traitement. Le pourcentage de patients ayant une charge virale indetectable à J7 sera calculé et analysé en fonction des caractéristiques des patients (âge, comorbidité,...) à l'aide des tests statistiques de Khi2 ou Fisher. Les estimations classiques de distributions (moyennes, médianes, fréquences) seront utilisées pour décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des sujets. Les tests du Khi2 ou Fisher et de T Student ou Anova seront utilisés pour tester la présence de différences significatives selon les caractéristiques des patients inclus pour les critères de jugements comme : la fièvre, la durée de séjour, la mortalité, etc..

Une analyse stratifiée en fonction de la gravité clinique des patientes (fréquence respiratoire, CV initiale, terrain d'immunosuppression éventuels et l'âge) sera exécutée.

14 VIGILANCE

14.1 Définitions

14.1.1 Événement Indésirable (EI)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.

L'intensité des événements sera estimée selon la classification NCI-CTC version 5.0 (toxicité de grade 1 à 5).

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

L'intensité des événements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

- **Légère (grade 1)** : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient
- **Modérée (grade 2)** : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient
- **Sévère (grade 3)** : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient
- **Très Sévère (grade 4)** : menace le pronostic vital
- **Décès (grade 5)**

14.1.2 Événement Indésirable Grave (EIG)

Un Événement Indésirable Grave est un événement :

- dont l'évolution est fatale,
- ou qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ou qui entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale
- ou tout autre événement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave »
- ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur
- ou encore un événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités.

14.1.3 Effet Indésirable d'un médicament expérimental (EI)

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

14.1.4 Effet indésirable inattendu

Tout effet indésirable du médicament expérimental dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence : Résumé des Caractéristiques du Produit ou Brochure pour l'Investigateur.

14.2 .Responsabilités de l'investigateur

14.2.1 Modalités de détection et de recueil des événements indésirables

Tous les événements indésirables doivent être recherchés, rapportés et enregistrés, traités et évalués de la première visite (inclusion J0) jusqu'à la fin de l'étude et à tout moment si l'investigateur en a connaissance et si l'investigateur estime qu'il y a un lien de causalité entre l'évènement et la recherche, et jusqu'à leur résolution. Les événements indésirables sont recueillis :

- lors des examens cliniques, biologiques ou autres prévus et par un interrogatoire systématique par l'investigateur ;
- par notification spontanée par les participants, qui seront informés de la nécessité de contacter le médecin investigateur en cas d'évènement indésirable.

Tous les événements indésirables seront notés sur les formulaires de recueil des événements indésirables du cahier d'observation.

14.2.2 Déclaration des EIG

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

L'investigateur doit notifier au promoteur, **sans délai**, à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai (Art 1123-49).

L'investigateur doit documenter au mieux l'évènement, en donner si possible **le diagnostic médical** et établir un **lien de causalité** entre l'évènement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et/ou les traitements associés et/ou la recherche.

La déclaration est transmise au promoteur à l'aide du **formulaire** de déclaration d'évènement indésirable grave daté et signé, situé en annexe du cahier d'observation ainsi que les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'évènement grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire le numéro et le code du patient.

L'investigateur doit s'assurer que des informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les 8 jours suivant la première déclaration.

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai et informer le promoteur de l'évolution de l'EIG.

La notification peut se faire par mail ou par fax au promoteur à l'aide du formulaire de déclaration d'évènements indésirables graves dûment complétée qui se trouve dans le cahier d'observation et dans le classeur investigateur et ce à :

Direction de la Fondation Méditerranée Infection, IHU Méditerranée Infection
19-21 Bd Jean MOULIN, 13005 Marseille
Pr Philippe BROUQUI (Investigateur)

Tél. : [REDACTED] Courriel : [REDACTED]

14.2.3 Evaluation de la causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables graves avec le(s) médicament(s) expérimental (aux), le(s) comparateur(s), les éventuels traitements associés et la recherche. Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.

14.2.4 Période de déclaration

Tout EIG doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- jusqu'à 90j après la dernière visite de chaque patient inclus, si l'investigateur en a connaissance et si l'investigateur estime qu'il y a un lien de causalité entre l'évènement et la recherche

14.3. Responsabilités du promoteur (Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine)

14.3.1 Déclaration des effets indésirables graves inattendus

Le promoteur doit évaluer le lien de causalité entre l'évènement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et les traitements associés et la recherche.

Il évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence (Résumé des Caractéristiques du Produit ou Brochure pour l'Investigateur)

Il déclare dans les délais réglementaires tous les Effets Indésirables Graves et Inattendus (EIGI) à l'EMA (saisie Eudravigilance, base de données de pharmacovigilance Européenne), aux Autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés et informe les investigateurs selon une périodicité adaptée à la recherche.

