

Covid-19

**Etude rétrospective chez 88 sujets
avec 3 approches thérapeutiques différentes**
(traitement symptomatique / azithromycine / azithromycine + hydroxychloroquine)

Rapport d'expérience de médecins de terrain Recommandations diagnostiques et thérapeutiques à l'usage de leurs consœurs et confrères

Dr Violaine GUERIN

Dr Thierry LARDENOIS

Dr Pierre LEVY

Dr Nathalie REGENBERG de ANDREIS

Dr Emmanuel SARRAZIN

Dr Jean-Louis THOMAS

Dr Martine WONNER

ainsi que les médecins libéraux qui ont partagé leur expérience clinique

Les signataires le sont à titre personnel et n'engagent pas les institutions qu'ils/elles représentent

30/04/2020

France

Table des Matières

INTRODUCTION.....	3
I. COVID-19 : poser un diagnostic avec certitude.....	7
II. COVID-19, pathologie multiforme : réaliser une étude sémiologique fine pour préconiser une attitude thérapeutique cohérente.....	9
III. COVID-19 : traiter de façon pertinente.....	10
IV. Résultats de l'étude rétrospective en médecine libérale.....	19
V. En phase épidémique, quels éléments tirer de cette expérience ?	27
VI. Comment aborder le déconfinement ?.....	32
CONCLUSION.....	33

Bibliographie

Annexe : note d'information sur la pharmacovigilance

Présentation des auteurs du rapport

INTRODUCTION

Le collectif « Laissons les médecins prescrire » a été créé suite à la parution du décret n°2020-293 du 23 mars 2020 modifié par les décrets 2020-314 du 25 mars et 2020-337 du 26 mars 2020. Ces textes qui **limitent la liberté de prescription, pour les médecins libéraux**, de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) ont été émis par les autorités françaises sans autre justification scientifique dûment documentée que l'avis relatif aux recommandations thérapeutiques du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) rendu le 23 mars 2020.

Cette interdiction est intervenue après publication par le Professeur Didier Raoult (IHU Méditerranée, Marseille) d'une étude proposant un **traitement précoce** de l'infection COVID-19 par l'association hydroxychloroquine (HCQ)/azithromycine (AZM) (1).

L'avis du HCSP du 23 mars 2020 considère que les résultats de cette étude doivent être pris avec prudence notamment pour des raisons méthodologiques et demandent à être confirmés ou infirmés. Il encourage l'analyse des effets éventuels de l'hydroxychloroquine et d'autres molécules à effet anti-viral dans le cadre de l'essai européen Discovery, qui ne reprend pas, pour sa part, les conditions du protocole proposé par l'équipe du Pr Raoult.

La mise à l'écart et d'une façon si brutale d'une molécule préconisée par une équipe française de renommée mondiale suscitait dès lors les plus vives interrogations.

Pourquoi empêcher par une contrainte réglementaire forte, la prescription d'un traitement connu pour ses effets antiviraux et immuno-modulateurs et présenté par son promoteur comme étant de nature à :

- faire chuter rapidement la charge virale chez les patients infectés traités précocement,
- réduire ainsi leur contagiosité et contribuer à limiter la progression de l'épidémie,
- diminuer le risque d'évolution vers une forme grave de la maladie ?

Les décrets pris par le Premier ministre restreignaient au contraire l'usage de cette molécule aux formes évoluées oxygéo-requérantes voire à celles présentant une défaillance d'organe, justifiant alors une prise en charge en réanimation, alors que la plupart s'accorde pour dire que la deuxième phase de la maladie n'est plus virale mais réactionnelle inflammatoire.

Les médecins de terrain qui connaissent parfaitement cette molécule utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines polyarthrites rhumatoïdes, du lupus érythémateux disséminé ou dans la chimioprophylaxie du paludisme, ont commencé dans le cadre du Covid-19, à traiter certains de leurs patients voire à s'auto-traiter tant que le médicament était encore disponible.

Dans un contexte de fortes tensions polémiques, le collectif a souhaité mettre en place une évaluation compassionnelle (hors AMM¹), dont l'objectif était de pouvoir infirmer ou confirmer les résultats de cette première étude française qui laissait envisager une efficacité de l'association en usage précoce, ce qui est précisément le rôle des médecins généralistes, très attentifs au soin et à la prévention des complications pour éviter les passages en réanimation souvent délétères pour le patient et coûteux pour l'Assurance Maladie.

Les retours d'information du terrain semblaient intéressants, il était important voire **fondamental**, dans cette phase d'urgence sanitaire, de collecter les observations et de les analyser afin de pouvoir proposer une recommandation d'usage, tout en évaluant la tolérance des molécules testées dans un contexte de phase précoce de la maladie.

¹ AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Dès lors, en tant que professionnels, et hors de toute polémique, le collectif s'est proposé de travailler objectivement sur les problématiques suivantes :

- COVID-19 : quels éléments diagnostiques ?
- Comment comprendre les résultats des études sur l'hydroxychloroquine et sur l'azithromycine ?
- Quelle est la toxicité réelle de l'hydroxychloroquine ?
- Etat des lieux des expériences terrain déjà acquises
- En phase épidémique, quels éléments tirer de cette expérience ?
- Comment aborder le déconfinement ?

QUELLE EST LA TOXICITE REELLE DE L'HYDROXYCHLOROQUINE ?

Nous nous sommes penchés en priorité sur le sujet, tant cette préoccupation conditionnait le reste.

Rapidement après le début de la polémique sont apparus dans les médias puis dans des publications relayées par différentes instances, des alertes informant du caractère devenu brutalement toxique de l'hydroxychloroquine, médicaments pourtant largement utilisé depuis plusieurs décennies.

Il convient de rappeler que l'hydroxychloroquine, commercialisée sous le nom de PLAQUENIL[®], était en vente au prix de 4,26 euros, hors ordonnance, jusqu'au 15 janvier 2020.

Aucune alerte n'ayant été émise jusqu'en janvier 2020 sur ce produit, il paraissait important de vérifier les données de pharmacovigilance² de ce médicament pointé subitement du doigt comme un « poison » par les Agences Régionales de Santé.

30/03/2020 – 11h45 : le Docteur Martine Wonner, députée du Bas-Rhin, adresse une demande officielle à Monsieur Dominique Martin, directeur général de l'ANSM et à Madame Christelle Carbonnell, directrice générale adjointe pour obtenir les données de pharmacovigilance du PLAQUENIL[®].

01/04/2020 – 20h28 : le Docteur Martine Wonner relance en absence de réponse.

03/04/2020 – 09h35 : Monsieur Dominique Martin envoie une note générale sur l'hydroxychloroquine, sans données de pharmacovigilance, et précise que ses services n'ont pas le temps de travailler sur ce sujet en ce moment.

03/04/2020 – 12h30 : 2^e relance du Docteur Martine Wonner priant de fournir les données de pharmacovigilance, à savoir **le nombre de boîtes vendues, le nombre d'événements indésirables déclarés, le nombre d'EIG (événements indésirables graves) et l'imputabilité**.

09/04/2020 : les données de pharmacovigilance 2017, 2018, 2019 sont transmises au Docteur Wonner qui en fait réaliser une analyse par des médecins spécialistes de ce type de données.

La synthèse de cette analyse est présentée dans le tableau ci-dessous.

² Pour connaître ce qu'est la pharmacovigilance, se reporter à l'annexe 1.

HYDROXYCHLOROQUINE DONNÉES 2017-2019

EXPOSITION : 3 863 852 boîtes de 30 comprimés à 200 mg (Total : 115 915 560 comprimés)

Les données de pharmacovigilance comportent 312 cas rapportant spontanément au moins un effet indésirable. La grande majorité des effets indésirables rapportés sont des effets oculaires et cutanéomuqueux, ceux qui sont décrits habituellement lors des traitements au long cours de l'hydroxychloroquine.

