

Place de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine dans la prise en charge du COVID-19

Auteur : Ouafik Maxence, médecin-assistant en médecine générale, doctorant en Sciences médicales - Université de Liège -02 avril 2020

Une analyse de :

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. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;:105949.

doi:[10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949)

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: an observational study (non publié). 2020.

Table des matières

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Contexte..... | 2 |
| Résumé des études | 3 |
| Etude 1 : Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial | 3 |
| Méthodologie..... | 3 |
| Résultats..... | 3 |
| Conclusion des auteurs. | 4 |
| Etude 2 : Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study (non publié) | 4 |
| Méthodologie..... | 4 |
| Résultats..... | 5 |
| Conclusion des auteurs. | 5 |
| Discussion..... | 6 |
| Considérations méthodologiques | 6 |
| Etude 1. | 6 |
| Etude 2. | 7 |
| Analyse des résultats..... | 7 |
| Etude 1. | 7 |
| Etude 2. | 9 |
| Considérations éthiques..... | 9 |
| Sur l'éthique de recherche des études en elles-mêmes. | 9 |
| Sur l'éthique des essais cliniques en situation de pandémie. | 10 |
| Conclusion | 12 |
| References..... | 13 |

Contexte

Le monde affronte actuellement une pandémie causée par SARS-CoV-2, le Coronavirus responsable de la maladie COVID-19. Au moment d'écrire ces lignes, le nombre total de cas confirmés est de 766 336 pour 36 873 décès recensés^[1]. En Belgique, les chiffres officiels font état de 11 899 cas pour 513 décès^[2]. Cette situation exceptionnelle entraîne un besoin urgent d'un traitement efficace et sûr.

Parmi les différentes pistes thérapeutiques actuellement explorées, nous aborderons principalement ici l'hydroxychloroquine (HCQ) en raison de l'immense attention qu'elle a récemment obtenue suite à la publication de deux études dont nous proposons une analyse critique dans le présent papier.

L'HCQ est un antipaludique utilisé de longue date pour les maladies rhumatismales chroniques en raison de ses propriétés immunomodulatrices^[3]. **Considérant que l'évolution vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë du SARS-CoV-2 semble être lié à une suractivation immunitaire^[4], lesdites propriétés immunomodulatrices pourraient limiter la progression des formes modérées vers des formes plus sévères de la maladie^[3].** En outre, elle présente deux intérêts notables in vitro. Premièrement, **elle est capable d'inhiber la réplication du virus** et présente à ce titre une efficacité supérieure à la chloroquine, permettant ainsi des dosages plus faibles^[5]. Deuxièmement, **elle empêche la pénétration du virus au sein de la cellule** par deux mécanismes différents : d'une part en modifiant les récepteurs auxquels le virus se lie et, d'autre part, en empêchant la fusion du virus avec la membrane cellulaire^[3]. Rajoutons à cela que son profil de sécurité est bien connu vu sa présence depuis des décennies dans notre pharmacopée et que son coût est faible, ce qui est précieux en cas de pandémie, notamment vis-à-vis des pays aux ressources plus limitées.

Toutefois, l'enthousiasme légitime qui peut naître avec cette molécule doit être tempéré. En date du 1^{er} mars 2020, aucune étude in vivo ou clinique sur l'efficacité de l'HCQ dans le traitement du COVID-19 n'avait été publiée^[6]. **Par ailleurs, si des effets antiviraux ont été montrés in vitro pour la chloroquine depuis les années 60, aucune infection virale n'a jusqu'à présent été traitée avec succès chez les êtres humains par cette molécule^[7].** Par ailleurs, il est également possible que l'HCQ fasse pire que mieux. En effet, le traitement du Chikungunya par la chloroquine avait entraîné davantage de complications chroniques car la chloroquine avait retardé la réponse immunitaire adaptative vis-à-vis du virus^[8]. **La pathogénie du COVID-19 reste encore majoritairement incomprise et, à ce titre, les effets immunitaires de l'HCQ sont imprévisibles, ce qui empêche d'exclure qu'ils puissent aggraver la maladie^[8].**

Des études cliniques rigoureuses sont donc nécessaires pour s'assurer que l'HCQ, aussi prometteuse soit-elle sur le papier, ne déçoive pas lorsqu'elle est utilisée chez l'être humain.

Résumé des études

Etude 1 : Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Méthodologie.

Il s'agit d'une étude ouverte non-randomisée menée à l'IHU Marseille avec un groupe contrôle recruté à Marseille, Nice, Avignon et Briançon.

