



Xavier Gocko^{1,2}, Benoît Tudrej³, Axel Fintz¹,
Catherine Plotton¹, Rémy Boussageon^{4,5},
Denis Pouchain⁶

1. Département de médecine générale,
Faculté de médecine Jacques-Lisfranc,
Université Jean-Monnet, Saint-Étienne

2. Physiologie clinique de l'exercice,
EA 4607 SNA-EPIS, Université Jean-Monnet,
Saint-Étienne

3. Collège lyonnais des généralistes
enseignants, Villeurbanne

4. Collège universitaire de médecine
générale, Faculté de médecine Lyon-Est,
Université Claude-Bernard-Lyon-1,
Villeurbanne

5. Laboratoire de biométrie et biologie
évolutive, UMR CNRS 5558,
Université Claude-Bernard-Lyon-1,
Villeurbanne

6. Fondateur et ancien rédacteur en chef
de la revue exercer

x.gocko@exercer.fr
exercer 2021;173:224-9.

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

La saga de l'hydroxychloroquine et de la Covid-19

Hydroxychloroquine and Covid-19 saga

INTRODUCTION

Dès mars 2020, l'épidémie de Covid-19 dans la ville chinoise de Wuhan en depuis décembre 2019 a été qualifiée de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)^{1,2}. En France et dans le monde, l'hydroxychloroquine (HCQ) éventuellement associée à l'azithromycine dans le cadre de la pandémie de Covid-19 a été l'objet de controverses scientifiques et de polémiques médiatiques³. Les caractéristiques et les biais méthodologiques des premières études publiées en France par l'équipe de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée de Marseille ont divisé les médecins^{4,5}. Certains ont réclamé les résultats d'essais cliniques randomisés (ECR) de meilleure qualité avant de conclure⁶. *A contrario*, d'autres médecins et des politiciens ont revendiqué la possibilité de « soigner » et d'utiliser ces médicaments sans attendre les résultats des essais. Ils s'offusquaient même de la possibilité de comparer ces principes actifs à un placebo ou à un groupe témoin, arguant de la perte de chances⁷. Le 17 avril 2020, l'ancien président des États-Unis (Donald Trump) a qualifié l'association hydroxychloroquine-azithromycine de « *biggest game changers in the history of medicine* » (« plus grande découverte bouleversant l'histoire de la médecine »). Quatre jours plus tard, il ajoutait « *Qu'avez-vous à perdre ?* »⁸. Au Brésil, le président Bolsonaro a aussi pris fait et cause pour ce principe actif⁹. La médiatisation de ce traitement a poussé certains patients éligibles à se détourner des essais cliniques qui testaient d'autres principes actifs¹⁰. En France, le décret du 11 mars 2020 autorisant l'utilisation de la chloroquine pour traiter la

Covid-19 a été abrogé le 27 mai 2020 par le gouvernement à la suite des recommandations du Haut Conseil à la santé publique (HCSP) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹¹.

L'objectif de cet article est de présenter une analyse éthique et sociologique de cette tension très prégnante dans le monde entre « soins » et « recherche », ici entre prescription d'HCQ et développement d'essais randomisés dans la pandémie. Cette analyse aborde la controverse épistémologique entre études observationnelles et ECR et la diffusion accélérée des résultats d'études menées dans l'urgence.

ÉPISTÉMOLOGIE

Une certaine efficacité *in vitro* a conduit les médecins chinois à utiliser puis à recommander la chloroquine pour traiter l'infection à SARS-CoV-2^{12,13}. Sur la base de ces expériences, les praticiens de l'IHU Marseille ont prescrit de l'HCQ, plus facile à utiliser selon eux. Puis ils ont associé de l'azithromycine en se fondant sur un effet pharmacologique présumé antiviral sur d'autres virus comme le Zyk^{14,15}. La controverse scientifique a principalement concerné la méthode choisie des essais publiés par l'IHU et l'absence d'ECR⁴⁻⁶. Pour l'IHU, les ECR ne sont pas scientifiquement supérieurs aux études observationnelles : ils sont une mode du XXI^e siècle, promue par l'industrie pharmaceutique et par les méthodologues¹⁶. Ainsi, pour ces chercheurs, les maladies infectieuses peuvent se passer de ces méthodes du fait des effets biologiques rapidement observables des