Sur ces 312 effets indésirables, 21 (soit 6,7 %) sont des effets cardiovasculaires.

En 3 ans, 2 décès ont été rapportés, dont un cas dans le cadre d'une intoxication médicamenteuse volontaire chez un sujet prenant 6 psychotropes en plus de l'hydroxychloroquine.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES (n = 21)	INSUFFISANCE CARDIAQUE (n = 4)	INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE (cas n°57)	INSUFFISANCE CARDIAQUE FRACTION ÉJECTION VG DIMINUÉE (103)
		FRACTION ÉJECTION VG DIMINUÉE (67)	INSUFFISANCE CARDIAQUE (309)
	CARDIOMYOPATHIE (n = 8)	CARDIOMYOPATHIE (58, 59, 96, 144)	CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE ARYTHMIE VENTRICULAIRE (295)
		CARDIOMYOPATHIE DILATÉE (91, 224)	MYOCARDITE (65)
	TROUBLES DU RYTHME (n = 8)	BRADYCARDIE SINUSALE (271)	QRS prolongé (157)
		TACHYCARDIE HTA (188)	TACHYCARDIE PALPITATION (186)
		FRÉQUENCE CARDIAQUE AUGMENTÉE (196)	FIBRILLATION AURICULAIRE (98)
		BLOC AURICULOVENTRICULAIRE (70, 89)	
	(n = 1)	HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (200)	
	DÉCÈS (n = 2)	ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE 29 ans (66) Traitement associé : Inexium	ABUS DE DROGUE OU DE MÉDICAMENT ABUS D'OPIACÉS INTOXICATION MÉDICAMENTEUSE 67 ans (54) Traitements associés : Amytriptiline, Gabapentine, Mirtazapine, Morphine, Oxazepam, Zopiclone

IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE I2 = PLAUSIBLE I3 = VRAISEMBLABLE

I1 = Douteuse

Non évaluée pour le cas 54 (décès)

L'imputabilité intrinsèque (qui conjugue les critères sémiologiques et chronologiques) a été évaluée « I1 » (douteuse) pour tous les cas, excepté pour 5 cas : 2 cas évalués « I2 » (imputabilité plausible) et 3 « I3 » (imputabilité vraisemblable) ; un décès a été évalué « I1 », l'imputabilité de l'autre décès n'a pas été évaluée.

Courant mars 2020, l'ANSM³ publie une mise en garde à la suite de trois décès suspects sous HCQ en Nouvelle-Aquitaine, une des régions les moins exposées au COVID-19.

Plusieurs questions se posent donc :

- sur quels critères a-t-on imputé la responsabilité de l'hydroxychloroquine ? et en si peu de temps ?
- s'est-on assuré que ces personnes n'avaient pas une atteinte cardiaque liée au virus (myocardite, myopéricardite, péricardite ou des antécédents cardiaques) ?
- à quel stade de la maladie étaient les patients ?
- les contre-indications d'emploi de l'hydroxychloroquine ont-elles été respectées ?
- les patients souffraient-ils de comorbidité ?

La surprise est grande en médecine générale, chez les cardiologues, les dermatologues⁴ mais aussi les rhumatologues qui connaissent le mieux ce médicament.

« Il faut être factuel, simple. On a des données de tolérance depuis 30 ans, qui montrent que ce n'est pas un produit hautement toxique. Il faut le manier avec la prudence mais ce n'est pas hautement toxique. C'est un médicament utilisé en première ligne dans de nombreuses maladies inflammatoires. »

Pr Jean Sibilia, chef de service de rhumatologie, CHU de Strasbourg

Il convient d'ajouter que le protocole thérapeutique proposé avec le PLAQUENIL® dure 7 à 10 jours, contrairement au traitement chronique des pathologies rhumatologiques, administré pendant des mois et le plus souvent des années.

Les médecins traitants connaissent les précautions à suivre sur le plan cardiaque, ce d'autant plus que l'HCQ est associée à l'AZM :

- respect des contre-indications cardiologiques à l'inclusion et des troubles ioniques
- surveillance ECG avec arrêt de la prise si allongement du QT (trouble de la conduction)

Le collectif « Laissons les médecins prescrire » ne pouvant conduire l'étude compassionnelle souhaitée auprès de 1 000 médecins touchés par le COVID-19 et dont le protocole avait été transmis à la Direction Générale de la Santé, a recueilli des informations rétrospectives disponibles.

C'est la synthèse de ces données qui est communiquée dans le présent document et fait l'objet de conclusions que nous souhaitons partager avec l'ensemble des médecins.

Car il y bien toujours **URGENCE**

- à soigner !
 - 24 087 décès (à l'hôpital et en structures médico-sociales) annoncés par la Direction Générale de la Santé le 29/04/2020 au soir (sous déclaration), auxquels s'ajoutent les 9 000 décès à domicile (chiffre estimé par les médecins libéraux)
 - plus de 4 000 médecins enregistrés comme malades par le site de la CARMF (sous déclaration)
- à prévenir une 2^e vague de contamination lors du déconfinement prévu pour débuter progressivement en date du 11 mai

³ ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

⁴ Les dermatologues ont l'expérience du PLAQUENIL® chez les patients lupiques mais également dans le cadre des lucites estivales bénignes, en général à la dose de 400 mg/jour pendant 1 mois dans cette indication

I. COVID-19 : poser un diagnostic avec certitude

L'agent du COVID-19 est le SARS-CoV-2.

C'est une équipe chinoise qui l'a identifié et a publié sa séquence génomique en janvier 2020.

Ce virus a été classé par les taxonomistes dans la famille des *coronaviridae*, virus à ARN, dont la majorité des souches contaminent les animaux. La plupart du temps les infections qui touchent les êtres humains sont responsables d'épidémies hivernales résolutes en quelques semaines.

Depuis quelques années, des infections graves à Coronavirus ont émergé. Le SARS-CoV-2 est classé dans le même sous-genre que le SARS-COV qui a été responsable de l'épidémie de SRAS en 2002-2003.

A ce jour, le diagnostic virologique repose sur deux grandes classes de tests, qui, en France, ne sont toujours pas disponibles à large échelle, ce qui entrave le suivi de l'épidémie.

- *La détection du virus par PCR avec dosage semi-quantitatif (réponse + ou -) ou quantitatif (mesure de la charge virale)*
 - La technique par écouvillonnage naso-pharyngé a été la première accessible en médecine libérale mais en nombre très limité et à retardement.
 - Cet examen doit être bien réalisé ++, au niveau du cavum, et il convient de « racler » les cellules et non de recueillir de simples sécrétions sinon s'ensuivent de nombreux tests faux négatifs.

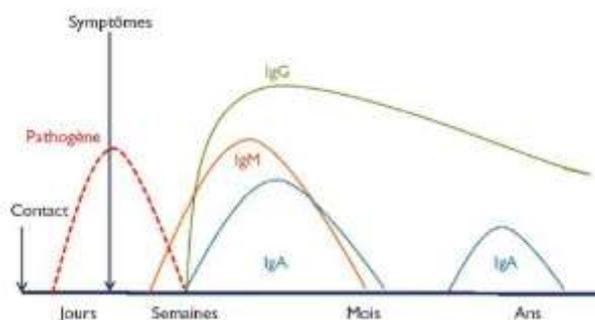
La plupart des médecins ont dû asseoir leur diagnostic sur l'examen clinique, lequel, réalisé finement, peut être considéré comme fiable ce d'autant plus que l'on a pu identifier la personne contaminante et que celle-ci a été testée positive en milieu hospitalier.