Elle porte sur une population de patients hospitalisés avec un diagnostic confirmé de COVID-19. Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 12 ans et une PCR positive pour SARS-CoV-2 sur frottis nasopharyngé à l'admission. Les critères d'exclusion sont l'allergie à l'HCQ ou la chloroquine et toute contre-indication au traitement par HCQ (rétinopathie, déficit en G6PD, prolongation du QT). Les patientes enceintes ou qui allaitaient ont également été exclues.

Les patients ont été vus lors de l'inclusion dans l'étude (J0) pour la collecte initiale des traitements et l'instauration du traitement. Ils devaient ensuite être revus quotidiennement durant 14 jours pour un examen clinique standard et, "si possible" pour réaliser un frottis nasopharyngé. Ledit frottis était ensuite analysé par une PCR en temps réel (RT-PCR). Un nombre de cycles supérieur à 35 était considéré comme donnant un résultat négatif.

Tous les patients du centre de Marseille ont reçu une dose d'HCQ de 200mg 3 fois par jour durant 10 jours à l'exception de ceux qui ont refusé le traitement ou qui présentaient une contre-indication. Ces derniers ont servi de groupe contrôle, de même que les patients suivis dans les autres centres que Marseille.

De l'Azithromycine (AZ) a été administrée à certains patients pour éviter une surinfection bactérienne, mais aucun critère de sélection n'est fourni dans l'étude.

Le critère de jugement (outcome) primaire était la clairance virale à J6.

Les critères de jugement secondaires étaient la clairance virale au fil de l'étude, l'état clinique des patients (température corporelle, fréquence respiratoire, durée d'hospitalisation et mortalité) ainsi que la survenue d'effets indésirables.

Les auteurs de l'étude ont calculé qu'il était nécessaire de réunir 48 patients, 24 dans chaque groupe afin d'obtenir une puissance statistique de 85%, un taux d'erreur de type 1 de 5%, tout en estimant que 10% des patients pourraient être perdus de vue.

Les différences statistiques entre les groupes ont été évaluées par la méthode de Chi-Carré de Pearson ou le test de Fisher pour les variables catégorielles. Les moyennes des variables quantitatives ont quant à elles été comparées par le t de Student.

Résultats.

L'étude a finalement porté sur 42 patients, 26 dans le groupe HCQ et 16 dans le groupe contrôle. 6 patients ont été perdus de vue et exclus de l'analyse et tous faisaient partie du groupe HCQ. Les raisons de la perte de vue étaient 3 transferts en unité de soins intensifs, 1 décès, 1 sortie d'hôpital et 1 arrêt suite à des nausées. Les résultats portent donc sur 36 patients : 20 patients traités par HCQ et 16 patients témoins. Au niveau clinique, 16,7% des patients étaient asymptomatiques, 61,1% des patients présentaient une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) et 22,2%

des patients avaient une pneumonie. Les deux groupes ne différaient pas statistiquement en fonction du genre, de l'état clinique ou de la durée des symptômes avant inclusion dans l'étude. 6 patients ont reçu de l'AZ pour prévenir une surinfection bactérienne, sous monitoring ECG.

A J6, 70% des patients HCQ avaient une PCR négative contre 12,5% des patients contrôles ($p=0,001$). En outre, 100% des patients sous HCQ + AZ avaient une PCR négative à J6 contre 57,1% des patients sous HCQ seul et 12,5% des patients contrôles ($p<0,001$)

Les auteurs mentionnent enfin qu'un des patients encore positif sous HCQ seul à J6 a reçu de l'AZ à J8 et était négatif à J9. Par ailleurs, un des patients sous HCQ+AZ négatif à J6 a été testé positif par la suite à J8.

Aucun outcome clinique décrit dans la méthodologie n'a été rapporté dans les résultats.

Conclusion des auteurs.

Les auteurs considèrent que leurs résultats sont prometteurs et ouvrent la voie à une stratégie internationale. Ils recommandent que les patients atteints par le COVID-19 soient traités par une combinaison d'HCQ+AZ afin d'entraîner une guérison de l'infection et une réduction de la transmission qui pourrait réduire la propagation de la maladie.

Ils reconnaissent certaines limitations à leur étude : la petite taille de l'échantillon, la durée limitée de suivi et la perte de vue de 6 patients.

Etude 2 : Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study (non publié)

Méthodologie.

Il s'agit d'une étude observationnelle menée à l'IHU de Marseille portant sur des patients avec une PCR positive pour SARS-CoV-2 sur un frottis nasopharyngé. Les 6 patients traités par HCQ+AZ dans l'étude 1 étaient également inclus dans cette étude.