médicaments : négativation des tests RT-PCR (*real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) pour le SARS-CoV-2 par exemple^{16,17}. L'observation anecdotique et les observations de séries sont pour eux à la base de 99 % des médicaments des maladies infectieuses⁷. Ils ont remis en question la légitimité du bras placebo de l'essai européen Discovery, du fait de l'annonce officielle de « l'efficacité » de l'hydroxychloroquine par les autorités chinoises¹⁸. Cette lecture épistémologique semble assez isolée dans la communauté scientifique. Elle a même été qualifiée d'« opportuniste » par le philosophe Florian Cova. Pour ce spécialiste de l'épistémologie, ce point de vue « *ne retient de la philosophie des sciences que ce qui l'arrange* »¹⁹.

Ce débat pose la question du niveau de preuve minimal pour la décision médicale. Pour des raisons historiques, sociologiques et surtout logiques et méthodologiques, il est admis que le niveau de preuve minimal peut être défini comme au moins un ECR confirmatoire concluant et si possible cohérent avec d'autres études²⁰. C'est d'ailleurs ce que demandent les agences de régulation du médicament (*Food and Drug Administration, European Medicine Agency*). L'HCQ couplée à l'azithromycine aurait donc nécessité un ECR conduit par l'IHU avant de certifier son efficacité afin de réduire les biais de confusion, dont le principal est le biais par indication inhérent aux études observationnelles. L'argument des maladies infectieuses, qui historiquement n'utiliseraient pas les ECR, semble réfuté dans une publication de 1948 du *British Medical Journal* : des résultats d'un ECR évaluant l'efficacité de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire²¹.

En septembre 2020, une étude publiée dans *Nature* a ajouté une pièce au puzzle. Des chercheurs ont évalué l'activité antivirale de l'hydroxychloroquine *in vitro* et chez l'animal. *In vitro*, l'hydroxychloroquine avait une activité antivirale sur les cellules du rein (Vero E6) de singes verts d'Afrique mais pas sur des cellules respira-

toires humaines reconstituées. Chez le macaque, ces chercheurs ont testé différentes stratégies *versus* placebo : avant et après la charge virale maximale, HCQ seule ou associée à l'azithromycine. Aucune de ces stratégies n'a réduit la charge virale sur quelque tissu que ce soit. En prophylaxie (avant exposition au SARS-CoV-2), l'hydroxychloroquine ne protégeait pas de l'infection. Pour ces chercheurs, l'hydroxychloroquine seule ou avec l'azithromycine ne devait pas être utilisée comme médicament antiviral chez l'homme. *In petto*, l'IHU faisait partie des nombreuses structures de recherche représentées²².

ÉTHIQUE

L'action en médecine tient compte de la bienfaisance et de la non-malfaisance.

La bienfaisance suppose qu'un traitement apporte un bénéfice clinique au patient. Elle est donc dépendante du niveau de preuve. Une revue de la littérature et méta-analyse publiée en juillet 2020 a montré une absence d'effet de l'hydroxychloroquine seule. Cette revue a identifié 839 articles et en a inclus 29. Toutes ces études étaient conduites à l'hôpital, sauf une. Parmi ces 29 études, 3 étaient des ECR, 1 était une étude comparative et 25 étaient des études observationnelles. Onze études ont été écartées du fait d'un risque élevé de biais. Après les avoir écartées, la méta-analyse a inclus 11 932 patients dans le groupe hydroxychloroquine, 8 081 dans le groupe hydroxychloroquine + azithromycine et 12 930 dans le groupe témoin. L'hydroxychloroquine n'a pas été associée à une diminution de la mortalité (RR = 0,83 ; IC95 = 0,65-1,06 ; n = 17 études ; et RR = 1,09 ; IC95 = 0,97-1,24 ; n = 3 ECR). En revanche, la bithérapie hydroxychloroquine + azithromycine était associée à une augmentation significative de la mortalité (RR = 1,27 ; IC95 = 1,04-1,54 ; n = 7 études). Ces 7 études rassemblaient 5 études observation-