- *Tests sérologiques*

Ils commencent à peine à être disponibles en laboratoire de ville mais ne sont pas toujours validés par la Direction Générale de la Santé, même si certains de ces tests ont été validés dans d'autres pays, voire par certains services d'immuno-virologie de CHU, et sont largement utilisés.

On rappelle toute l'importance de disposer de tests à la fois en phase diagnostique précoce et en suivi de l'acquisition de l'immunité d'un patient infecté, sous forme a- ou pauci-symptomatique, et *a fortiori* symptomatique.

Notre système immunitaire nous défend, en particulier en fabriquant des immunoglobulines (Ig), communément appelées anticorps. Dans un premier temps, il synthétise des IgM puis des IgA et des IgG. Les **IgM** témoignent d'une **infection récente** et les **IgG** d'une **infection** plus ancienne, voire très **ancienne**. Si l'on a **des IgM négatives avec des IgG positives** on est bien **immunisé** et protégé et, en général, on n'est plus contagieux à ce stade.



« Suis-je infecté.e/immunisé.e ? » va être la question clé en période de déconfinement.

A la lumière des tests, on peut résumer ainsi :

Test nasopharyngé par personnel formé (technique PCR) + Sérologie

PCR*	IgM**	IgG**	Etat
-	-	-	Sujet non infecté ou en cours d'incubation
- ou +	+	-	Infection récente
- ou +	+	+	Infection récente
-	-	+	Immunité acquise ➡ déconfinement

Précisions utiles concernant la qualité des tests mis à disposition

- * Un test PCR négatif peut dans certains cas être un « faux négatif » (sensibilité ou mauvaise technique de recueil). Un test PCR positif signe une contagiosité.
- ** Un test sérologique présente des risques de faux négatifs (dépistage trop précoce) et de faux positifs (réaction avec d'autres espèces de coronavirus).

En matière de COVID-19, la recommandation de nombreux biologistes est de réaliser les tests sérologiques 3 semaines après la fin des symptômes. En effet, il semblerait que l'on assiste à une montée tardive des anticorps chez de nombreux patients, ce qui a fait écrire à certains qu'une immunité pourrait ne pas être acquise.

Les connaissances de l'infection sont à approfondir, mais cette précision est utile pour limiter au maximum ce type de faux négatifs.

II. COVID-19, pathologie multiforme : réaliser une étude sémiologique fine pour préconiser une attitude thérapeutique cohérente

Comprendre la physiopathologie d'une maladie, c'est se donner les moyens de soigner de façon éclairée.

Les taxonomistes ont classé le SARS-CoV-2 dans la même catégorie que l'agent du SRAS, il est déjà intéressant de regarder si des analogies cliniques existent.

Si l'on réalise une analyse sémiologique fine, c'est bien le cas, même si tout n'est pas comparable, et cette analyse sera à refaire une fois l'urgence sanitaire passée puisque le COVID-19 est surtout décrit dans la littérature sous ses formes graves (publications hospitalières) et que les médecins français qui sont souvent de bons cliniciens ont rapporté des événements jusqu'ici non enregistrés dans la littérature.

La maladie évolue en deux phases : une première phase d'infection virale assez caractéristique pour les personnes symptomatiques, et une seconde phase avec atteinte fréquente pulmonaire et systémique, pouvant conduire les patients en réanimation. Il convient de noter que les symptômes sont souvent labiles.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été évoquées pour expliquer cette 2^e phase qui ne font pas encore consensus. De nouvelles informations sont publiées tous les jours comme celles de l'équipe strasbourgeoise alertant sur des signes neurologiques (2).

Le travail du médecin de ville étant d'identifier précocement les malades afin de les soigner et de les isoler pour éviter la transmission de l'infection, un recueil sémiologique précis a été réalisé sur les dossiers analysés par nos soins et sont présentés au chapitre IV.

III. COVID-19 : traiter de façon pertinente

La préoccupation des médecins traitants n'est pas la phase du parcours de soin en réanimation des patients souffrant de COVID-19, celle-ci relève des centres hospitaliers publics ou privés.

La préoccupation des médecins de ville est de **traiter le plus précocement possible** les patients afin que ceux-ci n'aient justement pas à effectuer de séjour en réanimation.

Il est donc important de diminuer voire réduire à zéro la charge virale de toute urgence pour bloquer l'évolution de la maladie.

Les virologues testent régulièrement *in vitro* l'efficacité de différentes molécules de la pharmacopée sur les virus existants ou émergents. C'est ainsi que hydroxychloroquine et azithromycine ont été testées *in vitro* comme des centaines d'autres molécules.

- **Données *in vitro* à la base d'un rationnel physiopathologique**

Action anti-virale

Plusieurs études réalisées *in vitro* indiquent que la chloroquine exerce des effets antiviraux directs sur plusieurs virus, y compris les coronavirus, et notamment le SARS-CoV-2, agent responsable de la pandémie COVID-19 (3,4,5). Elle agit en inhibant l'entrée du virus dans les cellules par augmentation du pH endosomal requis pour la fusion du virus avec les cellules, mais aussi en inhibant la réplication (c'est-à-dire la multiplication intracellulaire du virus) en interférant avec la glycosylation des récepteurs cellulaires pour le virus. Il s'agit de données obtenues sur des cultures cellulaires en tube, mais les concentrations inhibitrices sont du même ordre que celles obtenues dans le plasma des patients traités pour paludisme ou polyarthrite rhumatoïde (5,6).

L'hydroxychloroquine (HCQ) possède également des effets antiviraux démontrés *in vitro* sur des cellules humaines mises en culture et infectées par plusieurs virus, y compris les coronavirus. Ces effets ont été confirmés récemment pour le SARS-CoV-2, sur des cellules de primate, les concentrations inhibitrices étant du même ordre que celles observées en thérapeutique (7,8).

Le choix de l'azithromycine (AZM) pour être associée à l'HCQ, n'est pas seulement dû à l'utilisation très large de cet antibiotique dans les infections pulmonaires, mais aussi parce qu'il possède aussi une activité antivirale *in vitro*. Elle a été démontrée sur des cellules bronchiques humaines en culture provenant de patients atteints de bronchite chronique ; sur ce modèle, AZM réduit la charge virale et augmente la sécrétion de l'interféron (facteur libéré par les cellules infectées pour inhiber la prolifération du virus dans les cellules voisines) (9).

L'équipe du professeur Raoult, qui a montré que l'association HCQ/AZM faisait rapidement disparaître la charge virale des patients infectés par le COVID-19, a également mis en évidence une action synergique de ces deux médicaments pour inhiber *in vitro* la prolifération du virus dans des cellules infectées en culture, à des concentrations identiques à celles observées chez les patients traités (1).

Action immunomodulatrice et anti-inflammatoire

Outre son activité antivirale, la chloroquine et son dérivé hydroxylé, l'hydroxychloroquine, possèdent une activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire, mise à profit dans le traitement des maladies auto-immunes. Le mode d'action est complexe, différent de celui des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs (10).

Dans le débat qui oppose les experts à propos de l'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, certains craignent que ces médicaments puissent inhiber la réponse immunitaire du patient et favoriser les complications pulmonaires. Les données d'une étude effectuée chez l'animal semblent éloigner cette crainte. En effet, chez des souris infectées par le virus de la grippe aviaire A H5N1, il a été montré que la chloroquine, donnée à titre thérapeutique, augmentait le taux de survie des animaux et que l'analyse histologique de leur poumon mettait en évidence une diminution de l'inflammation et de l'œdème (11). La même équipe a montré que la chloroquine augmentait *in vitro* la vitalité de cellules pulmonaires humaines mises en culture et infectées par le virus de la grippe aviaire A H5N1.

▪ **De l'*in vitro* vers l'*in vivo***

Les espoirs que font naître les tests *in vitro* sont souvent suivis d'échecs *in vivo*. La raison en est que les taux thérapeutiques efficaces *in vivo* sont souvent inatteignables à des doses tolérables par les patients, qui peuvent alors être victimes d'effets indésirables voire toxiques du médicament administré.