A l'admission, les auteurs ont documenté de nombreux paramètres : le temps entre le début des symptômes et l'admission, le temps entre le début des symptômes et l'administration du traitement ainsi que des facteurs de risque d'évolution péjorative (âge avancé, cancer, maladie cardiovasculaire, hypertension, diabète, BPCO, obésité, traitement immunosuppresseur). Pour évaluer le statut clinique des patients, les auteurs ont calculé le score NEWS (National Early Warning Score) et ont classé les patients en 3 catégories selon leur score : faible (0-4), moyen (5-6) ou élevé (>7). De plus, les auteurs ont noté les besoins en oxygène, le transfert en soins intensifs, les décès et la durée d'hospitalisation. En outre, tous les patients ont bénéficié d'un CT-Scan thoracique pour diagnostiquer une éventuelle pneumonie.

Des frottis nasopharyngés ont été obtenus quotidiennement jusqu'à la décharge de l'hôpital, "avec quelques exceptions". Certains patients sortis de l'hôpital ont également été suivis par la suite, sans plus de précision. Les frottis ont été analysés par RT-PCR, avec le même seuil de 35 cycles. En outre, les auteurs ont tenté de mettre le SARS-CoV-2 en culture chez une sélection aléatoire de patients.

Les patients sans contre-indications ont bénéficié d'un traitement d'HCQ 200mg 3x/J durant 10 jours combiné à de l'AZ 500mg à J1 suivi par 250mg/J durant les 4 jours suivants. En plus de ce schéma, les patients avec une pneumonie et un NEWS > 5 ont également reçu de la Ceftriaxone. Un ECG a été réalisé avant l'administration du traitement et à J2. Les précautions standards ont été prises au niveau cardiologique pour éviter la survenue d'une torsade de pointes.

Les critères de sortie de l'hôpital ont varié au fur et à mesure de l'étude. Initialement, il s'agissait de 2 PCR négatives, puis d'une seule PCR à partir du 18 mars. Par la suite, sans qu'il ne soit spécifié un moment précis, même les patients avec un résultat positif ont pu quitter l'hôpital. Les auteurs mentionnent qu'un suivi clinique a été poursuivi "*lorsque cela était possible*".

3 outcomes primaires ont été étudiés : (1) le besoin en oxygène ou le transfert en soins intensifs après 3 jours de traitement ; (2) la contagiosité, déterminée par une PCR négative ; (3) la durée d'hospitalisation.

Au niveau statistique, les auteurs ont procédé à une régression linéaire pour étudier la variation du taux de positivité de la culture en considérant le modèle comme adéquatement ajusté lorsque le coefficient de détermination (R^2) était supérieur à 50%.

Résultats.

80 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 52 ans avec un ratio hommes/femmes de 1/1. 57,5% des patients avaient au moins une comorbidité. Seuls 15% des patients étaient fébriles et la majorité d'entre eux (92%) avaient un faible score NEWS. 53,8% des patients avaient une imagerie compatible avec une pneumonie.

La durée moyenne entre le début des symptômes et l'initiation du traitement était de 4,9 jours.

Au niveau clinique, 65 patients (81,1%) sont sortis de l'hôpital, 15% ont eu besoin d'oxygène, 3 patients (3,8%) ont dû aller aux soins intensifs et un 1 patient est décédé (1,25%). La durée moyenne d'hospitalisation était de 4,6 jours.

Au niveau virologique, 83% des patients étaient négatifs au J7 et 93% au J8. A J10, 2 patients étaient encore positifs. En ce qui concerne les cultures virales, 2 étaient positives à J5, 1 à J8 et 0 à J9. Aucun chiffre précis sur le nombre de cultures réalisées n'a été communiqué. La proportion des patients avec une PCR ou une culture négative décroissait significativement avec le temps (R^2 de 0,9 et 0,8 respectivement).

Conclusion des auteurs.

Les auteurs avancent que tous les patients ont connu une amélioration clinique à l'exception d'un patient âgé, arrivé avec une forme avancée de la maladie qui est décédé. Ils en concluent donc que cette étude confirme l'efficacité de l'association HCQ + AZ dans le traitement du COVID-19 et dans la réduction de la contagiosité. Ils encouragent les autres équipes à évaluer rapidement cette stratégie thérapeutique pour éviter la propagation de la maladie et pour traiter les patients avant que des complications respiratoires irréversibles ne surviennent.