nelles, une méta-analyse et un ECR²³. Une autre méta-analyse publiée en septembre 2020 a confirmé que l'hydroxychloroquine ne réduisait pas le risque de mortalité toutes causes confondues (RR = 1,07 ; IC95 = 0,97-1,19 ; n = 7 études) par rapport aux soins standard. Les effets indésirables dus à l'hydroxychloroquine ne semblaient pas graves²⁴. Les auteurs de ces deux méta-analyses ont décrit plusieurs biais à leurs travaux inhérents à l'inclusion d'études observationnelles et l'inclusion de travaux non encore évalués par les pairs, ce qui constitue une limite à l'interprétation des résultats²⁵.

La non-malfaisance repose sur l'innocuité du traitement. L'équipe de l'IHU a mis en place une procédure de sécurisation de la prescription de l'association hydroxychloroquine et azithromycine qui comporte un risque d'allongement du QT connu²⁶. Le rapport de notifications de mai 2020 de l'ANSM a fait part de 192 cas graves d'effets indésirables avec l'hydroxychloroquine, dont 117 en association avec l'azithromycine. Le détail de ces cas révèle 150 cas d'atteinte cardiaque, dont 7 décès²⁷. L'innocuité de l'utilisation de l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine n'est pas établie dans les différentes formes de Covid-19.

UNE SITUATION D'ÉQUIPOISE CLINIQUE OU D'USAGE COMPASSIONNEL ?

En cas de doutes sur la balance bénéfices/risques d'un principe actif, la situation peut être qualifiée d'équipoise clinique. Ces situations justifient la mise en œuvre d'ECR ayant pour objectif de favoriser un consensus sur l'efficacité et la sécurité du médicament évalué^{28,29}. Cette exigence éthique est due aux patients que le médecin prétend vouloir soigner. Cette approche éthique repose la question de l'opposition entre « soins » et « recherche ». Le soin et



la recherche sont liés et intègrent les principes de bienfaisance et de non-malfaisance.

Cet équilibre peut être modifié par la gravité de la maladie, avec un usage dit compassionnel. Cet usage différencié de la recherche est réservé aux patients atteints de maladies graves ou de handicaps ne pouvant être inclus dans des essais³⁰. Cet usage doit respecter le principe d'autonomie du patient avec, au préalable, une information claire et appropriée. La létalité de la Covid-19 est difficile à estimer puisqu'elle nécessite de connaître le nombre total de personnes infectées (pas seulement les cas confirmés) et le nombre exact de décès imputables à la maladie. Les différentes études et modélisations semblent converger vers un taux situé entre 0,5 et 1 %³¹⁻³³. L'usage de l'hydroxychloroquine combinée ou non à l'azithromycine pour les formes légères à modérées ne peut être qualifié d'usage compassionnel. Cette analyse est partagée par la philosophe Juliette Ferry-Danini, qui confirme que « *la recherche n'est pas immorale* » et qu'il n'y a pas « *de dictature morale de l'action* »³⁴. L'urgence à agir opposant « *soins* » et « *recherche* » ne peut pas négliger le principe de bienfaisance. L'impossibilité de conclure sur l'absence d'effets indésirables graves de l'hydroxychloroquine ne peut pas être un argument de prescription puisque ce principe actif n'a pas démontré son efficacité clinique.