C'est par exemple l'inquiétude soulevée dans *SciencesetAvenir.fr* du 24/04/2020 par le Professeur Molimard, qui, se fondant sur la concentration minimale d'hydroxychloroquine (HCQ) efficace pour inhiber *in vitro* la croissance du COVID-19 sur des cultures cellulaires (au moins 1 micromolaire ou 1µM), a utilisé un modèle pharmacocinétique pour en déduire que l'HCQ devait être prise à des doses mortelles pour espérer une efficacité thérapeutique.

Néanmoins, plutôt que de faire un calcul théorique, il eût été plus simple de consulter les données publiées qui indiquent que les taux plasmatiques observés chez les patients traités pour lupus ou en prévention du paludisme atteignent, voire dépassent, le seuil de 1µM, comme le montre le tableau ci-dessous :

Référence	Sujets étudiés	Concentration plasmatique moyenne ou médiane (Min-Max)	
		Rapportée	Exprimée en µM
Lim HS. et al. (12)	6 volontaires sains après administration unique de 310 mg	1,22 nmol/ml	1,22
Jallouli M. et al. (13)	509 patients atteints de lupus traités par 400 mg/jour	917 ng/ml (208 – 3 316)	2,73 (0,62 – 9,90)
Yeon LJ. et al. (14)	189 patients atteints de lupus traités depuis au moins 3 mois	515 ng/ml (353 – 720)	1,54 (1,05 – 2,15)

Dans l'étude préliminaire publiée par l'équipe du Professeur Raoult, le taux plasmatique moyen a été trouvé à 0,46 µg/ml (soit **1,37 µM**) chez 20 patients traités par 600 mg d'HCQ par jour pendant 10 jours (1).

Une étude américaine, intégrant les données pharmacologiques, cliniques et virologiques obtenues chez 116 patients infectés par le COVID-19 et traités par HCQ, a conclu que les taux plasmatiques étaient comparables aux concentrations efficaces *in vitro* et que la dose thérapeutique devait être comprise entre 400 et 600 mg/jour (15). Enfin, la posologie de 600 mg/j a été confirmée par une étude chinoise utilisant un modèle pharmacologique à partir des données *in vitro* (16).

Le Professeur Molimard tempère ses conclusions alarmistes en affirmant que les modèles de calcul qu'il a utilisés « prédisent que la concentration de l'HCQ serait 700 fois plus forte dans les poumons que dans le plasma sanguin », ce qui ne l'empêche pas de conclure à l'inefficacité et au risque de survenue de troubles potentiellement mortels du traitement par HCQ. Ces conclusions bien entendu questionnent eu égard aux données antérieurement publiées dans un contexte moins passionnel.

- **Données *in vivo* accessibles**

Dans un premier temps, c'est la chloroquine, substitut synthétique de la quinine, vieux médicament commercialisé en France depuis 1949 pour faire le traitement et la prévention du paludisme, qui a été remise au premier plan par les médecins chinois qui ont écrit l'avoir utilisée avec une certaine efficacité chez les patients infectés par le COVID-19, même si leurs publications n'apportent pas de données précises et objectives.

L'hydroxychloroquine, son dérivé hydroxylé, indiquée pour traiter les maladies articulaires d'origine inflammatoire, a également été utilisée, seule, par de nombreux centres hospitaliers chinois.

Cette approche thérapeutique est percutante puisqu'elle permet d'agir au stade le plus précoce possible de l'infection, à savoir au niveau de la porte d'entrée intracellulaire du virus, alors les autres thérapeutiques proposées et testées interviennent à une étape postérieure de l'infestation virale.

L'objectif du Professeur Raoult, en ajoutant l'azithromycine, était avant tout d'après son intervention référencée ci-dessous (28/04/2020), d'effectuer la prévention des surinfections bactériennes, ce qui est parfaitement pertinent.

<https://www.youtube.com/watch?v=FcvDi6tjldk&feature=youtu.be>

Ce qui est clair, c'est qu'en associant deux molécules ayant une action antivirale performante *in vitro*, une **synergie d'action sans doute pu permettre d'obtenir une efficacité *in vivo***, qui plus est **avec des doses thérapeutiques courantes** pour les deux médicaments considérés.

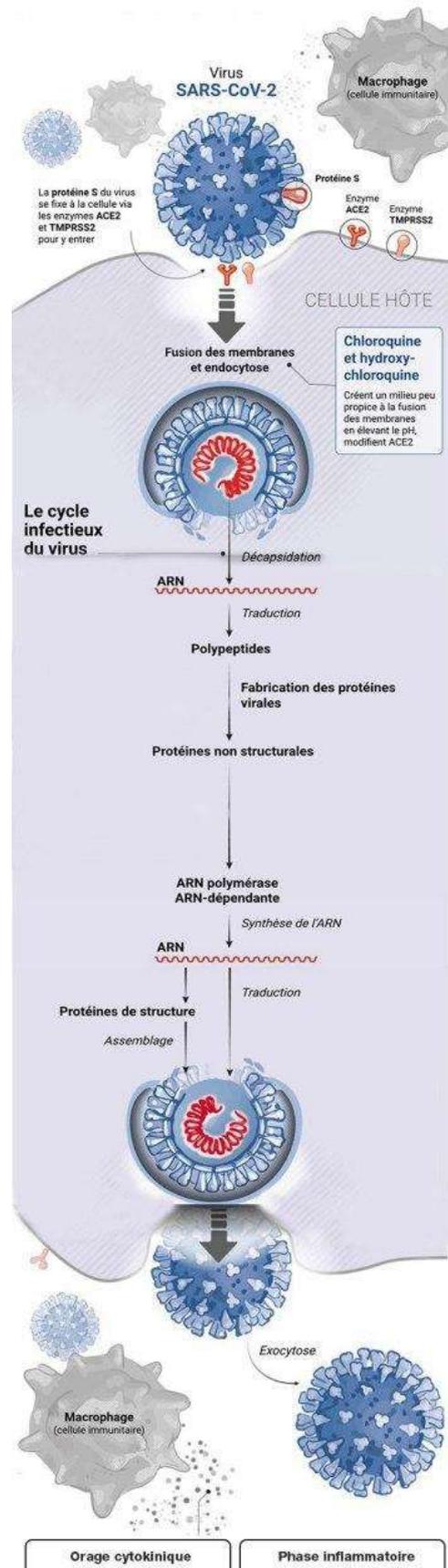


Photo : source Journal of the American Medical Association (JAMA) francisée par infographie Figaro

Première communication IHU Méditerranée : essai ouvert et non randomisé

Les résultats détaillés de cette étude (1) ont été publiés et il est donc possible de les analyser.

Vingt-six patients ont été inclus pour recevoir l'hydroxychloroquine (600 mg/j pendant 7 jours) associée chez six d'entre eux à l'azithromycine pendant 5 jours (500 mg le premier jour et 250 mg les 4 jours suivants).

Il est important de noter que les **doses utilisées d'HCQ et d'AZM sont celles préconisées dans le traitement des maladies rhumatologiques** précitées et sur une durée de temps très courte.

La négativation du test PCR détectant le virus sur un écouvillon pharyngé réalisé au 6^{ème} jour a été observée chez 70 % des patients, contre seulement chez 20 % des témoins ; cependant la comparaison est historique, la comparabilité des deux groupes n'étant pas assurée par la méthodologie. De plus, comme l'indique le tableau, sur les 16 témoins, 7 n'ont pas été testés au 5^{ème} jour et 5 au 6^{ème} jour, d'où une possible sous-estimation des tests négatifs à la fin de l'étude dans ce groupe.

