



Publication originale de
Gautret P, Lagier JC, Raoult D, et al.

Int J Antimicrob Agents 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> (accès libre).

Analyse synthèse commentée par
**Rémy Boussageon^{1,3}, Denis Pouchain^{1,4},
Gérard Le Roux⁵**

1. Membre du conseil scientifique du Collège national des généralistes enseignants (CNGE).

2. Collège universitaire de médecine générale, Université Claude-Bernard Lyon-1.

3. UMR 5558, Laboratoire de biométrie et biologie évolutive, faculté RTH Laennec, Lyon.

4. Ancien rédacteur en chef de la revue *exercer*.

5. Département de médecine générale, Université Paris-Est Créteil.

remy.boussageon2@orange.fr
exercer 2020;162:170-1.

CONTEXTE

L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) a une indication dans le « *traitement des maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lésions* »¹.

La pandémie de coronavirus (Covid-19) liée au virus SARS-CoV2 (syndrome respiratoire aigu sévère Corona virus 2) soulève des questions scientifiques, médicales, et sociales fortement amplifiées par les médias. Compte tenu de l'incidence cumulée exponentielle de ses formes graves, un traitement efficace est impatientement attendu par les soignants et la population. Aucune thérapeutique n'est validée dans cette maladie, quel qu'en soit le stade. Comme l'hydroxychloroquine a démontré *in vitro* qu'elle était efficace contre les virus émergents² et le SARS-CoV-2³, et eu égard à l'urgence de santé publique à endiguer la contamination virale, les chercheurs étaient fondés à l'évaluer *in vivo*.

Hydroxychloroquine et azithromycine pour traiter le Covid-19

Résultats d'un essai comparatif non randomisé en ouvert

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open label non-randomized clinical trial

OBJECTIF

Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'hydroxychloroquine chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 pris en charge à l'hôpital.

MÉTHODE

Essai comparatif non randomisé en ouvert monocentrique (pour les patients traités) à l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée de Marseille conduit en mars 2020. Il a inclus des patients positifs au SARS-CoV-2 (*real-time polymerase chain reaction* [RT-PCR]), quelle que soit leur présentation clinique : symptômes ORL (61,1 %), pulmonaires (22,2 %) ou asymptomatiques (16,7 %). Le groupe témoin non randomisé a été recruté dans d'autres centres de la région et était constitué de patients SARS-CoV-2 positifs ayant des critères de non-inclusion ou ayant refusé le traitement. Les patients traités ont reçu 600 mg/j d'hydroxychloroquine pendant 10 jours et, pour 6 d'entre eux, l'azithromycine y a été associée au libre choix de l'investigateur. Les témoins n'ont pas reçu d'hydroxychloroquine.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une RT-PCR négative au 6^e jour post-inclusion. Les critères secondaires

étaient le délai d'obtention de la négativité virale (4 tests dans le protocole, mais quotidiens dans l'article), l'évolution clinique de la maladie (température, fréquence respiratoire, durée d'hospitalisation et décès), et les effets indésirables.

Pour démontrer une différence absolue d'efficacité de 50 % entre les groupes sur le critère principal avec une puissance de 85 %, un risque alpha de 5 % (uni- ou bilatéral : non mentionné) et un taux de perdus de vue de 10 %, il fallait inclure 24 patients dans chaque groupe. Les analyses statistiques ont été faites avec un test de Pearson, ou exact de Fisher ou T de Student quand il était approprié.

RÉSULTATS

Le centre marseillais a traité 26 patients, dont 6 avec l'association hydroxychloroquine-azithromycine. Les autres centres à Marseille, Briançon, Nice et Avignon en ont inclus 16. Parmi les (seulement) 4 caractéristiques des patients à l'inclusion fournies dans l'article, 3 étaient similaires entre les groupes : genre, présentation clinique et ancienneté des symptômes, et une ne l'était pas : l'âge moyen de 51,2 ans dans le groupe traité et 37,3 chez les témoins. Six patients du groupe traité ont quitté précocement l'essai : 3 transferts en soins intensifs,

1 décès, 1 perdu de vue, et 1 arrêt de traitement pour nausées. Ils n'ont pas été inclus dans l'analyse statistique sur le critère principal.

À J6, 57,1 % (8/14) des patients du groupe traité par hydroxychloroquine seule avaient une RT-PCR négative, vs 12,5 % (2/16) chez les témoins ($p < 0,001$). Les 6 patients traités en association à l'azithromycine avaient tous un test négatif. Au total, 70 % des patients ayant reçu un traitement pharmacologique avaient une RT-PCR négative vs 12,5 % chez les témoins ($p = 0,001$). Enfin, il n'y avait aucun résultat sur les critères secondaires cliniques (y compris la tolérance) dans l'article.