ACCÉLÉRATION DE LA RECHERCHE ET LACUNES MÉTHODOLOGIQUES

La première étude de l'équipe de l'IHU Méditerranée comportait un biais de sélection, avec un effectif total inclus ($n = 42$) inférieur à celui prévu au protocole ($n = 48$), sans notion de recrutement prospectif consécutif des patients⁴. Des enfants de 10 ans semblent avoir été inclus, alors qu'un âge inférieur à 12 ans était un critère de non-inclusion. La description des caractéristiques des patients à l'inclu-

sion était indigente, rendant la comparaison des groupes impossible. Le critère de jugement principal biologique (intermédiaire) n'était pas solidement corrélé aux complications sévères, et aucun résultat sur les critères secondaires cliniques n'a été décrit alors que l'information a été recueillie. Cette étude comportait également un fort biais d'attrition puisque l'analyse statistique en *per protocol* et non en intention de traiter a écarté 6 (23 %) des 26 patients inclus dans le groupe « *traitement actif* » et aucun témoin. Enfin, cinq témoins n'ont pas été testés par RT-PCR à la fin de l'étude et ont été considérés comme positifs alors que, dans le groupe traité, un patient n'a pas été prélevé et considéré comme négatif³⁵.

La deuxième étude a inclus, entre le 3 et le 30 mars 2020, 80 patients atteints d'une infection à SARS-CoV-2 documentée par RT-PCR. Les patients ont reçu 600 mg/j d'hydroxychloroquine pendant 10 jours et 500 mg d'azithromycine le 1^{er} jour suivi de 250 mg/j 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 48 heures après. Les variables d'intérêt étaient les comorbidités, qui constituaient un risque de Covid-19 sévère. La méthode décrite ne mentionne pas de date de point ni de durée de suivi définie *a priori* pour l'ensemble des patients lors de l'analyse des critères de jugement. De plus, sans justification, les auteurs ont considéré que les aggravations survenant avant le 3^e jour n'étaient pas incluses dans l'analyse des critères de jugement³⁶. La Société internationale des thérapies antimicrobiennes (*International Society of Antimicrobial Chemotherapy*, ISAC) a déclaré officiellement que cette étude ne répondait pas aux standards internationaux de publication, en particulier du fait de l'absence d'information suffisante sur les critères d'inclusion, la sélection des patients et leur sécurité³⁷.

L'urgence sanitaire ne peut pas justifier de prendre des décisions fondées sur des études comportant des biais méthodologiques majeurs. En effet, ces biais ne permettent pas de réduire l'incertitude sur l'efficacité et la sécurité de l'hydroxychloroquine et gaspillent les ressources en temps et en argent. La diffusion accélérée de cette information biaisée a amplifié le climat de conflit décisionnel des patients et des soignants³⁸.

ACCÉLÉRATION ET DIFFUSION DE L'INFORMATION

L'affaire de la ciclosporine de 1985, pendant l'épidémie de sida, peut aider à comprendre le risque de la diffusion accélérée de l'information scientifique victime de biais importants. En octobre 1985, lors d'une conférence de presse avec le ministère de la Santé, les Prs Even et Andrieu et le chercheur en immunologie Venet ont déclaré avoir testé la cyclosporine sur deux patients atteints du sida avec une prometteuse augmentation des lymphocytes CD4+. Pour ces médecins, l'urgence médicale justifiait l'expérimentation, et cette même urgence justifiait cette annonce pour la ministre de la Santé Georgina Dufoix afin de mobiliser « *la communauté mondiale des chercheurs* ». L'annonce permettait aussi d'informer l'ensemble des médecins afin qu'ils puissent, s'ils le jugeaient opportun, prescrire de la cyclosporine à leurs patients. Quelques semaines plus tard, à la suite du décès de plusieurs patients, le Pr Andrieu a reconnu l'absence d'efficacité de la cyclosporine sur le sida³⁹.