Dans le groupe de 26 patients inclus pour être traités, 6 patients sont déclarés perdus de vue, alors qu'il s'agit d'arrêts prématurés, puisqu'on connaît leur devenir ; quatre d'entre eux sont sortis de l'étude pour aggravation de leur état (3 passages en soins intensifs et 1 décès) ; ils n'ont pas été pris en compte dans l'analyse et ceci a peut-être surestimé le pourcentage de négativation sous traitement. Il aurait fallu réaliser une analyse dite « en intention de traiter » prenant en compte tous les patients inclus pour être traités.

Nombre et pourcentage de tests négatifs sous traitement

Jour de traitement	J3	J4	J5	J6
Témoins non traités (N = 16)	1/16 = 6,3 % 10 patients sur 16 non testés	4/16 = 25,0 % 3 patients sur 16 non testés	3/16 = 18,8 % 7 patients sur 16 non testés	2/16 = 15,8 % 5 patients sur 16 non testés
Patients traités par H (N = 14)	5/14 = 35,7 % Tous patients testés	7/14 = 50,0 % 1 patient sur 14 non testé	7/14 = 50,0 % 1 patient sur 14 non testé*	8/14 = 57,1 % 1 patient sur 14 non testé*
Patients traités par H + A (N = 6)	5/6 = 83,3 % Tous patients testés	5/6 = 83,3 % Tous patients testés	6/6 = 100 % Tous patients testés	6/6 = 100 % Tous patients testés
Tous patients traités (N = 20)	10/20 = 50,0 % Tous patients testés	12/20 = 60,0 % 1 patient sur 14 non testé	13/20 = 65,0 % 1 patient sur 14 non testé*	14/20 = 70,0 % 1 patient sur 14 non testé*
Analyse en ITT** Tous patients traités (N = 26)	10/26 = 38,3 % 4 patients sur 16 non testés	12/26 = 46,2 % 1 patient sur 14 non testé	13/26 = 50,0 % 1 patient sur 14 non testé*	14/26 = 53,8 % 1 patient sur 14 non testé*

H : hydroxychloroquine – A : azithromycine

* patient négatif à J3 et J4, non testé à J5 et J6

** ITT = intention de traiter (prise en compte des 6 sorties prématurées ; 2 de ces patients ont été testés positifs à J3)

Une telle analyse ramène le pourcentage de négativation des tests de 70 % à 50 %. Ce pourcentage est plus élevé dans le sous-groupe traité par hydroxychloroquine et azithromycine, mais le nombre des patients est faible (n=6).

A ce stade, ces réflexions ne devaient pas nier l'intérêt potentiel du traitement par hydroxychloroquine et l'utilité de l'étude préliminaire du Professeur Raoult et de son équipe. Les résultats d'essais comparatifs et randomisés eussent été les bienvenus, à même dose et chez des patients à un stade précoce de la maladie.

Deuxième étude IHU Méditerranée

S'appuyant sur les résultats de l'étude clinique préliminaire ayant suggéré une supériorité de l'association hydroxychloroquine/azithromycine ainsi que de ceux d'une étude *in vitro* ayant démontré une action antivirale synergique des deux produits, l'équipe marseillaise a publié les résultats du traitement combiné administré à 80 patients (incluant les 6 patients traités par l'association dans l'étude préliminaire) (17).

Quatre des patients étaient des porteurs sains et les 76 autres étaient symptomatiques, 33 atteints d'une infection des voies respiratoires supérieures et les 43 autres d'une broncho-pneumopathie. Le diagnostic était confirmé par un test PCR positif sur prélèvement naso-pharyngé à l'inclusion ; le prélèvement a été répété quotidiennement durant le traitement, permettant de montrer la **négativation du portage viral dans 83 % des cas à J7 et à 93 % à J8**. La **mise en culture** des prélèvements s'est révélée **négative chez 97,5% des patients à J5** et à J8 un seul patient restait contagieux.

Sur le plan clinique, 65 patients ont quitté l'hôpital au bout de 4,6 jours en moyenne, les 15 autres ont eu recours à une oxygénothérapie ; 3 d'entre eux ont dû être admis en soins intensifs (temporairement pour 2 de ces patients) ; un seul patient, âgé de 86 ans est décédé.

Troisième étude IHU Méditerranée (18)

Du 3 mars au 9 avril 2020, 59 655 échantillons provenant de 38 617 patients ont été testés pour le diagnostic du COVID-19 par PCR. Sur les 3 165 patients positifs, 1 061 patients (non publiés précédemment) répondaient aux critères d'inclusion.

Cette cohorte a été traitée pendant au moins 3 jours par l'association HCQ/AZM avec suivi minimal de 9 jours.

La description de la population et son évolution sous traitement sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pour l'équipe soignante, un bon résultat clinique et une guérison virologique ont été obtenus chez 973 patients en 10 jours (**91,7%**). La présence du virus a été constatée chez 47% des patients (4,4%) en fin de traitement, elle était associée à une charge virale plus élevée au moment du diagnostic ($p < 0,01$) ; tous les patients ont été testés négatifs à J15.

Une évolution défavorable a été constatée chez 46 patients (4,3 %) : 10 ont été transférés dans des unités de soins intensifs, **5 patients** sont **décédés (0,47%)** (74-95 ans) et 31 ont été hospitalisés au moins 10 jours ou plus. Dans ce groupe, 25 patients sont désormais guéris et 16 étaient toujours hospitalisés, ce qui portait le **taux total de guérison à 98%** au moment de la publication des résultats sur le site de l'IHU.

Les mauvais résultats cliniques étaient significativement associés à un âge avancé (OR 1.11), à une gravité initiale plus élevée (OR 10.05) et à des concentrations sériques d'hydroxychloroquine basses. Ils ont également été notés chez des patients traités par bêta-bloquants ou par des inhibiteurs de l'angiotensine II ($p < 0,05$).

La mortalité a été significativement plus faible chez les patients qui avaient reçu 3 jours ou plus l'association HCQ/AZM que ceux ayant été traités par d'autres types de soins que ce soit à l'IHU ou dans les hôpitaux publics de Marseille ($p < 0,01$).

Aucune toxicité cardiaque n'a été observée.

La conclusion de l'équipe a été : **la combinaison HCQ/AZM, utilisée en phase précoce de la maladie est un traitement sûr et efficace pour le traitement du COVID-19, avec un taux de mortalité de 0,5%, chez les patients âgés**. Outre la prévention de l'aggravation de la maladie, le traitement élimine le virus et de ce fait la contagiosité, dans l'immense majorité des cas.