Discussion

Considérations méthodologiques

Etude 1.

Au niveau méthodologique, de nombreuses choses sont à relever dans cette étude. Premièrement, **le design ne permet tout simplement pas de prouver une quelconque efficacité du traitement**, qu'il s'agisse de l'HCQ ou de la combinaison HCQ + AZ. Il existe deux raisons à cela : l'absence de randomisation et l'absence d'un réel groupe contrôle. En effet, cette absence de randomisation entre les deux groupes empêche de s'assurer que les deux partagent un même risque de base. Cela est d'autant plus important qu'à l'heure actuelle nous ne savons pas prédire précisément quels patients vont mal évoluer, même si un âge avancé et la présence de comorbidités sont des facteurs de risque^[9]. Sans randomisation, il est donc impossible de s'assurer que tous les facteurs pronostiques, à la fois ceux connus et inconnus, soient identiquement répartis entre les deux groupes. Or ce n'est que si les deux groupes présentent un même risque de base que l'effet d'un traitement peut être mis en évidence. De surcroît, on ne peut pas directement comparer les patients du groupe traitement avec ceux du groupe contrôle, ces derniers étant composé de patients ayant refusé le traitement ou présentant des contre-indications à celui-ci, ce qui en fait de mauvais contrôles par définition. De plus, ils étaient suivis dans d'autres centres, selon des modalités différentes. Au vu de cela, **l'étude ne peut être considérée comme un essai clinique à proprement parler mais consiste plutôt en une étude observationnelle constituée de deux groupes que l'on ne peut comparer qu'avec une extrême prudence**, par exemple en corrigeant l'analyse en fonction de covariables pronostiques définies a priori, ce qui n'a pas été fait^[10].

Deuxièmement, les auteurs avaient calculé que l'étude nécessitait 48 patients, 24 dans chaque groupe, pour obtenir la puissance statistique et le taux d'erreur de type I désirés. L'étude n'a finalement comporté que 36 patients, 20 dans le groupe traitement, 16 dans le groupe contrôle. La petitesse de l'échantillon limite donc la force des conclusions que l'on peut tirer de l'article.

Enfin, l'outcome primaire est problématique à plus d'un titre. Premièrement, celui-ci n'a pas de pertinence clinique. Un meilleur choix d'outcome virologique aurait été le temps nécessaire pour que la PCR soit négative afin de déterminer si ce temps est plus court chez les patients traités par rapport au groupe contrôle^[11]. Une autre possibilité aurait été de considérer cet outcome de manière quantitative en étudiant l'influence du traitement sur la charge virale plutôt que d'en faire une variable catégorielle (positif ou négatif). En comparaison, **choisir une durée arbitraire au bout de laquelle on regarde le pourcentage de patients positifs a peu d'intérêt au vu de l'importante fluctuation dans la positivité des tests**. En effet, la technique de RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2 peut donner des résultats successivement positifs puis négatifs chez un même patient^[12,13]. **Un résultat de PCR négatif non corrélé à des données cliniques est donc insuffisant pour exclure un COVID-19 comme cela a été fait ici^[12]**. Ce problème est d'autant plus notable que la durée du suivi est très courte. On notera à ce titre que dans le protocole de

recherche enregistré à l'avance, l'outcome primaire devait être le taux de clairance virologique mesuré à J1, J4, J7 et J14^[14]. L'outcome a donc été changé lors de l'étude et les auteurs ne fournissent aucune explication à cela. On peut raisonnablement se demander quels auraient été les résultats à J7 ou J14 et pourquoi ces résultats n'ont pas été communiqués par la suite, si cette étude devait être considérée comme une communication de résultats préliminaires. **Sans justification claire de la part des auteurs sur ce changement d'outcome en cours d'étude, il est légitime de s'interroger sur la possibilité d'une inconduite scientifique.**

Etude 2.

Malgré la description des auteurs, le caractère observationnel de l'étude est sujet à caution. En effet, l'administration d'un traitement encore non-approuvé dans cette indication ainsi que l'important suivi clinique et diagnostique des patients enrôlés la font s'apparenter à une étude interventionnelle sans contrôle. La différence est de taille au niveau éthique, notamment en ce qui concerne l'information donnée aux patients pour obtenir leur consentement.

La principale limitation de cette étude est l'absence de groupe contrôle, ce qui empêche purement et simplement de tirer la moindre conclusion sur l'impact du traitement dans l'évolution des patients pour les raisons explicitées plus haut.