Trente-cinq ans après l'affaire de la cyclosporine, et lors d'une autre urgence sanitaire, la diffusion des informations par internet et les réseaux sociaux est encore bien plus importante et rapide. Cette accélération était perceptible dans la première étude publiée par l'IHU⁴. L'autorisation administrative a été octroyée par l'ANSM le 5 mars, et le protocole déposé auprès de l'EMA

le 10 mars 2020. Le dernier patient a été inclus le 16 mars, évalué le 23 (J6) avec un résultat de 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 avec un *impact factor* de 4,615 dont le rédacteur en chef figurait parmi les coauteurs⁴. L'accélération était également perceptible dans le chapitre éthique de la deuxième étude. Il y est précisé que l'usage de l'hydroxychloroquine a été autorisé en France pour traiter la Covid-19. L'adjonction de l'azithromycine a été décrite comme un traitement standard. Les patients ont été décrits comme informés sans nécessité d'un consentement écrit du fait du caractère observationnel, rétrospectif avec des médicaments standard dans un protocole de recherche préalablement enregistré auprès d'un comité de protection des personnes (CPP) et de l'ANSM⁴.

Ce chapitre soulève plusieurs questions éthiques et juridiques. Les patients inclus ont été hospitalisés entre le 3 et le 21 mars 2020. Le décret autorisant la prescription de l'hydroxychloroquine en France date du 25 mars 2020⁴⁰. Le traitement par hydroxychloroquine peut-il être considéré comme un traitement standard de la Covid-19 avant la parution du décret ? L'azithromycine a-t-elle été utilisée comme standard ou du fait d'une activité démontrée *in vivo* sur d'autres virus comme le Zika et susceptible de réduire la survenue d'infections respiratoires^{14,41} ? Le 20 avril 2020, l'ANSM a déclaré qu'elle n'avait pas donné son autorisation pour cette deuxième étude, et qu'elle avait demandé des précisions sur les modalités de recrutement et les examens réalisés à l'équipe de l'IHU⁴². Les questions autour du recrutement et du traitement (standard ou non) interrogent sur la nature de l'étude : observationnelle ou interventionnelle ? L'urgence sanitaire n'autorise pas à s'affranchir des lois d'éthique de la recherche en vigueur dans les différents pays. Le cadre éthique français est différent pour les recherches observationnelles avec un traitement

standard et les recherches interventionnelles sur la personne humaine⁴³. Quelles informations ont été données aux patients inclus ? Ces informations garantes du principe d'autonomie leur permettaient-elles de décider en connaissance de cause dans une situation de vulnérabilité importante⁴⁴ ?

ACCÉLÉRATION ET PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Le site Retraction Watch a lui aussi souligné les biais méthodologiques et les questionnements éthiques, et a fait part d'une enquête de la part du groupe Elsevier. Pour lutter contre les « *hot papers* », le site propose de qualifier ces publications de prépublications⁴⁵. La crise de la Covid-19 a fait céder les résistances de la médecine aux prépublications. En août 2020, un éditorial publié dans le *British Medical Journal* incitait à la prudence au regard de ces prépublications, à partir de deux articles discutant l'effet protecteur allégué du tabac vis-à-vis du SARS-CoV-2⁴⁶. Le premier article comportait des biais méthodologiques rédhibitoires et le second ne faisait pas mention des liens d'intérêts de l'auteur avec l'industrie du tabac. Ces deux articles valorisaient le potentiel effet protecteur du tabac dans le cadre de la pandémie de Covid-19, mais ne discutaient pas des millions de décès annuels dus à la pandémie tabagique⁴⁶. Les prépublications ont aussi une balance bénéfices/risques. Par ailleurs, comme en atteste le « *Lancet Gate* », la diffusion accélérée rend la fraude scientifique plus difficile à détecter. Dans cette affaire, deux articles publiés dans deux prestigieuses revues à *impact factor* très élevé (*The Lancet* et *The New England Journal of Medicine*) ont été retirés deux semaines après leur publication du fait de fraudes évidentes. Cette affaire a jeté l'opprobre sur les revues scientifiques et la recherche médicale. Elle a alimenté les controverses autour de l'hydroxychloroquine, puisque le

décret français abrogeant la possibilité d'utiliser ce principe actif dans la Covid-19 a été signé après la publication du *Lancet*⁴⁷. La diffusion accélérée des résultats sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine dans les journaux scientifiques et les médias, couplée à la conviction des auteurs, explique les décisions des politiques et leur mouvement « pendulaire » de mise à disposition de ces médicaments⁴⁸.