	Poor virological outcome ^a	Good outcome	Poor clinical outcome ^{a,b}	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Group size	47 (4.4%)	973 (91.7%)	46 (4.3%)	1061 (100%)
Age (years)				
Mean (SD)	47.9 (17.5)*	42.4 (14.7)	69.2 (14.0)***	43.6 (15.6)
Male	19 (40.4%)	450 (46.3%)	23 (50%)	492 (46.4)
Chronic condition(s) and treatment(s)				
Chronic conditions				
Cancer	0 (0.0%)	21 (2.2%)	7 (15.2%)***	28 (2.6%)
Diabetes	3 (6.4%)	66 (6.8%)	9 (19.6%)***	78 (7.4%)
Coronary artery disease	2 (4.3%)	36 (3.7%)	9 (19.6%)***	46 (4.3%)
Hypertension	8 (17%)	120 (12.3%)	23 (50.0%)***	149 (14%)
Chronic respiratory diseases	8 (17%)	96 (9.9%)	8 (17.4%)	111 (10.5%)
Obesity	1 (2.1%)	57 (5.9%)	4 (8.7%)	62 (5.8%)
Comedication(s)				
Biguanides (metformin)	1 (2.1%)	15 (1.5%)	4 (8.7%)**	20 (1.9%)
Selective beta blocking agents	6 (12.8%)**	22 (2.3%)	9 (19.6%)***	34 (3.2%)
Dihydropyridine derivatives	3 (6.4%)	23 (2.4%)	8 (17.4%)***	34 (3.2%)
Angiotensin II receptor blockers	6 (12.8%)**	22 (2.3%)	14 (30.4%)***	40 (3.8%)
HMG CoA reductase inhibitors	4 (8.5%)	28 (2.9%)	7 (15.2%)***	38 (3.6%)
Diuretics	2 (4.3%)	28(2.9%)	5 (10.9%)*	35(3.3%)
Time between onset of symptoms and first day of treatment start (days)^e				
Mean (SD)	4.3 (2.5)	6.5 (3.9)	5.9 (4.0)	6.4 (3.8)
Median [Min-Max]	4.0 [0.0-9.0]***	6.0 [0.0-27.0]	5.0 [0.0-16.0]***	6.0 [0.0-27.0]
Clinical classification (NEWS score)				
0 – 4 (low)	43 (91.5%)*	948 (97.4%)	19 (41.3%)***	1008 (95.0%)
5 – 6 (medium)	2 (4.3%)	14 (1.4%)	10 (21.7%)	25 (2.4%)
≥ 7 (high)	2 (4.3%)	11 (1.1%)	17 (37.0%)	28 (2.6%)
Low-dose pulmonary CT-scanner within 72 hours of admission^d				
Normal	11/37 (29.7%)	231/642 (36.0%)	4/39 (10.3%)***	245/714 (34.3%)
Limited	23/37 (62.2%)	277/642 (43.2%)	10/39 (25.6%)	307/714 (43.0%)
Medium	3/37 (8.1%)	123/642 (19.2%)	20/39 (51.3%)	146/714 (20.5%)
Severe	0/37 (0.0%)	11/642 (1.7%)	5/39 (12.8%)	16/714 (2.2%)
Viral load at inclusion (Ct - nasal)^e				
Mean (SD)	23.4 (5.1)	26.8 (4.9)	25.6 (4.8)	26.6 (5.0)
Median [Min-Max]	22.1 [14.8-34.0]***	27.3 [12.8-34.0]	25.8 [15.0-33.2]	27.0 [12.8-34.0]
Hydroxychloroquine levels at day 2 (µg/mL)^f				
Mean (SD)	0.25 (0.17)	0.26 (0.16)	0.20 (0.17)	0.25 (0.16)
Median [Min-Max]	0.19 [0.07-0.70]	0.22 [0.00-1.01]	0.15 [0.00-0.75]**	0.21 [0.00-1.01]
Number ≤ 0.1µg/mL	4/24 (16.7%)	15/206 (7.3%)	12/37 (32.4%)***	30/263 (11.4%)

Etudes en cours au niveau mondial

Une centaine d'essais dans le monde se penche actuellement sur l'action de l'hydroxychloroquine dans le COVID-19.

- De façon peu compréhensible, **la plupart sont réalisés à un stade tardif de la maladie, là où AUCUNE ACTION de l'HCQ n'est attendue**, eu égard à la physiopathologie de la maladie.

C'est par exemple le cas de l'étude européenne « DISCOVERY » qui devait inclure 3 200 patients dont 800 en France (160 testant l'hydroxychloroquine seule sans association avec l'azithromycine) chez des patients ayant une atteinte pulmonaire. Il semblerait que cette étude conduite, en ouvert, aurait déjà vu l'arrêt de deux bras testés dont le bras HCQ, pour inefficacité.

- Des études chez des personnes COVID+ au **stade précoce** de la maladie ont cours, mais avec **l'HCQ seule** et donc se privant de la synergie avec l'AZM [Chine, Corée, Thaïlande, USA, Canada].

C'est le cas de l'étude de Levantovsky et al. (19) réalisée en double aveugle versus placebo chez 62 patients pour évaluer l'efficacité de l'hydroxychloroquine seule, à une dose de 400 mg par jour pendant 5 jours. Fièvre et toux ont disparu en moyenne 1 jour plus tôt dans le groupe traité par HCQ **à un stade précoce de la maladie**. Aucun patient recevant l'HCQ ne s'est aggravé, alors que 4 des 31 patients du bras contrôle ont vu la maladie progresser.

- Très peu d'études ont été/sont conduites chez des personnes COVID+ **au stade précoce de la maladie avec l'association HCQ/AZM** : elles sont en cours aux USA, Brésil, Pakistan et dans plusieurs pays d'Afrique comme le Sénégal.

Il convient de préciser que l'étude COVIDOC menée à Montpellier, recrute des patients hospitalisés avec un tableau respiratoire, en faisant, à notre sens, une prescription encore trop tardive.

Les résultats de ces études commencent à émerger comme celle Barbosa et al. (20) au Brésil et qui nous intéresse particulièrement puisque réalisée en ambulatoire dans des conditions de terrain proches de celles que connaissent les médecins libéraux français actuellement, à savoir : carence de tests, carence de protection nécessitant de fréquentes consultations en télémedecine, mauvaises conditions de suivi clinique.

Cette étude, conduite chez 636 patients symptomatiques, à la méthodologie imparfaite en raison de toutes ces carences, montre que **l'association HCQ/AZM a permis une réduction drastique du nombre d'hospitalisations par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$)**.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline

	Total population (n=636)	Treatment group (n=412)	Control group (n=224)	p-value
Age (years) *	62.5 ($\pm 15,5$)	63.6 ($\pm 14,9$)	61 (± 16)	0.5
Female n, (%)	400 (63%)	262 (63.6%)	138 (61.6%)	0.49
Diabetes n, (%)	85 (13.4%)	64 (15.5%)	21(9.4%)	0.043
Hypertension n, (%)	168 (26.5%)	115 (27.9%)	53 (23.6%)	0.16
Obesity n, (%)	49 (7.7%)	30 (7.3%)	19 (8.5%)	0.2
Chronic Obstructive Pulmonary Disease n, (%)	24 (3.7%)	13 (3.2%)	11 (4.9%)	0.058
Asthma n, (%)	30 (4.7%)	21 (5.1%)	9 (4%)	0.99
Stroke n, (%)	10 (1.5%)	9 (2.2%)	1 (0.4%)	0.05
Smoker n, (%)	17 (2.7%)	12 (2.9%)	5 (2.2%)	0.35
Active Oncological Disease n, (%)	6 (0.9%)	5 (1.2%)	1 (0.4%)	0.37
Immunosuppression state n, (%)	6 (0.9%)	6 (1.5%)	0	0.04
Chronic Kidney Disease n, (%)	7 (1.1%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	0.35
Flu-like symptoms:				
Fever n, (%)	42 (6.6%)	32 (7.8%)	10 (4.5%)	<0.0001
Cough n, (%)	277 (43.6%)	219 (53.2%)	58 (25.9%)	<0.0001
Diarrhea n, (%)	58 (9.1%)	53 (12.9%)	5 (2.2%)	<0.0001
Anosmia n, (%)	61 (9.5%)	51 (12.4%)	10 (4.5%)	<0.0001
Coryza n, (%)	54 (8.5%)	40 (9.7%)	14 (6.3%)	<0.0001
Headache n, (%)	50 (7.8%)	43 (10.4%)	7 (3.1%)	<0.0001
Myalgia n, (%)	80 (12.5%)	60 (14.6%)	20 (8.9%)	<0.0001
Dyspnea n, (%)	123 (19.3%)	91 (22.1%)	32 (16%)	<0.0001

* values expressed as mean \pm SD

Plusieurs études ont été citées par les autorités de santé françaises pour soutenir

- une inefficacité de l'hydroxychloroquine

Outre le fait qu'**aucune n'a testé le protocole préconisé par le Professeur Raoult**, ces études ont favorisé la mise en échec de l'hydroxychloroquine : prescription en 2^e phase de maladie, dose non respectée, non association avec l'azithromycine, prescription chez des patients avec atteinte sévère nécessitant une hospitalisation et bien souvent une réanimation.