La déclaration réglementaire est faite :

- **Sans délai** pour les Effets Indésirables Graves Inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital (Décret d'application de la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine). Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

- Dans un délai de 15 jours calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental.

14.3.2 Déclaration des Faits nouveaux de sécurité

Il déclare également aux autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés, **sans délai**, tout fait nouveau de sécurité.

14.3.3 Rapport annuel de sécurité

A la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivrée par les Autorités de Santé, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- la liste de l'ensemble des évènements indésirables graves dont ceux susceptibles d'être lié(s) au(x) médicament(s) expérimental (aux) de l'essai (effets indésirables graves attendus et inattendus).
- une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur coordonnateur pour approbation.

Ce rapport est envoyé aux Autorités de Santé compétentes et aux Comités d'Ethique concernés dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai.

15 COMITE DE SURVEILLANCE

Il n'y a pas de comité de surveillance constitué dans le cadre de cette étude de recherche. En effet, les actes et examens biologiques réalisés au cours de l'étude seront pratiqués de manière courante dans le cadre habituel de la prise en charge de la personne. Le prélèvement pharyngé est un geste non invasif. Les modalités particulières de surveillance prévues dans le protocole ne comportent aucun risque, ni contrainte, pour la personne qui se prête à la recherche.

16 ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

16.1 Qualification réglementaire de l'étude et justification

16.1.1

Qualification de l'étude

Il s'agit d'une étude entrant le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine mentionné au 1e de l'article L.1121-1 du code de la Santé Publique (RIPH1).

16.1.2

Traitement évalué

Traitement par Plaquenil® Hydroxychloroquine, un médicament ayant une AMM en France pour les maladies inflammatoires (LED, PAR..) et utilisé par ailleurs dans sa forme phosphaté pour le traitement du paludisme et en association avec des antibiotiques dans la fièvre Q depuis de très nombreuses années. Ce traitement avec le traitement antituberculeux et la pénicilline est le traitement le plus utilisé pour les maladies infectieuses. Il sera utilisé à la posologie habituelle sur un temps court (10 jours)

16.1.3

Justification de la qualification

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité d'un traitement utilisé dans une indication hors AMM.

16.2 Comité de Protection des Personnes (CPP) et Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Le promoteur de ce projet est représenté par la Fondation Méditerranée Infection –IHU Méditerranée. Une veille réglementaire sera réalisée par le Promoteur. Il soumettra le projet aux autorités responsables pour approbation.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une recherche interventionnelle, impliquant la personne humaine (catégorie 1), au sens de l'article L.1121-1 alinéa 1 du code de la sante publique qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Il est soumis au nouveau dispositif réglementaire qui s'applique aux recherches « impliquant la personne

humaine», à savoir La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé) telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, et ses décrets d'application.

Ainsi qu'au règlement n° 2016/679, dit règlement général sur la protection des données (RGPD), texte de référence en matière de protection des données à caractère personnel, rentré en vigueur le 25 mai 2018.

A ce titre, elle fera l'objet d'une demande d'avis favorable auprès d'un Comité de Protection des Personnes, et d'une demande d'autorisation auprès de l'Autorité Compétente représentée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé.

Une notice d'information sera distribuée aux patients et un consentement éclairé sera recueilli. Ils seront rédigés conformément aux recommandations réglementaires, rappelant notamment l'objectif de l'étude, les bénéfices et les risques liés à cette étude, le déroulement de l'étude et l'ensemble des dispositions légales auquel les patients ont droit.

16.3 Modifications substantielles

Toute modification substantielle au protocole de l'étude devra être notifiée au CPP afin de vérifier que les modifications proposées n'altèrent à aucun moment les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche.

16.4 Notice d'information et consentement éclairé

Une notice d'information sera remise aux participants de l'étude. Cette notice mentionnera les objectifs de l'étude, son déroulement ainsi que leur droit de retirer leur [consentement à participer à l'étude](#). Deux exemplaires de la notice d'information – consentement seront signés par le patient et l'investigateur. Un exemplaire sera conservé par le patient, l'autre sera conservé par l'investigateur. Le document d'information et le formulaire de recueil et de consentement éclairé doivent être associés sur un même document afin de s'assurer que la totalité de l'information est donnée aux participants à la recherche.