L'accélération de l'information s'observe aussi dans les revues dites prédatrices. Ces revues répondent à l'adage « *publish or perish* » et exposent rapidement des articles sans révision ou presque par les pairs, tout en facturant la publication aux auteurs. La revue *Asian Journal of Medicine and Health*, a publié le travail du collectif *Laissons les médecins prescrire « Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate Covid-19 »*. Elle a également accepté, avant rétractation, un canular comparant les accidents de trottinettes et la Covid-19⁴⁹...

Finalement, la véritable perte de temps (et de chance pour les patients) n'est pas la réalisation d'ECR mais bien l'emballement scientifique, médiatique et politique après la diffusion d'études avec de graves biais méthodologiques. La diffusion de l'information scientifique demande une posture humble exprimant les doutes inhérents à la recherche. L'article 13 du code de déontologie médicale français précise que « *Lorsque le médecin participe à une action d'information du public de caractère éducatif et sanitaire, quel qu'en soit le moyen de diffusion, il doit ne faire état que de données confirmées, faire preuve de prudence et avoir le souci des répercussions de ses propos auprès du public* »⁵⁰.

CONCLUSION

La prise en compte de la bienfaisance, dépendante du niveau de preuve, et de la non-malfaisance « *primum non nocere* » déconstruisent



« la dictature morale de l'action » et renforcent le besoin d'ECR de qualité dans les situations d'équipoise. Pour l'hydroxychloroquine, les données sont en faveur d'une absence d'efficacité supérieure à celle des soins

courants. La diffusion accélérée de données issues d'essais comportant des lacunes méthodologiques gâche la ressource et le temps, laisse planer le doute sur l'intégrité scientifique des chercheurs et renforce le conflit

décisionnel des patients et des soignants. L'humilité du soignant-chercheur devrait le guider sur le chemin d'une communication prudente et fondée sur le plus haut niveau de preuve possible. ●

Résumé

L'urgence sanitaire perçue lors de la pandémie de Covid-19 a conduit certains médecins à l'utilisation thérapeutique de l'hydroxychloroquine, parfois associée à l'azithromycine. Ce travail propose une analyse éthique et sociologique d'une tension très prégnante dans le monde entre soins et recherche. Le principe de bienfaisance demande de prendre en considération le niveau de preuve. Le principe de non-malfaisance « *primum non nocere* » s'oppose à « la dictature morale de l'action ». Les situations d'équipoise nécessitent des essais cliniques comparatifs randomisés de qualité. Les données sur l'hydroxychloroquine ne montrent pas d'efficacité supérieure à celle des soins courants. Accélérer la diffusion de données issues d'essais de mauvaise qualité est contraire à la prudence qui guide le soignant-chercheur et pourrait être opportuniste.

➔ **Mots-clés :** hydroxychloroquine ; épistémologie ; analyse éthique ; recherche

Summary

The health emergency perceived during the Covid-19 pandemic led some physicians to the therapeutic use of hydroxychloroquine, sometimes in association with azithromycin. This work provides an ethical and sociological analysis of a significant conflict in the world between care and research. The beneficence principle requires consideration for the evidence level. The non-maleficence principle « *primum non nocere* » opposes the « moral dictation of action ». Equipoise situations require high quality randomized controlled trials. Data on hydroxychloroquine do not show any higher efficacy than routine care. Accelerating the dissemination of data from poor quality trials is contrary to the prudence that guides the caregiver-researcher and may be opportunistic.

➔ **Keywords:** hydroxychloroquine; epistemology; ethical analysis; research.

