

Article original

Étude rétrospective sur les effets Indésirables de l'Hydroxychloroquine utilisé dans la prise en charge de la COVID-19 à Sidi Bel-Abbès

Retrospective study on adverse effects of Hydroxychloroquine used in COVID-19 treatment at Sidi Bel-Abbes.

Derouicha MATMOUR 1,2,4, Saliha BENABDI 3, Sara BENMESSAOUD 1,2, Zineb RAMIL1,2, Nassima BENBAREK 1,2, BELLIFA Nazim 4, Houari TOUMI 4

1 Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université de Sidi Bel-Abbès.

2 Laboratoire Central, Centre Hospitalo-Universitaire AEK Hassani de Sidi Bel-Abbès, 22000.

3 Service de Réanimation, EHS Canastel, Faculté de Médecine, Université d'Oran 1, 31000.

4 Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique, Service de Pharmacovigilance, EHU 1er Novembre, Faculté de Médecine, Université d'Oran 1, 31000.

Auteur correspondant: drmatmour24@hotmail.fr soumis le 11/08/2021 ; accepté le 05/12/2021 ; publié le 26/12/2021

Citation: MATMOUR,D,et al.
Étude rétrospective sur les effets Indésirables de l'Hydroxychloroquine utilisé dans la prise en charge de la COVID-19 à Sidi Bel-Abbès (2021) J Fac Med Or 5 (2) : 689-694.

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.125>

MOTS CLÉS

Effet Indésirable ; SRAS-CoV-2 ; Covid-19 ; Hydroxychloroquine.

Résumé

Introduction-Objectif-Selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, des effets indésirables graves d'ordre cardiaque ont été rapportés chez des patients Covid-19 traités par l'Hydroxychloroquine. Notre étude avait pour objectif d'évaluer les effets indésirables liés à l'utilisation de l'Hydroxychloroquine dans la prise en charge de la Covid-19 dans la ville de Sidi Bel-Abbès.

Matériels et méthodes -Une étude descriptive rétrospective a été réalisée entre le 01 Mars et le 30 Juin 2021 portant sur les patients atteints de Covid-19 de la ville de Sidi Bel-Abbès qui ont développé des effets indésirables liés à l'utilisation de l'Hydroxychloroquine durant leur prise en charge à l'aide d'un questionnaire. Le critère de jugement principal était l'identification des effets indésirables liés à l'utilisation des posologies normales ou d'un surdosage de l'Hydroxychloroquine.

Résultats -Un total de 233 effets indésirables a été signalé au cours de la période d'étude chez 67 patients : 55 % étaient des Femme et 84 % avaient un âge \geq 65 ans. Les organes les plus affectés étaient le système cardiovasculaire (28 %), le système digestif (17 %) et le système neurologique (15 %). L'évaluation de la gravité a révélé que la plupart d'entre eux étaient modérés (50 %), suivis par des réactions sévères (39 %) et graves (10 %) sans enregistrer d'issue fatale.

Conclusion -L'étude a conclu à une prédominance des effets indésirables cardiaques, digestifs et neurologiques. Une surveillance de ces effets est nécessaire pour une meilleure prise en charge des patients Covid-19 ,mais également pour enrichir les bases de données nationale et internationale de pharmacovigilance.

KEY WORDS

Adverse Reactions; SARS-CoV-2; Covid-19; Hydroxychloroquine

Abstract

Introduction-Objective-According to the French Society of Pharmacology and Therapeutics, severe cardiac adverse reactions have been reported in Covid-19 patients treated with Hydroxychloroquine. The objectives of our study are to evaluate and analyze the adverse reactions related to the Hydroxychloroquine use in Covid-19 treatment in Sidi Bel-Abbès.

Material and methods - This is a retrospective descriptive study carried out from March 01st, 2021 to June 30th, 2021 on Covid-19 patients from Sidi Bel-Abbes city, who have developed adverse reactions related to the Hydroxychloroquine use during their treatment using a questionnaire. The primary endpoint was adverse reactions identification associated with normal dosages or overdose use of Hydroxychloroquine.

Results -A total of 233 adverse reactions were reported during the study period in 67 patients; 55% were female and 84% were ≥ 65 years old. The most affected organs were the cardiovascular (28%), the digestive (17%) and the neurological (15%) systems. The severity assessment revealed that the most of them were moderate (50%), followed by severe reactions (39 %) and grave reactions (10 %) without registering a fatal outcome.