Les outcomes choisis cette fois-ci sont néanmoins plus pertinents d'un point de vue clinique. Toutefois, la durée d'hospitalisation ne peut être valablement interprétée au vu des changements successifs dans les critères de décharge, sans qu'il n'y ait de précision sur la temporalité du dernier changement. Par ailleurs, la question du suivi des patients après l'hospitalisation n'est pas clairement élucidée par les auteurs qui se contentent de mentionner qu'il avait été assuré lorsque c'était possible.

Analyse des résultats

Etude 1.

Lorsque l'on se penche sur l'analyse des données, le premier problème à souligner est l'absence d'analyse en intention de traiter, c'est-à-dire une analyse qui considère tous les patients ayant reçu le traitement, y compris ceux ayant dû l'arrêter. **Les 6 patients perdus de vue représentent 14,2% de l'échantillon initial. Pire encore, ils sont uniquement présents dans le bras traitement, où ils représentent 23,1% du bras initial.** Cela induit un risque élevé de biais dans l'analyse des résultats. Pour évaluer l'effet de l'inclusion de ces patients perdus de vue, des chercheurs se sont attelés à une ré-analyse des données en utilisant des statistiques bayésiennes^[15]. L'intérêt de ces statistiques est d'évaluer la force de la preuve en comparant les probabilités d'efficacité du médicament avant et après l'essai clinique. Pour l'HCQ en monothérapie, il semblerait que l'inclusion de ces patients perdus de vue n'empêche pas l'effet de l'HCQ sur la clairance virale à J6 de demeurer statistiquement significatif. Toutefois, avec un facteur de Bayes de 4.35, le niveau de preuve est modéré. Les auteurs du papier insistent toutefois sur l'importance de la fiabilité des données pour arriver à ce résultat.

Concernant la fiabilité des données, justement, les patients des deux groupes n'ont pas été analysés de la même manière. A J6, 5 des 16 patients contrôle n'ont pas été testés soit près d'un tiers du groupe contrôle. Cela n'a pas empêché les auteurs de conclure que seuls 2 patients contrôle sur 16 étaient négatifs à J6. Dans le même temps, alors qu'un patient du groupe traitement n'avait pas été testé à J5 et J6, les auteurs l'ont considéré comme négatif. **Autrement dit, lorsque les tests n'étaient pas réalisés, les auteurs ont extrapolé les résultats en considérant que les patients traités étaient guéris et que les patients non traités ne l'étaient pas.** En recourant une nouvelle fois aux statistiques bayésiennes, on se rend compte de l'importance de cette décision : si l'on exclut de l'analyse les patients non testés, le facteur de Bayes descend à 2 pour démontrer l'efficacité de l'HCQ en monothérapie^[15]. Un tel résultat est considéré comme un niveau de preuve anecdotique et l'on s'y réfère parfois dans la littérature comme "*valant à peine une mention*"^[15]. Si les patients contrôles non testés étaient tous négatifs, le facteur de Bayes serait alors de 0.6, ce qui montrerait une preuve anecdotique en défaveur de l'efficacité de l'HCQ seule^[15]. **En d'autres termes, les suppositions faites par les auteurs sur les PCR non réalisées ont une influence majeure sur le niveau de preuve de leurs résultats au point que l'exclusion de l'analyse des patients non testés ne permet plus de conclure à l'efficacité de l'HCQ.**

De plus, l'impact clinique de cette analyse est douteux. D'une part, avec 77,8% de formes asymptomatiques ou légères de la maladie, l'étude ne nous renseigne pas sur l'utilité de l'HCQ sur des formes plus graves du COVID-19. **Plus gênant encore, aucun des outcomes cliniques n'a été finalement analysé alors qu'il figuraient à la fois dans le protocole de recherche et dans la méthodologie de l'étude.** L'histoire racontée dans ce papier aurait été radicalement différente si les auteurs avaient analysé la mortalité en fonction du groupe, ce qui était initialement prévu, sachant que le seul décès de l'étude était dans le groupe traitement. Il s'agit d'un deuxième changement d'outcome non justifié par les auteurs.