Références

1. **World Health Organization.** WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19 - 11 March 2020. Geneva : WHO, 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020> [consulté le 7 avril 2021].
2. **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(13):1239-42.
3. **Nau JY.** Épidémie de coronavirus et polémique sur la chloroquine. *Rev Med Suisse* 2020;16(685): 510-1.
4. **Gautret P, Lagier JC, 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;56(1): 105949.
5. **Gautret P, Lagier JC, 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;34: 101663.
6. **Société française de cardiologie.** De la nécessité d'essais cliniques randomisés. Paris : SFC, 2020. Disponible sur : <https://www.sfcardio.fr/actualite/de-la-necessite-des-essais-cliniques-randomises> [consulté le 7 avril 2021].
7. **Raoult D.** « L'éthique du traitement contre l'éthique de la recherche », le Pr Didier Raoult critique les « dérives » de la méthodologie. *Le quotidien du médecin* 2020. Disponible sur : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/infectiologie/lethique-du-traitement-contre-lethique-de-la-recherche-le-pr-didier-raoult-critique-les-derives-de> [consulté le 7 avril 2021].
8. **DeJong C, Wachter RM.** The risks of prescribing hydroxychloroquine for treatment of Covid-19-first, do no harm. *JAMA Intern Med* 2020;180(8): 1118-9.
9. **Idrovo AJ, Manrique-Hernández EF, Fernández Niño JA.** Report from Bolsonaro's Brazil: the consequences of ignoring science. *Int J Health Serv* 2021; 51(1):31-6.
10. **Ledford H.** Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments. *Nature* 2020; 580(7805):573.
11. **République française.** Décret n° 2020-545 du 11 mai 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.
12. **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;14(1):72-3.
13. **Liu J, Cao R, Xu M, et al.** Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
14. **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;71(15):732-9.
15. **Retallack H, Di Lullo E, Arias C, et al.** Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(50):14408-13.
16. **Brouqui P.** Les essais randomisés sont-ils la panacée ? Marseille : IHU Méditerranée-Infection, 2020. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=yZb7U4fAZn0> [consulté le 7 avril 2021].
17. **Gautret P, Raoult D.** Nullane salus extra ecclesiam. *New Microbes New Infect* 2020;37:100714.
18. **Institut national de la santé et de la recherche médicale.** Trial of treatments for Covid-19 in hospitalized adults (DisCoVeRy). Paris : Inserm, 2020. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948> [consulté le 7 avril 2021].
19. **Cova F.** L'épistémologie opportuniste de Didier Raoult. Medium, 2020. Disponible sur : <https://medium.com/@florian.cova/epistemologie-opportuniste-de-didier-raoult-7359ec4a3006> [consulté le 7 avril 2021].
20. **Boussageon R.** Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM. *exercer* 2020;167:406-16.
21. **Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee.** Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948;2(4582):769-82.
22. **Maisonasse P, Guedj J, Contreras V, et al.** Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020;585(7826):584-7.
23. **Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y.** Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (Covid-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1):19-27.
24. **Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, et al.** Interventions for treatment of Covid-19: a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project) [published correction appears in *PLoS Med* 2020;17(12):e1003517]. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003293.
25. **Vedrines N, Bouthors AT, Gayet S, Lacout A.** Re: effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of Covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis' by Fiolet et al [published online ahead of print, 2020 Oct 28]. *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30649-2.
26. **Deharo JC.** Procédure de sécurisation de la prescription du traitement hydroxychloroquine/azithromycine. Marseille : IHU Méditerranée-Infection, 2020. Disponible sur : <https://www.mediterranee-infection.com/procedure-de-securisation-de-la-prescription-du-traitement-hydroxychloroquine-azithromycine/> [consulté le 7 avril 2021].