Conclusion - The study found a predominance of cardiac, digestive and neurological adverse reactions to Hydroxychloroquine. The Monitoring of these effects is necessary for a better management of Covid-19 patients.

1. Introduction

Dans le contexte actuel de la pandémie à coronavirus SARS-CoV-2, des travaux in vitro ont montré que la chloroquine [1], et l'hydroxychloroquine (HCQ), présentaient une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2, avec une concentration efficace médiane (CE50) plus faible pour l'HCQ suggérant une activité plus puissante [2]. Ainsi, quelques études préliminaires suggèrent une efficacité de l'HCQ sur la charge virale et des évaluations cliniques sont entreprises au niveau mondial [3-5]. Cependant, le schéma thérapeutique utilisé dans le traitement de la COVID-19 était difficile à établir, une dose journalière de 600 mg qui représente la posologie journalière maximale pour un adulte selon l'AMM pendant dix jours a été évaluée dans une étude observationnelle menée par Gautret et al. 2020 [6]. Bien que tous les médicaments puissent comporter des effets indésirables (EI) qui surviennent aux posologies normales, l'HCQ est relativement bien toléré, son profil de tolérance est meilleur que celui de la corticothérapie et des immunosuppresseurs [7-10]. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportés sont des douleurs gastriques, des nausées et vomissements, une vision floue, des éruptions cutanées et des maux de tête [11-

14]. D'autres EI sévères ont été également signalés, tels que les troubles de la conduction et du rythme, des cardiomyopathies, des toxidermies sévères, des agranulocytoses et des troubles psychotiques [11-15]. Selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, des EI graves d'ordre cardiaque ont été rapportés chez des patients COVID-19 traités par l'HCQ [16]. À notre connaissance, dans le contexte de la pandémie de Covid-19, aucune étude portant sur les EI de l'HCQ n'a été réalisée en Algérie. Cette étude a pour objectifs de détecter, d'évaluer et d'analyser les EI liés à l'utilisation de l'HCQ dans la prise en charge de la COVID-19 dans la ville de Sidi Bel-Abbès.

2. Matériels et méthodes

2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée sur une période de quatre mois, allant du 01 Mars au 30 Juin 2021 portant sur les patients atteints de Covid-19 et traités par l'HCQ dans la ville de Sidi Bel-Abbès, qu'ils soient hospitalisés à l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) de Sidi-Djillali, hôpital dédié à la prise en charge des patients atteints par la Covid-19 ou confinés à domicile par le biais

d'un questionnaire . Cette enquête s'inscrit dans le cadre de la pharmacovigilance par la surveillance des EI liés à l'utilisation de l'HCQ dans la prise en charge des patients atteints de la Covid-19 dans la ville de Sidi Bel-Abbès.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus dans l'étude, les patients hospitalisés dans un établissement dédié à la prise en charge de la Covid-19 (EPH de Sidi-Djillali) ou confinés à domicile, traités par l'HCQ, dont l'infection Covid-19 a été confirmée par le scanner thoracique ou par le test RT-PCR par prélèvement naso-pharyngé.

Ont été exclus de l'étude, les patients non pris en charge dans un contexte de Covid-19 ou non suspects d'un Covid-19.

2.3. Recueil de données et définitions

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire renseigné par le personnel de santé et les informations collectées comprenaient l'âge (adolescent de 15 à 24 ans, adulte de 25 ans à 64 ans et gériatrique à partir de 65 ans), le sexe, le test de dépistage de la Covid-19, les examens et les bilans biologiques demandés, le traitement reçu et les EI signalés à savoir, les EI d'ordre cardiaques, digestifs, neurologiques, hépatiques, troubles hématologiques, troubles de la kaliémie, troubles de la glycémie et enfin les atteintes cutanées [17,18]. Par définition un EI médicamenteux est une «réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament » [19,20]. La liste des EI a été élaborée à partir d'une source d'information officielle telle que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Plaquénil® [15]. «L'échelle modifiée de Hartwig et Siegel » qui classe les EI selon leur gravité; comme modéré, sévère et grave avec des niveaux divers selon les exigences pour le changement du traitement, la durée de séjour à l'hôpital et l'incapacité produite par l'EI [21]. Un EI prévisible, est un effet mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Un EI grave, est un effet entraînant le décès, hospitalisation, malformations ou anomalies congénitales. Un EI sévère, est un effet nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires [19,20].

