



Publication originale de
Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al.

Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;101663. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>.

Analyse et commentaires de
Alexandre Malmartel^{1,2},
Adeline Jouannin^{3,4,5,6,7}, **Denis Pouchain**^{8,9}

1. Université de Paris, Faculté de médecine Paris Centre, département de médecine générale.

2. Université de Paris, CRESS, Hôtel-Dieu, Paris.

3. Centre de recherche des Cordeliers (UMRS1138), Inserm, Sorbonne Université, USPC, Université Paris-Descartes, Université Paris-Diderot, équipe ETREs, 75006 Paris.

4. Département de médecine générale, Université de Rennes, 35000 Rennes.

5. Centre d'investigation clinique de Rennes (CIC Inserm 1414), Université de Rennes, CHU Rennes, Inserm, 35000 Rennes.

6. Comité de Protection des personnes Ouest V.

7. Membre du comité éthique du Collège national des généralistes enseignants (CNGE).

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

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

alexandre.malmartel@parisdescartes.fr
exercer 2020;163:221-3.

→ Mots-clés : Covid-19 ; études de cohorte ; hydroxychloroquine.

→ Keywords: Covid-19; cohort studies; hydroxychloroquine.

Liens et conflits d'intérêts :
les auteurs déclarent n'avoir
aucun conflit d'intérêts en relation
avec le contenu de cet article.
Les liens d'intérêts éventuels de chacun
des auteurs sont disponibles sur le site :
www.transparence.sante.gouv.fr

Association hydroxychloroquine/azithromycine pour traiter le Covid-19

Résultat d'une étude observationnelle sur 80 patients

Combination of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19. Results of an observational study including 80 Covid-19 patients

CONTEXTE

La pandémie liée au Sars-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère Corona virus), nommé Covid-19, s'est rapidement répandue depuis fin 2019. Depuis le début de l'année 2020, de nombreux essais thérapeutiques ont été mis en place pour tenter de valider un traitement efficace pour lutter contre la maladie¹. Compte tenu d'une certaine efficacité démontrée dans des d'essais *in vitro* l'hydroxychloroquine est un principe actif qui a été testé dans ce contexte². L'azithromycine est un antibiotique ayant une activité démontrée *in vivo* sur d'autres virus comme le Zika et susceptible de réduire la survenue d'infections respiratoires sévères^{3,4}. Ainsi, un essai comparatif non randomisé utilisant ces deux médicaments a inclus 42 patients et suggéré une diminution significative de la charge virale des patients atteints de Covid-19 ayant reçu cette association⁵. Les mêmes chercheurs souhaitaient évaluer l'effet de ces médicaments dans des études incluant davantage de patients.

OBJECTIF

Évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association hydroxychloroquine azithromycine dans une

cohorte de patients atteints d'une forme modérée de Covid-19 traités pendant au moins 3 jours.

MÉTHODE

Étude de cohorte non comparative non randomisée monocentrique conduite à l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infection à Marseille. Les patients ont été inclus entre le 3 et le 30 mars 2020 et avaient une infection à SARS-CoV-2 documentée par RT-PCR (*real time reverse transcriptase polymerase chain reaction*) à la suite d'un prélèvement nasopharyngé. Les patients ont reçu 600 mg/j d'hydroxychloroquine pendant 10 jours et de l'azithromycine à la dose de 500 mg le 1^{er} jour puis de 250 mg les 4 jours suivants. En cas de pneumopathie documentée, la ceftriaxone pouvait être ajoutée. Un ECG 12-dérivations a été effectué avant l'instauration du traitement et après 48 heures.

Les variables d'intérêt étaient les comorbidités qui constituent les facteurs de risque de Covid-19 sévère : le *national early warning score* (NEWS) qui évalue le risque d'aggravation des patients (risque faible = NEWS 0-4, risque intermédiaire = NEWS 5-6, et risque élevé = NEWS ≥ 7) et une atteinte respiratoire basse (bronchite ou pneumopathie).



Les critères de jugements principaux étaient :

- l'aggravation clinique nécessitant le recours à une oxygénothérapie ou un transfert en unité de soins intensifs après au moins 3 jours de traitement ;
- la contagiosité sur prélèvement nasopharyngé mesurée par RT-PCR et culture ;
- la durée d'hospitalisation en service de maladies infectieuses.

Des analyses descriptives ont été effectuées. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique interne à l'IHU Méditerranée Infection.

RÉSULTATS

La population incluse était constituée de 80 patients hospitalisés âgés de 52 ans en moyenne, et 54 % étaient de sexe masculin. Au moins une des comorbidités considérées comme facteur de risque de forme sévère de Covid-19 a été identifiée chez 58 % des patients. Les patients avaient des symptômes depuis $4,9 \pm 3,6$ jours en moyenne à l'inclusion, 92 % avaient un score NEWS faible et 54 % avaient une infection respiratoire basse. Compte tenu d'une interaction pharmacologique avec un autre médicament, un patient n'a pas reçu l'intégralité du traitement.

Pour les critères de jugement principaux, 12 patients (15 %) ont nécessité une oxygénothérapie, 3 (3,8 %) ont été transférés en unité de soins intensifs et 1 (1,2 %) est décédé sans transfert en unité de soins intensifs, il avait 86 ans. Une diminution de la contagiosité a été constatée chez 93 % de patients d'après la PCR et 98 % d'après la culture lors des prélèvements à J8. La durée d'hospitalisation moyenne a été de $4,6 \pm 2,1$ jours.