- 27.** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 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. Saint-Denis : ANSM, 2020. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26bd800ba27538cda8fad14dd8cda07f.pdf [consulté le 7 avril 2021].
- 28.** Reeve E, Denig P, Hilmer SN, Ter Meulen R. The ethics of deprescribing in older adults. *J Bioeth Inq* 2016;13(4):581-90.
- 29.** Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;317(3):141-5.
- 30.** Borysowski J, Górska A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med* 2019;65:12-6.
- 31.** Russell TW, Hellewell J, Jarvis CI, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (Covid-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill* 2020;25(12):2000256.
- 32.** Perez-Saez J, Lauer SA, Kaiser L, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis* 2021;21(4):e69-e70.
- 33.** Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020;396(10247):313-9.
- 34.** Ferry-Danini J. Petite introduction à l'éthique des essais cliniques. Medium 2020. Disponible sur : <https://ferry-danini.medium.com/petite-introduction-a-lethique-des-essais-cliniques-d1b6d9f0bb2> [consulté le 7 avril 2021].
- 35.** Boussageon R, Pouchain D, Le Roux F. Hydroxychloroquine et azithromycine pour traiter le Covid-19. Résultats d'un essai comparatif non randomisé en ouvert. *exercer* 2020;162:170-1.
- 36.** Malmartel A, Jouannin A, Pouchain D. Association hydroxychloroquine/azithromycine pour traiter le Covid-19. Résultat d'une étude observationnelle sur 80 patients. *exercer* 2020;163:221-3.
- 37.** International Society of Antimicrobial Chemotherapy. Statement on IJAA paper. Aberdeen : Isac, 2020. Disponible sur : <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement> [consulté le 7 avril 2021].
- 38.** Alexander PE, Debono VB, Mammen MJ, et al. Covid-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine. *J Clin Epidemiol* 2020;123:120-6.
- 39.** Dodier N. L'espace public de la recherche médicale. Autour de l'affaire de la ciclosporine. *Réseaux* 1999;17(95):107-54.
- 40.** République française. Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.
- 41.** 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(19):2034-44.
- 42.** Bagouet V, Moreaux R. L'ANSM attend de Didier Raoult qu'il démontre le caractère observationnel de sa dernière étude. Paris : APM International, 2020. Disponible sur : <https://www.apmnews.com/depeche/1/350177/lansm-attend-de-didier-raoult-qu-il-demonstre-le-caractere-observationnel-de-sa-derniere-étude> [consulté le 7 avril 2021].
- 43.** République française. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.
- 44.** Hettema TL. Autonomy and its vulnerability: Ricoeur's view on justice as a contribution to care ethics. *Med Health Care Philos* 2014;17(4):493-8.
- 45.** Marcus A. Hydroxychloroquine-Covid-19 study did not meet publishing society's "expected standard". *Retraction Watch* 2020. Disponible sur : <https://retractionwatch.com/2020/04/06/hydroxychlorine-covid-19-study-did-not-meet-publishing-societies-expected-standard/> [consulté le 7 avril 2021].
- 46.** van Schalkwyk MCI, Hird TR, Maani N, Petticrew M, Gilmore AB. The perils of preprints. *BMJ* 2020;370:m3111.
- 47.** Maisonneuve H. L'utilisation des pré-publications en médecine devrait être très prudente... car des risques existent. *Revues & Intégrité* 2020. Disponible sur : <https://www.redactionmedicale.fr/2020/08/utilisation-des-pre-publications-en-medecine-devrait-etre-prudente-car-des-risques-existent> [consulté le 7 avril 2021].
- 48.** Sattui SE, Liew JW, Graef ER, et al. Swinging the pendulum: lessons learned from public discourse concerning hydroxychloroquine and Covid-19. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16(7):659-66.
- 49.** Huet S. Ce que révèle le canular « Hydroxychloroquine ». *Le Monde* 2020. Disponible sur : <https://www.lemonde.fr/blog/huet/2020/08/17/que-revele-le-canular-hydroxychloroquine/> [consulté le 7 avril 2021].
- 50.** République française. Code de la santé publique. Article R4127-13.