Enfin, les auteurs surestiment très largement l'efficacité de la bithérapie HCQ + AZ à partir de leurs données. En effet, trois statisticiens ont mis en évidence que les auteurs de l'étude semblaient avoir obtenu la valeur p en comparant le groupe HCQ+AZ au groupe contrôle^[10] alors qu'il aurait été plus pertinent de comparer cette bithérapie à la monothérapie HCQ pour évaluer le bénéfice apporté par l'ajout d'une deuxième molécule. Lorsqu'ils ont refait l'analyse en comparant directement la monothérapie HCQ à la bithérapie HCQ + AZ, la valeur p était largement plus élevée ($p=0,17$ selon Chi-Carré 1,92 à 1 degré de liberté ; $p = 0,11$ selon le test de Fisher). Cela signifie que le bénéfice obtenu par l'ajout d'AZ à l'HCQ n'est pas statistiquement significatif. Ce résultat est corroboré par la ré-analyse bayésienne mentionnée plus haut^[15] qui retrouve un facteur de Bayes de 2,8 pour la bithérapie HCQ+AZ par rapport à la monothérapie HCQ, soit un niveau de preuve anecdotique. **Pour résumer, l'effet spectaculaire décrit par les auteurs de l'étude n'est pas appuyé par leurs propres données lorsqu'on les analyse dans le détail.**

Etude 2.

Avec les statistiques employées et le design de l'étude, les auteurs de cette étude ont simplement démontré que les patients finissaient par guérir au fil du temps, ce qui était attendu, vu la composition de la population. En effet, il s'agissait de patients jeunes (âge médian de 52 ans) avec 92% de formes légères. Par ailleurs, 5% des patients étaient asymptomatiques et seuls 15% des patients avaient de la fièvre, ce qui est largement inférieur aux 43% de patients fébriles à l'admission^[16] et 88,5% de patients fébriles au décours de l'hospitalisation^[17] tels que décrits dans la littérature.

Concernant les deux outcomes interprétables, commençons par le besoin en oxygène ou le transfert en soins intensifs après 3 jours de traitement. 15% des patients ont eu besoin d'oxygène et 3,8% des patients ont dû aller aux soins intensifs. Sans une cohorte composée de patients aux caractéristiques similaires, il est impossible de tirer de réelles conclusions sur ces chiffres. Toutefois, les auteurs mentionnent que tous les patients à l'exception de celui qui est décédé ont connu une amélioration clinique. Cette affirmation pose la question de comment les auteurs définissent une amélioration clinique dans la mesure où 5% des patients étaient asymptomatiques à J0 et que 18,91% des patients étaient toujours hospitalisés à la fin de l'étude.

Cette prédominance de formes légères de la maladie a en outre un impact sur le deuxième outcome. En effet, la sévérité de la maladie est corrélée à la charge virale, les formes sévères ayant une charge virale 60 fois supérieure aux formes modérées^[18]. **De plus, les formes modérées présentaient une clairance virale précoce, 90% des patients modérément malades devenant indétectables dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes^[18].** Les auteurs de cette étude étaient conscients de cet état de fait puisqu'ils avaient cité l'article montrant cette clairance précoce dans leur discussion. Il est donc interpellant qu'ils concluent à une efficacité de leur traitement alors qu'elle ne fait que suivre l'histoire naturelle attendue pour ces formes cliniques.

Considérations éthiques

Avant de conclure, quelques mots semblent nécessaires sur l'éthique de recherche, à la fois concernant les études analysées ici mais également concernant la recherche en général en période d'urgence sanitaire.

Sur l'éthique de recherche des études en elles-mêmes.

Disons-le sans ambages, l'éthique de ces recherches soulève des interrogations légitimes. Dans la première étude, le problème principal est l'outcome switching qui survient à deux reprises, à la fois dans l'outcome primaire et dans les outcomes secondaires. Pour bien comprendre la portée de cela, nous nous contenterons de citer les propos d'Altman et al. à ce sujet : *“Nous insistons sur le fait que changer d'outcome n'est pas toujours une mauvaise chose. Il peut y avoir de nombreuses raisons valables de procéder de la sorte. C'est le changement d'outcome dissimulé, sans un rapport exhaustif et transparent de ces changements (ou une justification) qui*

est inacceptable. Ne pas déclarer de tels changements signifie que les changements opérés dans la publication de l'essai clinique sont malhonnêtes, trompeurs et potentiellement délétères pour les patients ; c'est contraire à la déclaration d'Helsinki^[19] (traduction personnelle). Aucune justification n'a été apportée aux changements d'outcomes opérés dans cette étude, malgré les commentaires publics de nombreux chercheurs à travers le monde soulignant ce point et demandant des clarifications aux auteurs.