COMMENTAIRE

Synthèse

La conclusion des auteurs est que l'association hydroxychloroquine/azithromycine a amélioré l'état clinique

de tous les patients, excepté celui qui est décédé et dont l'état n'était pas réversible. Ils plaident pour une mise en route de cette stratégie chez les patients avec des symptômes modérés pour éviter une aggravation de Covid-19. Cependant, cette étude a de nombreuses limites, à la fois réglementaires et méthodologiques en termes de validité interne et externe, ce qui nuance leurs conclusions.

Limites réglementaires

La réglementation concernant la recherche et l'utilisation des médicaments « hors autorisation de mise sur le marché (AMM) » vise à assurer la sécurité des patients. Cette étude peut correspondre à une recherche impliquant la personne humaine d'après la loi Jardé et sa mise en place aurait alors nécessité l'avis d'un Comité de protection des personnes (CPP) indépendant de l'équipe conduisant l'étude⁶. Elle peut également se situer dans le cadre d'une prescription compassionnelle « hors AMM » s'inscrivant dans un cadre légal de pharmacovigilance, mais les auteurs rapportent des patients traités au 3 mars 2020 alors que le décret étendant la prescription d'hydroxychloroquine est entré en vigueur le 25 mars 2020. Cependant, l'étude ne peut bénéficier des avantages à la fois des deux options sans en subir les contraintes, tant en termes de rigueur scientifique que d'astreintes réglementaires.

Limites méthodologiques

Cette étude est non comparative, et par conséquent ne permet pas d'évaluer une éventuelle différence d'évolution des patients traités *versus* des patients non traités, ou recevant un placebo ou des soins standards. Par ailleurs, la méthode décrite ne mentionne pas de date de point (fin d'observation) ni de durée de suivi définie *a priori* pour l'ensemble des patients lors de l'analyse des critères de jugements. De plus, les auteurs ont décidé que les aggravations survenant avant le 3^e jour n'étaient pas incluses dans les critères de jugement sans

se justifier, ce qui peut escamoter les complications précoces liées au traitement. Enfin, la présentation des analyses statistiques ne permet pas de savoir si le nombre de sujets nécessaires a été calculé pour obtenir une précision suffisante des résultats. Bien que cet élément ne soit pas indispensable dans le cadre d'une étude pilote, il facilite l'interprétation des résultats.

Comparaison à la littérature

Cette étude a inclus des patients peu sévères selon leurs scores NEWS. Pour comprendre ce recrutement, il eût été nécessaire d'avoir une description ou un diagramme de flux détaillant le nombre de patients testés, les critères d'inclusion et de non-inclusion précis pour évaluer la transposabilité des résultats et leur comparabilité aux populations incluses dans d'autres études. Il est possible que le recrutement et la prise en charge hospitalière de patients habituellement traités en ambulatoire biaisent les résultats en favorisant une issue favorable par rapport aux autres études incluant des patients plus sévères. Par exemple, cette étude a inclus des patients moins sévères qu'une étude de cohorte chinoise de grande ampleur (81 % de patients de sévérité modérée *versus* 92 % dans cette étude)⁷.

Le critère de jugement des auteurs comprenant le recours à l'oxygénothérapie et le transfert en unité de soins intensifs a été observé chez 15 patients (18,9 %). Ce résultat est similaire à ceux d'autres études dans lesquelles 19 % des patients étaient atteints de formes sévères ou critiques⁷.

La durée de la maladie entre le début des symptômes et la sortie d'hospitalisation semblent plus courtes dans cette étude que dans d'autres études (10 jours dans cette étude *vs* 22 jours)⁸. Ceci peut s'expliquer par l'inclusion de patients avec des formes moins sévères. Enfin, les auteurs ne détaillent pas les éventuels effets indésirables des médicaments testés ni l'évolution des caractéristiques des électrocardiogrammes.

CONCLUSION

Au total, l'absence de comparateur ne permet pas d'étayer l'hypothèse d'un lien de causalité entre l'association médicamenteuse évaluée et les courtes durées d'hospitalisation et de contagiosité. Cette étude confirme les données épidémiologiques connues sur l'évolution défavorable et la mortalité

liées au Covid-19, malgré un traitement médicamenteux potentiellement dangereux. Le bénéfice clinique n'a pas été démontré bien que le traitement par hydroxychloroquine soit une piste à envisager. L'analyse de l'essai comparatif non randomisé effectué par la même équipe de l'IHU a également de nombreuses limites, et des essais randomisés de faible puissance ne semble pas

être en faveur de ce traitement dont les risques cardiologiques rares mais graves sont bien connus⁹⁻¹². La situation actuelle en France ne semble pas justifier de recommander cette association thérapeutique sans disposer d'essais de haut niveau de preuve permettant d'évaluer sa véritable balance bénéfice/risque dans la prise en charge des patients atteints de Covid-19. ♦

Références

1. Rome BN, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med* 2020. Disponible sur : <https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457> [consulté le 5 mai 2020].
2. 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 mai 2020].
3. Retallack H, Lullo ED, Arias C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *PNAS* 2016;113:14408-13.
4. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2034-44.
5. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> [consulté le 5 mai 2020].
6. Jouannin A, Mamzer MF, De Fallois M, et al. Validation d'un outil de classement de la recherche à destination des internes de médecine générale d'après la loi « Jardé ». *exercer* 2019;155:306-13.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42. Disponible sur : <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> [consulté le 5 mai 2020].
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) [consulté le 5 mai 2020].
9. Boussageon R, Pouchain D, Le Roux G. Hydroxychloroquine et azithromycine pour traiter le Covid-19 : Résultats d'un essai comparatif non randomisé en ouvert. *exercer* 2020;170-1.
10. Taccone FS, Gorham J, Vincent JL. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with Covid-19: the need for an evidence base. *Lancet Respir Med* 2020;0. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30172-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30172-7) [consulté le 5 mai 2020].
11. Joyce E, Fabre A, Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(1):77-83.
12. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90.