2.4 .Critères de jugement principal et analyse statistique

Le critère de jugement principal était l'identification des EI liés à l'utilisation des posologies normales ou d'un surdosage de l'HCQ. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20 [22].

3. Résultats

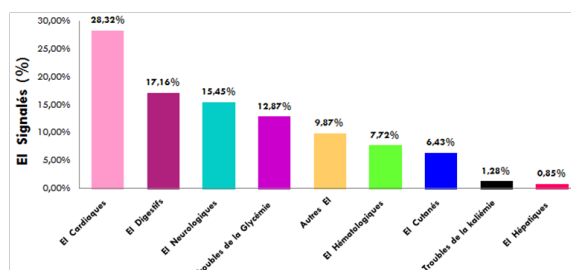
Pendant la période d'étude, 71 patients étaient pris en charge pour Covid-19. Parmi ces derniers, 67 avaient développé, au moins, un EI , soit 94,36 % de la population d'étude. Un total de 233 EI a été rapporté, soit une moyenne de 3,5 EI par patient. Le taux d'incidence des EI de l'HCQ est de 28,75 %. Une légère prédominance féminine (55,22 %) était constatée avec un sex-ratio égal à 0,81 (Tableau 1). Les patients gériatriques sont les plus touchés (83,58 %), suivis par la catégorie des adultes (11,94 %) et des adolescents (4,48 %) (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant présenté un ou plusieurs EI à l'HCQ, EPH Sidi-Djillali, Sidi-Bel-Abbès.

Sexe	Nombre	%
Masculin	30	55,22
Féminin	37	44,78
Catégorie d'âge	Nombre	%
Adolescent	3	4,48
Adulte	8	11,94
Gériatrique	56	83,58

Les résultats ont révélé que le système cardiovasculaire 66 (28,32%) est le plus affecté par les EI, suivi par le système digestif 40 (17,16 %) et neurologique 36 (15,45 %), troubles de la glycémie 30 (12,87 %), troubles hématologiques 18 (7,72 %), atteintes cutanées 15 (6,43 %), troubles de la kaliémie 3 (1,28 %) et enfin les atteintes hépatiques qui représentent 2 (0,85 %). Les autres EI qui sont généralement d'ordre psychique, ils représentent 23 (9,87 %) (figure 1).

Figure 1. Répartition des EI selon le système affecté



L'analyse de la prévisibilité a montré que la majorité des EI (89 %) étaient prévisibles (figure 2). Les EI modérés représentaient (50,22 %), suivis par les effets sévères (39,05 %) et les réactions graves qui représentaient (10,73 %) des EI (figure 3).

Figure 2. prévisibilité des EI signalés

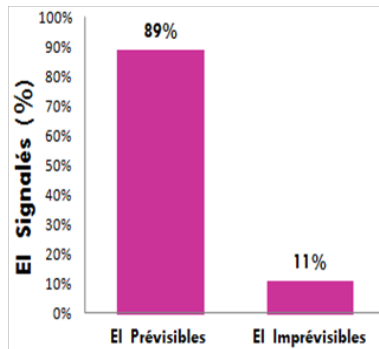
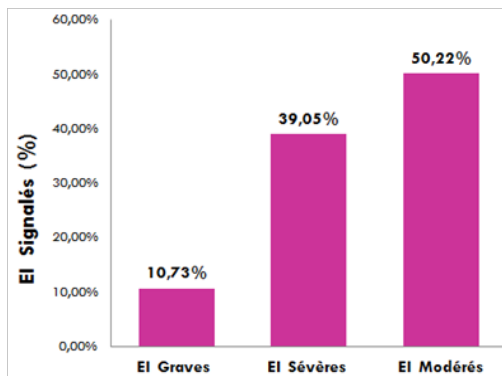