Dans la presse ou les réseaux sociaux on a même également assisté à des conclusions totalement aberrantes sur des méthodologies très discutables.

A titre d'exemple, la mise en avant de l'étude chinoise de Chen et al. (21) réalisée du 6 au 25 février.

Dans cette étude, trente patients ont été inclus dans un essai en 2 groupes de 15 patients, l'un traité par hydroxychloroquine 400 mg/j pendant 5 jours (HCQ) et l'autre sans HCQ (groupe annoncé comme témoin). L'étude de montre pas de différence entre les 2 groupes : 13 négativations du portage viral au 7^{ème} jour dans le groupe HCQ et 14 dans le groupe « témoin ».

MAIS "Tous les patients ont reçu une nébulisation d'interféron alpha, tandis que dans le groupe expérimental (HCQ) 12 patients (80%) ont reçu de l'Abidol® (umifénovir, antiviral) ; 10 patients (66,7%) du groupe témoin ont reçu de l'Abidol® et 2 (13,3%) un traitement par lopinavir/ritonavir" précisent les auteurs.

Comment peut-on accorder du crédit à une étude comparative qui teste les effets de l'HCQ et donne en même temps à tous les patients (y compris les témoins) un antiviral (interféron alpha) et chez 80 % d'entre eux un second antiviral. Ce n'est pas sérieux !

- voire une dangerosité, avec communication d'une avalanche d'événements indésirables graves par les différentes ARS⁵ du pays depuis courant mars.

Il convient de rappeler que, dans le cadre d'un usage compassionnel, l'hydroxychloroquine doit être utilisée correctement, sur prescription médicale, **et dans l'habituelle évaluation de la balance bénéfice/risque.**

L'hydroxychloroquine doit être prescrite dans le respect des contre-indications (grossesse, allaitement, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépato-cellulaire, cardiomyopathie, troubles de la conduction ou du rythme ventriculaire).

- Avant traitement, il est nécessaire de disposer d'un ECG 12 dérivations (l'espace QT doit être ≤ 440 ms) et de vérifier que la kaliémie est normale. Un examen ophtalmologique est inutile car le traitement est de courte durée.
- Il est essentiel de connaître les traitements pris par le patient pour éviter les interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses, notamment les médicaments connus pour allonger l'espace QT, les diurétiques hypokaliémiants, les psychotropes abaissant le seuil épileptogène.
- La dose quotidienne de 600 mg ne doit pas être dépassée ; elle sera abaissée à 400 mg en cas d'insuffisance légère rénale ou hépatique et, par précaution, chez les patients de plus de 70 ans.
- Lorsque l'azithromycine est co-prescrite, une surveillance cardiovasculaire s'impose avec mesure de la fréquence cardiaque au moins 2 fois par jour. La réalisation d'un ECG est souhaitable 48 heures après le début du traitement : elle s'impose à tout moment si le pouls diminue de 15 % par rapport à la valeur avant traitement (moyenne du pouls mesuré à 4 reprises).
- Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et les troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées). Ils disparaissent en général dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.
- S'agissant d'un traitement de courte durée, il est peu probable d'observer les effets secondaires oculaires, cutanéomuqueux, musculo-squelettiques ou neuropsychiatriques, parfois signalés lors du traitement au long court.

Toute auto-médication est à PROSCRIRE.

Enfin, il est important de ne pas prendre des signes de la maladie COVID-19 pour des effets secondaires.

⁵ ARS : Agence Régionale de Santé

- **Analyse rétrospective du collectif de médecins : les data *in vivo* accessibles**

« *Primum non nocere* » est bien conscient à l'esprit de la grande majorité des médecins ! C'est donc dans cet état d'esprit que les médecins libéraux avaient commencé à s'approprier le traitement préconisé par le Professeur Raoult.

L'objet de ce rapport est donc de partager l'expérience terrain acquise, même si elle est beaucoup plus limitée que ce qu'elle aurait pu être, en raison de la mise en indisponibilité du PLAQUENIL® par les autorités de santé.

Cette étude rétrospective est méthodologiquement très critiquable puisque les médecins libéraux se sont vus amputés 1/ de moyens de protection pour eux-mêmes et leurs patients, 2/ d'outils diagnostiques, 3/ d'outils thérapeutiques. Les résultats sont présentés au chapitre IV.

A ce stade, il nous paraît utile de préciser que les experts des essais cliniques parmi les médecins du collectif savent parfaitement ce qu'est une étude bien construite.

EXPLORER UNE HYPOTHESE DE TRAVAIL REPOSANT SUR UN RATIONNEL SCIENTIFIQUE
L'HYDROXYCHLOROQUINE (HCQ) ASSOCIEE A L'AZITHROMYCINE (AZM) EN PHASE PRECOCE DU COVID-19 DIMINUE LE RISQUE D'EVOLUTION FATALE
RATIONNEL : 1/ l'HCQ et l'AZM ont une action antivirale *in vitro* ; 2/ l'AZM a une action préventive sur les surinfections pulmonaires, 3/ HCQ et AZM peuvent agir en synergie

L'ETUDE "PARFAITE"	EN SITUATION DE CRISE
<p>UNE TAILLE D'ÉCHANTILLON DÉFINIE STATISTIQUEMENT La taille de la population analysée doit être dimensionnée statistiquement en fonction de l'effet attendu ; exemple : réduction de x% du nombre de décès par rapport à la population à laquelle le produit est évalué.</p>	<p>Renvoie à l'éthique et à la diminution de chance pour la population non traitée.</p>
<p>ÉTUDE VERSUS PLACEBO OU PRODUIT DE RÉFÉRENCE Quand il n'existe pas de produit de référence pour traiter une pathologie, le médicament à évaluer est testé contre placebo (sans principe actif) dont la présentation est identique au produit testé.</p>	<p>La fabrication des placebos est souvent irréalisable. Ex : absence de placebos étude Discovery.</p>
<p>ÉTUDE RANDOMISÉE EN DOUBLE AVEUGLE Randomisation = tirage au sort du traitement. Double aveugle = médecin et patient n'ont pas connaissance du produit administré.</p>	<p>Ex : étude Discovery non conduite en double aveugle en l'absence de placebos.</p>
<p>POPULATION REPRÉSENTATIVE DE L'HYPOTHESE DE TRAVAIL Utiliser une combinaison antivirale dès le début pour éviter la diffusion du virus dans les organes nobles et réduire la contagiosité chez des patients qu'on incite à rester chez eux (traitement ambulatoire <i>versus</i> traitement hospitalier).</p>	<p>La clinique prime sur le diagnostic en raison de la pénurie de tests PCR.</p>
<p>UNE ÉTUDE ÉTHIQUEMENT RECEVABLE Le rapport bénéfice/risque doit être acceptable. La pharmacovigilance du Plaquénil®, prescrit correctement, est connue et rassurante.</p>	<p>Absence de traitement actif du COVID-19, évaluation légitime</p>
<p>ANALYSE DE LA TOLÉRANCE La connaissance des effets indésirables d'un produit sur le marché depuis des dizaines d'années permet de respecter les contre-indications absolues et de fixer les modalités de la surveillance.</p>	<p>Analyse des dossiers à faire dans le cadre de l'hypothèse de travail.</p>
<p>COUT DE SANTÉ PUBLIQUE ACCEPTABLE</p>	<p>Moins de 15 euros/traitement</p>
<p>PUBLICATION DES RÉSULTATS Un process classique dure des mois voire une année. Avoir conscience que les revues ont perdu au fil des années leur indépendance et sont liées pour la majorité à l'industrie pharmaceutique.</p>	<p>Des « fast reviews » sont autorisées. Des rejets de manuscrits pas toujours légitimes.</p>

IV. Résultats de l'étude rétrospective conduite en médecine libérale

Cette étude rétrospective a été conduite dans le cadre d'une urgence sanitaire avec des contraintes et des carences qui la rendent forcément imparfaite. Nous soulignerons donc au fur et à mesure tout ce qui eut pu être évalué dans une situation idéale.