Concernant la deuxième étude, l'étude a été approuvée par le comité éthique interne au centre et non par un comité d'éthique externe comme cela est normalement obligatoire pour toute recherche portant sur des êtres humains. Une fois encore, aucune justification n'a été apportée par les auteurs. Par ailleurs, le fait qu'il s'agisse dans les faits d'une étude interventionnelle et non observationnelle soulève la question du consentement libre et éclairé des patients, interrogation encore plus forte vu que l'étude ne fait aucune mention du recueil du consentement écrit des patients. **Les patients étaient-ils informés qu'ils participaient à une étude clinique et qu'on leur administrait un protocole n'ayant pas encore fait la preuve de son efficacité et de son innocuité ?**

Enfin, nous ne pouvons ignorer le fracas avec lequel les conclusions de cette étude ont été annoncées. La prudence devrait être de mise dans la communication de résultats cliniques, surtout vu les lacunes des études en question. Cette prudence est d'autant plus nécessaire en cas d'urgence sanitaire. Les conséquences néfastes de cette communication imprudente ne se sont pas fait attendre au niveau international, se manifestant notamment par une pénurie d'HCQ pour les patients en ayant besoin pour leurs problèmes rhumatologiques, avec une possibilité bien réelle de poussée nécessitant des hospitalisations chez les patients qui ne parviendront pas à s'en procurer^[19].

Sur l'éthique des essais cliniques en situation de pandémie.

En situation de crise, il existe une tension évidente entre l'urgence de la situation et la rigueur méthodologique. S'il est clair qu'obtenir des résultats parfaits six mois après la fin de la pandémie ne serait pas utile, on ne peut négliger le fait que sans un minimum de rigueur, il est impossible de déterminer quel traitement pourrait s'avérer efficace parmi la myriade de pistes qui existent à l'heure actuelle. L'OMS rappelle à ce titre que la recherche en situation d'urgence de santé publique doit avoir une validité scientifique et une valeur sociale ; procéder autrement pourrait exposer à des risques inutiles en plus d'être éthiquement inacceptable^[20]. Utiliser un traitement inefficace ou dangereux durant six mois nous ferait perdre six mois face à la pandémie et alourdirait encore son bilan humain. Cela étant dit, il est clair qu'une pandémie n'est pas le moment adéquat pour faire preuve d'orthodoxie méthodologique superflue et tel n'est pas l'objet de cette analyse.

Il faut donc trouver le bon compromis entre rigueur et urgence afin d'obtenir des résultats fiables dans un laps de temps le plus court possible. Dans les études analysées ici, le compromis n'a pas été trouvé puisque nous ne sommes pas plus avancés après les avoir lues qu'avant. **On pourrait en outre argüer que la plupart des erreurs de design, de méthodologie et d'analyse**

qui ont été relevées auraient pu être évités sans prendre significativement plus de temps.

La question de l'éthique des procédés de randomisation et du groupe contrôle pourrait être soulevée. Néanmoins, rappelons que les patients contrôle ne sont pas laissés sans traitement mais bénéficient des standards de soin actuels. Par ailleurs, sachant que l'objectif est précisément de déterminer s'il existe une valeur thérapeutique au traitement testé, on ne peut pas dire a priori qu'il existe une perte de chance pour les patients qui n'en bénéficieront pas lors de l'étude. D'autant plus qu'une grande partie des molécules testées ne feront pas la preuve de leur efficacité voire risquent d'aggraver la situation. Concernant les études analysées ici, ces arguments sont sans application vu l'excellent état clinique des patients de l'échantillon et l'histoire naturelle généralement favorable de la maladie. On ne peut raisonnablement pas dire qu'on aurait fait perdre des chances de survie à des patients asymptomatiques ou présentant une IVRS en ne leur administrant pas un traitement n'ayant pas fait la preuve clinique de son efficacité.

Il est possible de combiner l'urgence de la situation à une rigueur scientifique adaptée au contexte actuel. Mais agir en dépit de toute méthodologie nous désavantagera dans la lutte contre cette pandémie car, comme nous le rappelle Stephen Hawking, *"Le premier ennemi de la connaissance n'est pas l'ignorance, c'est l'illusion de la connaissance."*

Conclusion

Au vu des nombreux manquements développés dans cette analyse, les résultats des deux études ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'HCQ ou de la combinaison HCQ + AZ dans le traitement du COVID-19.