Figure 3. gravité des EI signalés



Discussion

Dans cette étude, (94,36 %) des patients ont présenté des EI, cette prévalence est très élevée par rapport à celle de l'étude de Chasset et al. [24] ayant évalué l'efficacité de l'HCQ par rapport à l'acitrétine dans le traitement du lupus cutané dont la prévalence était de (56 %). Le taux d'incidence des EI liés à l'HCQ se révélait également élevé (28,75 %). Notre prévalence est également supérieure à celle de l'étude faite par d'Avina-Zubieta et al. [25] qui trouvaient, parmi 399 patients traités par HCQ principalement pour des polyarthrites rhumatoïdes et des lupus systémiques, 59 patients (15 %) signalant des EI. Cette importante différence de prévalence s'explique probablement par le fait que le contexte de prescription de l'HCQ [24,27] ou le schéma

d'étude étaient différents dans notre étude. En effet, dans l'étude d'Avina-Zubieta et al. [25], seuls les dossiers médicaux étaient analysés, ce qui a probablement induit une sous-estimation des EI en ne tenant compte que de ceux suffisamment importants pour être indiqués dans le dossier ; alors qu'au contraire dans notre étude, nous avons cherché à estimer précisément l'ensemble des EI via un questionnaire standardisé délivré systématiquement aux patients et rempli par des professionnels de santé.

Dans cette étude, une légère prédominance féminine (55,22 %) était constatée avec un sex-ratio égal à 0,81, ceci peut être dû à la majorité des patients atteints du Covid-19 qui étaient de sexe féminin. L'étude de Tétu et al. [28] rapporte également une prédominance féminine dans l'apparition des EI de l'HCQ dans une population dermatologique motivant le traitement par l'HCQ. Il s'agissait de patients atteints de lupus érythémateux cutané, lupus systémique, sarcoïdose, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde et sclérodermie systémique. L'analyse de la distribution des EI selon la catégorie d'âge a montré la prédominance de patients gériatriques suivis des adultes.

Ce résultat implique que les patients âgés étaient les plus atteints du Covid-19 mais également les plus prédisposés à développer des EI liés à l'HCQ. Ceci serait dû à la présence de multiples pathologies mais également au profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de cette tranche d'âge qui devient moins active. L'étude conduite par les centres régionaux de pharmacovigilance de France a aussi montré qu'il y avait une prédominance masculine et que la tranche d'âge la plus touchée était les patients âgés [23].

Les EI rapportés dans cette étude affectent principalement le système cardiovasculaire (28 %), digestif (17 %) et neurologique (15%). L'étude Française a trouvé également la prédominance des atteintes cardiaques (64 %), suivies par les atteintes hépatiques (11%) contrairement à notre étude où ces dernières étaient les moins fréquentes (1 %), alors que les EI digestifs représentaient (7 %). Les atteintes cutanées et hématologiques étaient similaires dans les deux études [23].

L'étude de Costedoat-Chalumeau et al. [29], trouvait une prédominance des troubles de la conduction sous HCQ, tandis que l'étude de Tétu et al. [28] rapportait une prédominance des effets digestifs et cutanés, ce qui rejoint les données de la littérature [30]. La prévisibilité des effets était basée sur l'incidence et les rapports de la littérature ont montré que la majorité d'entre eux étaient prévisibles (89 %). Bien que la plupart d'entre eux aient été des réactions modérées (50 %), la majorité des patients étaient guéris parce qu'aucun des effets rapportés n'était fatal. La seule étude existante de l'utilisation de l'HCQ dans la prise

en charge des patients Covid-19 pour discuter les résultats obtenus, est un rapport publié par les centres régionaux de pharmacovigilance de France sur les EI chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 [23]. Les autres études rejoignent généralement les données du RCP pour la prescription de l'HCQ [15].

Les principales limites de cette étude sont, son caractère rétrospectif du recueil des données et le faible nombre des patients inclus qui était dû au taux des non répondants (54%). De ce fait, ce travail a été réalisé avec des données fiables. D'ailleurs, tous les travaux cliniques sur cette pandémie ont été observationnels et se sont déroulés dans des conditions de travail très difficiles à l'échelle mondiale. Il serait intéressant de compléter ce travail, par une étude d'imputabilité des EI de l'HCQ.

Conclusion

L'étude a conclu que les EI liés à l'utilisation de l'HCQ dans la prise en charge de la Covid-19 dans la ville de Sidi Bel-Abès étaient très fréquents. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une prédominance des EI cardiaques, digestifs et neurologiques. La majorité des effets étaient prévisibles et modérés.