16.5 Droit d'accès aux données et documents sources

16.5.1

Accès aux données

Les données médicales de chaque participant à l'étude ne seront transmises qu'à la personne responsable de la recherche, ou toute personne dûment habilitée par celui-ci, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

16.5.2

Documents sources

Le cas échéant, la personne responsable de la recherche, ou toute personne dûment habilitée par celui-ci, pourra demander un accès direct aux données issues de cette recherche présente dans le dossier médical pour assurer la vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité, et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

16.6 Confidentialité des données

Toutes les informations recueillies sur les personnes se prêtant à l'étude resteront strictement confidentielles.

Les personnes ayant un accès direct aux données, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal). Elles prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent, et, notamment, en ce qui concerne leur identité, ainsi qu'aux résultats obtenus, conformément à la loi organisant la confidentialité des données.

16.1 Déclaration CNIL

Loi informatique et libertés : Les données recueillies lors de l'étude font l'objet d'un traitement informatisé et conformément à la loi "Informatique et Libertés" n°78-17 du 6 janvier 1978 (article 40), ces données ne seront transmises qu'au promoteur et le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité.

Concernant le traitement informatisé des données relatives à ce projet, qui a pour finalité la recherche dans le domaine de la santé, il entre dans le cadre d'exigences législatives, en particulier la loi du 9 août 2004 et portera uniquement sur des données ne permettant pas une identification directe ou indirecte des personnes concernées. Il sera réalisé conformément à la méthodologie de référence homologuée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés et établie en concertation avec le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, élaborée dans le but de simplifier les formalités (Délibération n°2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016. Méthodologie de référence MR-001).

Le personnel médical et non médical impliqué dans cette recherche est soumis au secret médical et professionnel vis-à-vis des données recueillies au cours de l'étude sur les patients. Les informations recueillies auprès des patients resteront strictement confidentielles. Elles seront conservées sous un format papier à l'intérieur d'un local fermant à clé. Elles seront saisies sur un support informatique et bénéficieront d'un traitement automatisé. Ce traitement informatisé ne permettra pas l'identification directe ni indirecte des sujets. L'ensemble de ces données ne pourra être consulté que par l'investigateur principal et les représentants du Promoteur, ou encore être communiqué aux Autorités Sanitaires Habilitées si nécessaire. Les sujets peuvent accéder à leur fiche informatique en faisant la demande auprès d'un médecin du centre.

16.2 Archivage des données

L'investigateur devra conserver tous les documents concernant l'étude (documents source, formulaires de consentement éclairé signés...) pour une durée de 15 ans à partir de la date de signature du rapport final de l'étude.

17 MONITORAGE DES DONNEES

Le monitoring des cahiers d'observation par l'ARC du promoteur, qui sera tenu au secret professionnel. Le monitoring consiste en un contrôle de la qualité des données inscrites sur le cahier

d'observation ainsi que de la présence de la notice de consentement pour cette étude signée. L'ARC n'a pas l'autorisation d'écrire sur les bons de laboratoire.

Les visites de monitoring auront lieu selon un rythme qui permettra au mieux d'assurer un bon suivi de l'étude. L'investigateur s'engage à laisser à disposition les cahiers d'observation des patients ainsi que les dossiers sources pour ces visites. L'investigateur s'engage également à libérer le temps nécessaire pour le bon déroulement du monitoring, dont la date aura été fixée en fonction de ses disponibilités et de celles de l'ARC.

18 FINANCEMENT ET ASSURANCE

18.1 Budget de l'étude

Le budget de l'étude a été évalué. Le responsable scientifique de l'étude a vérifié que son financement est prévu.

18.2 Assurance

Dans la mesure où la recherche est bien qualifiée de recherche impliquant la personne humaine de Type 1, l'assurance sera celle du promoteur : la Fondation Méditerranée Infection, 19-21 bd Jean Moulin, 13005 Marseille.

19 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Les communications et rapports scientifiques correspondants à cette étude seront réalisés sous la responsabilité du responsable scientifique de l'étude, avec l'accord des investigateurs principaux. Les co-auteurs du rapport et des publications seront les investigateurs, et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés et chef de projet. Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315).

20 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Reference List

- (1) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020.
- (2) Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis* 1992;166(5):1097-1102.
- (3) Raoult D, Houpihan P, Tissot DH, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 1999;159(2):167-173.
- (4) Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
- (5) Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(4):297-308.

- (6) Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020.
- (7) Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105923.
- (8) Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. In press 2020.
- (9) Pan Y, Guan H, Zhou S et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 2020.
- (10) Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020.
- (11) Elfving K, Shakely D, Andersson M et al. Pathogen Clearance and New Respiratory Tract Infections Among Febrile Children in Zanzibar Investigated With Multitargeting Real-Time Polymerase Chain Reaction on Paired Nasopharyngeal Swab Samples. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(7):643-648.