Pour la monothérapie d'HCQ, le faisceau d'étude in vitro mentionné dans le contexte laisse à penser que l'HCQ constitue une piste thérapeutique intéressante qui mérite d'être approfondie à travers des essais cliniques rigoureux qui, eux, permettront de conclure ou non à l'efficacité de la molécule dans cette indication. Mentionnons brièvement deux essais randomisés récemment publiés sur la monothérapie HCQ. Le premier, de qualité modeste et portant sur 30 patients n'a pas conclu à une plus grande efficacité de l'HCQ pour négativer la PCR à J7^[21]. Le deuxième semble plus encourageant^[22]. Portant sur davantage de patients (62), il met en évidence un effet modeste sur la disparition des symptômes (1 jour de toux et de fièvre en moins sous HCQ) et une amélioration radiologique statistiquement significative chez 80,6% des patients traités contre 54,8% des patients témoins à J6. Notons cependant que les auteurs de cette étude ont également changé leurs outcomes par rapport à leur protocole initial sans donner d'explication, ce qui appelle une fois de plus à la prudence.

Au moment de publier cet article, il est encore prématuré de tirer des conclusions sur l'efficacité et la sûreté de l'HCQ pour le traitement du COVID-19. De nombreuses études évaluant l'efficacité de l'HCQ sont en cours et nous ne pouvons qu'attendre leurs résultats avec impatience.

Concernant la bithérapie HCQ+AZ, la piste semble largement moins prometteuse, au vu de sa dangerosité potentielle en termes d'allongement du QT et du risque subséquent de mort subite par torsade de pointes^[23], de l'absence d'arguments pré-cliniques et du fait qu'une ré-analyse des résultats de l'étude 1 ne montre pas de bénéfice à l'ajout d'AZ. Nous la déconseillons donc vivement.

Enfin, nous souhaitons insister sur l'importance de l'éthique et de la rigueur en recherche, y compris voire davantage encore lorsque la situation est aussi critique qu'elle ne l'est aujourd'hui.

References

- 1 Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).
<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
(accessed 30 Mar 2020).
- 2 Sciensano. COVID-19 - Bulletin épidémiologique du 30 mars 2020. Bruxelles: : Institut Scientifique De Santé Publique 2020.
- 3 Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020;:dkaa114. doi:10.1093/jac/dkaa114
- 4 Mehta P, McAuley DF, Brown M, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;**395**:1033–4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- 5 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* Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
- 6 Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care* 2020;:S0883944120303907. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
- 7 Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research* 2020;**177**:104762. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104762
- 8 Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clinical Infectious Diseases* 2020;:ciaa321. doi:10.1093/cid/ciaa321
- 9 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* Published Online First: 24 February 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 10 Dahly D, Gates S, Morris T. Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial (Version 1.1). Zenodo 2020. doi:10.5281/zenodo.3725560
- 11 Jin X, Pang B, Zhang J, *et al.* Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID). *Engineering* 2020;:S2095809920300424. doi:10.1016/j.eng.2020.03.002
- 12 Lv D, Ying Q, Weng Y, *et al.* Dynamic change process of target genes by RT-PCR testing of SARS-Cov-2 during the course of a Coronavirus Disease 2019 patient. *Clinica Chimica Acta* 2020;**506**:172–5. doi:10.1016/j.cca.2020.03.032
- 13 Zou L, Ruan F, Huang M, *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;**382**:1177–9. doi:10.1056/NEJMc2001737
- 14 Fondation Méditerranée Infection (FMI) - IHU Méditerranée Infection. Treatment of Coronavirus SARS-Cov2 Respiratory Infections with Hydroxychloroquine (Clinical Trial Protocol - 2020-000890-25). 2020. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000890-25/FR> (accessed 29 Mar 2020).
- 15 Hulme OJ, Wagenmakers E-J, Madelung CF, *et al.* Reply to Gautret *et al.* 2020: A Bayesian reanalysis of

the effects of hydroxychloroquine and azithromycin on viral carriage in patients with COVID-19. 2020. <https://osf.io/7ax9w/>

- 16 Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;:NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 17 Li L, Huang T, Wang Y, *et al.* 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020;:jmv.25757. doi:10.1002/jmv.25757
- 18 Liu Y, Yan L-M, Wan L, *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases* Published Online First: March 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
- 19 Alfred H.J. Kim, Jeffrey A. Sparks, Jean W. Liew, *et al.* A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. Published Online First: 30 March 2020. doi:10.7326/M20-1223
- 20 WHO Working Group on Ethics & COVID-19. Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D. Geneva: : World Health Organization 2020.
- 21 Chen J, Danping L, Liu L, *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020;49. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
- 22 Chen Z, Hu J, Zhang Z, *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020;:2020.03.22.20040758. doi:10.1101/2020.03.22.20040758
- 23 Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149:139–52. doi:10.1177/1715163516641136