COMMENTAIRES

Les résultats présentés comme « positifs » par les auteurs (qui affirment que pour guérir une maladie infectieuse il suffit d'éliminer l'agent responsable) ont eu un retentissement démesuré dans les médias et suscité des espoirs dans la population désemparée par la pandémie. Cependant, les résultats d'efficacité de cette étude sont préliminaires, et les conclusions des auteurs sont bien au-delà de ce qu'ils prétendent avoir démontré. Le niveau de preuve des résultats est affaibli par des éléments chronologiques et surtout des biais méthodologiques réducteurs.

Chronologie et liens d'intérêts

L'autorisation administrative de cet essai a été octroyée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 5 mars et le protocole déposé auprès de l'European Medicines Agency (EMA) le 10 mars. Le dernier patient a été inclus le 16 mars, évalué le 23 (J6) avec un résultat de la RT-PCR le 24 mars. L'article a été publié en ligne le 30 mars (évaluation par les pairs improbable), dans une revue de microbiologie de bonne réputation dont le rédacteur en chef figure parmi les coauteurs. Au total, la somme de ces singularités est un peu troublante.

Biais méthodologiques

Absence de randomisation, de double insu, et de placebo dans le groupe témoin.

Effectif total inclus ($n = 42$) inférieur à celui prévu au protocole ($n = 48$) et pas de notion de recrutement prospectif consécutif des patients (biais de sélection).

Description des caractéristiques des patients à l'inclusion indigente et comparaison des groupes impossible.

Critère de jugement principal biologique (intermédiaire) non solidement corrélé aux complications sévères⁴, et aucun résultat sur les critères secondaires cliniques alors que l'information a été recueillie.

Analyse statistique *per protocol* et non en intention de traiter qui a écarté 6 (23 %) des 26 patients traités et aucun témoin (biais d'attrition).

Cinq témoins n'ont pas été testés en fin d'essai et ont été considérés comme positifs. Dans le groupe traité, un patient n'a pas été prélevé et considéré comme négatif. En envisageant l'inverse (puisque le statut de ces patients était inconnu), à savoir que ceux non prélevés chez les témoins étaient négatifs et celui du groupe traité positif, le résultat devient 65,0 % (13/20) vs 43,8 % (7/16) ; $p = 0,31$.

Au total, l'urgence et l'étendue de la pandémie ne justifient pas de s'affranchir des principes fondamentaux de la méthode des essais thérapeutiques (destinés à protéger les patients). Les résultats sont parcellaires, précaires et incertains. Il est difficile de faire méthodologiquement pire que cette étude, qui ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement du Covid-19.

Dans la littérature, un essai randomisé chinois en ouvert ayant inclus 30 patients a échoué à démontrer un bénéfice biologique ou clinique de l'hydroxychloroquine⁴. Un autre essai chinois randomisé en ouvert (non évalué par les pairs) a inclus 62 patients hospitalisés avec une forme légère de la maladie⁵. Ses résultats ont montré que l'hydroxychloroquine réduisait le délai de rémission de la fièvre et de la

toux d'une journée (2 jours vs 3 chez les témoins), sans différence significative en termes d'aggravation de la maladie. Enfin, une petite étude observationnelle française *in vivo* récente a montré que l'association hydroxychloroquine-azithromycine était virologiquement inefficace à J6 chez 8 des 10 patients inclus hospitalisés avec une forme sévère de Covid-19⁶.

L'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement du Covid-19 n'est pas suffisamment établie pour exposer des centaines de milliers de sujets (dont la grande majorité guérira spontanément) aux effets indésirables cardiaques rares mais graves de ce principe actif. La prescription de l'hydroxychloroquine doit être provisoirement réservée aux essais thérapeutiques méthodologiquement bien construits. ♦

Références

1. Base de données publique des médicaments. Nivaquine 100 mg[®]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65130778> [consulté le 5 avril 2020].
2. Al-Bari AA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect* 2017;51:e00293.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, 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* 2020. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237> [consulté le 5 avril 2020].
4. Chen J, Liu D, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common Coronavirus disease-19. *Journal of Zhejiang University* 2020. Disponible sur : <http://www.zjujournal.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03> [consulté le 5 avril 2020].
5. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with Covid-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020. Disponible sur : <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758> [consulté le 5 avril 2020].
6. Molina JM, Delauguerre C, Goff JL, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe Covid-19 infection. *Med Mal Infect* 2020. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006> [consulté le 5 avril 2020].