Il est important de noter que la meilleure connaissance des EI évitables pourrait aider à concevoir des stratégies préventives et de protéger les patients d'être affectés par ces réactions adverses d'où la nécessité de leur surveillance pour la prise en charge des patients manifestant des EI, mais également pour enrichir les bases de données nationale et internationale de pharmacovigilance.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

Références bibliographiques

- [1] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30(3):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [2] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. (2020). 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(15):732-39. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- [3] Gautret et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 56(1):10-12. doi :10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- [4] Gao J et al. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- [5] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 57:279-83. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
- [6] Tétu P et al. (2018). Prévalence des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) dans une population dermatologique: étude rétrospective sur 102 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 145: 395-96. doi : 10.1016/j.annder.2018.03.168
- [7] Müller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner KJ. (2017). Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis.* 76(5):891-97. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210012.
- [8] Wang LF, Lin YS, Huang NC, Yu CY, Tsai WL, Chen JJ, et al. (2015). Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. *J Interferon Cytokine Res.* 35(3):143-56. doi: 10.1089/jir.2014.0038.
- [9] Haut Conseil de la Santé Publique. (2020). Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. 1-23p. Disponible sur : <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/HCSPP-Avis-relatif-aux-recommandations-therapeutiques-dans-la-prise-en-charge-du-COVID-19-complementaire-a-avis-du-5-mars-2020-le23-03-20.pdf>. [Consulté le 07 Mars 2021].
- [10] Haut Conseil de la Santé Publique. (2021). Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. 1-21p. Disponible sur : https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/enjeux/covid-19/avis_hcsp-nouveaux_variants-covid-19du18_janvier2021.pdf. [Consulté le 11 mai 2021].

- [11] Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. (2020). Chloroquine et Hydroxy-chloroquine Point d'information à destination des professionnels de santé. 1-6p. Disponible sur : [https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/03/Fiche-MAJ-230320V2 .pdf](https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/03/Fiche-MAJ-230320V2.pdf). [Consulté le 11 mai 2021].
- [12] Samer CF, Curtin KR et Ing-Lorenzini P. (2020). Chloroquine, hydroxy-chloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique. Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève. Disponible sur : <https://www.hugge.ch/>. [Consulté le 20 Mai 2020].
- [13] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. (2015). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Plaquénil®. Mis à jour le : 30 Novembre 2015. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271872.htm>. [Consulté le 11 Avril 2021].
- [14] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. (2020). Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19. 1-12p. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19> [Consulté le 07 mai 2021].
- [15] Organisation Mondiale de la Santé. (2020). Traitements contre la COVID-19, Orientations évolutives. 1-18p. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337400/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Consulté le 01 mars 2021].
- [16] Direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé. (2020). Chloroquine et Hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19. 1-32p. Disponible sur : <https://www.ineas.tn/sites/default/files//revuerapidecq.hcq.ineas.170420vfdocx.pdf>. [Consulté le 01 mars 2021].
- [17] Organisation mondiale de la santé. (2012). International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Report of WHO Meeting. Genève, Suisse: WHO; World Health Organization Technical Report Series, 498.
- [18] Nebeker JR, Barach P, Samore MH. (2004). Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 140(10):795-801. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00009.
- [19] Tripathi K D. Antimicrobial Drugs. (2007). Essentials of Medical Pharmacology, sixth ed. Jaypee Brothers. 667-68.
- [20] Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20. Disponible sur : [https://spss-64 bits.fr.softonic.com/](https://spss-64.bits.fr.softonic.com/). [Consulté le 11 mai 2021].
- [21] Centres régionaux de pharmacovigilance. Bilan des effets indésirables transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 et des cas de mésusages en ambulatoire, rapport n°8. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/08/2021-04-28-rapport-enquete-covid-dijon-n021-pour-publicationv3.pdf> [Consulté le 07 mai 2021].
- [22] Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Zahr N, Bessis D, Francès C. (2016). The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): an open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 74 : 693-95. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.064.
- [23] Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. (1998). Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 57: 582-87. doi: 10.1136/ard.57.10.582.
- [24] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. (2020). Protocole d'utilisation thérapeutique de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19. 1-4p. Disponible sur : <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/ANSM-Protocole-utilisation-therapeutique-hydroxy-chloroquine-30-03-20.pdf> [Consulté le 01 mars 2021].
- [25] Utilisation Surveillée d'Interventions non Homologuées et Expérimentales en Situation d'Urgence. (2020). Utilisation de l'association hydroxychloroquine ou chloroquine à l'azithromycine chez les patients covid-19 (+) selon la procédure MEUR11. 1-17p. Disponible sur : <http://www.dpm.tn/images/pdf/protocolemeuricovidv06042020.pdf>. [Consulté le 01 mars 2021].
- [26] Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. (2007). Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology.* 46: 808-10.
- [27] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. (2010). Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 69: 20-28. doi: 10.1136/ard.2008.101766.