Aux critiques qui pourraient également survenir sur le fait que cette virose peut être asymptomatique et évoluer par elle-même de façon très favorable, il convient de rappeler que le rôle du médecin est de soigner des personnes symptomatiques, de leur apporter réconfort et de faire en sorte que l'impact d'une maladie donnée soit le plus limité possible, pour leur santé mais également pour leur vie quotidienne (capacité de travail, de vie familiale, sociale, ...).

IV.1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, qui a consisté à recueillir les données cliniques, thérapeutiques et évolutives de patients, parmi lesquels figurent essentiellement des soignants ou des membres de leur famille, atteints d'une infection par le COVID-19. Tous les patients étaient symptomatiques, suivis en ambulatoire durant les mois de mars et avril 2020, et avaient donné leur consentement pour que les données les concernant soient réunies. Quand c'était possible, le diagnostic était confirmé par un test PCR positif sur un prélèvement naso-pharyngé ; dans le cas contraire, le patient devait avoir une symptomatologie évocatrice et avoir été en contact avec des patients pour lesquels un diagnostic virologique d'infection à COVID-19 avait été porté.

Tous les sujets avaient été interrogés au préalable sur leurs antécédents, en particulier cardio-vasculaires, et sur les traitements en cours. Ils ont bénéficié d'un examen clinique, comportant la mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire.

Pour chaque patient, a été recueillie la présence des symptômes en rapport avec l'infection et notamment ceux de la liste suivante : fièvre, hypersudation, frissons, fatigue, céphalées, toux, obstruction nasale, douleur pharyngée, dyspnée, anosmie, agueusie, nausées, diarrhée, vomissements et vertiges. Quand c'était possible, les autres éléments disponibles pour le diagnostic ont été recueillis : température corporelle, saturation en oxygène, résultat du scanner pulmonaire quand il avait été réalisé.

Les patients ont été classés en 3 groupes selon le traitement administré :

- patients traités par l'association hydroxychloroquine (400 à 600 mg/j pendant une période pouvant aller jusqu'à dix jours) et azithromycine (500 mg le premier jour et 250 mg les 4 jours suivants) ;
- patients traités par azithromycine seule à la posologie indiquée ci-dessus ;
- patient recevant un autre traitement, le plus souvent paracétamol à la demande, associé ou non à d'autres traitements à visée symptomatique (groupe témoin).

Le choix des traitements a parfois été dicté par les éventuelles contre-indications existantes chez certains patients et surtout par la disponibilité des médicaments : l'hydroxychloroquine a été prescrite avant la parution du décret restreignant son utilisation aux hôpitaux, et dans deux cas l'azithromycine a été remplacée par un autre macrolide, la clarithromycine, en raison des ruptures d'approvisionnement.

Dans tous les cas, le médecin a pris la responsabilité de la prescription après avoir informé le patient des risques éventuels et obtenu son accord, quand le médecin n'était pas lui-même son propre patient.

Tous les sujets traités par hydroxychloroquine ont bénéficié d'un électrocardiogramme avant traitement et 48 heures après son début.

Dans les jours qui ont suivi le traitement, les patients ont à nouveau été interrogés sur la symptomatologie présente et sur les éventuels effets indésirables survenus sous traitement ; ils ont bénéficié à nouveau d'un examen clinique, et, dans la mesure du possible, d'un second écouvillonnage naso-pharyngé pour test PCR.

L'évolution clinique a fait l'objet d'une évaluation qualitative selon 3 items (amélioration, stabilité, aggravation) et quantitative, mesurée par le délai de résolution des symptômes, exprimé en jours.

Le suivi a été en moyenne d'un mois pour l'ensemble des patients, après la date des symptômes initiaux.

Finalement le médecin et le patient ont évalué globalement l'efficacité et la tolérance du traitement selon 4 items (excellente, bonne, moyenne, médiocre)

Analyse statistique

L'analyse a été réalisée en intention de traitement sur Statview 5.0. Les comparaisons entre groupes ont été effectuées par des tests non paramétriques (test de Kriskal-Wallis et test de Mann-Whitney avec correction de Bonferroni).

IV.2. Résultats

IV.2.1. Description de la population étudiée

Paramètre évalué	TOTAL (n=88)	Traitement symptomatique (n = 34)	AZM seule (n = 34)	HCQ + AZM (n=20)
Âge (ans)				
Moyenne (SD)	48,8 (18,0)	45,6 (16,7)	49,9 (21,2)	52,3 (13,8)
Min – Max	18 - 93	19 - 81	18 – 93	32 - 72
Sexe ratio				
Hommes (%)	46 (52,3)	20 (58,8)	14 (41,2)	12 (60,0)
IMC (kg/m2)				
Moyenne (SD)	25,3 (4,5)	25,0 (4,1)	25,5 (4,8)	25,4 (4,9)
Min – Max	17,8 – 40,6	18,8 – 36,0	19,2 – 38,2	17,8 – 40,6
Antécédents (%)				
Cardiovasculaires	15 (17,2)	6 (17,6)	4 (11,8)	5 (26,3)
•HTA	11 (12,8)	4 (11,8)	3 (9,1)	4 (21,1)
•Coronaropathie	2 (2,3)	1 (2,9)	1 (3,0)	0
•Trouble du rythme	1 (1,2)	1 (3,0)	0	0
PAS (mmHg)				
Moyenne (SD)	130,6 (15,7)	127,2 (11,3)	134,6 (19,4)	128,3 (12,7)
PAD (mmHg)				
Moyenne (SD)	81,1 (13,3)	78,9 (10,6)	81,2 (16,6)	83,7 (9,1)
Fréquence cardiaque (/min)				
Moyenne (SD)	83,4 (15,3)	78,3 (13,7)	90,8 (17,5)	78,2 (7,7)
Fréquence respiratoire (/mn)				
Moyenne (SD)	20,3 (12,1)	21,8 (10,7)	20,9 (16,0)	17,9 (4,0)

IV.2.2. Symptomatologie clinique initiale

	TOTAL (n=88)	Traitement symptomatique (n = 34)	AZM seule (n = 34)	HCQ + AZM (n=20)
• Fièvre	56 (65,1)	24 (70,6)	16 (48,5)	16 (84,2)
• Hypersudation	42 (48,8)	16 (47,1)	15 (45,5)	11 (57,9)
• Frissons	51 (59,3)	14 (41,2)	24 (72,7)	13 (68,4)
• Fatigue	70 (81,4)	24 (70,6)	28 (84,8)	18 (94,7)
• Myalgies	54 (62,8)	24 (70,6)	18 (54,5)	12 (63,2)
• Céphalées	59 (69,4)	22 (66,7)	24 (72,7)	13 (68,4)
• Toux	57 (65,5)	22 (66,7)	22 (66,7)	13 (65,0)
• Obstruction nasale	27 (31,8)	12 (35,3)	10 (32,3)	5 (25,0)
• Douleur pharyngée	27 (31,8)	8 (23,5)	15 (46,9)	4 (21,1)
• Dyspnée	35 (41,7)	8 (23,5)	15 (48,4)	12 (63,2)
• Anosmie	35 (40,7)	19 (55,9)	8 (25,0)	8 (40,0)
• Agueusie	29 (33,7)	16 (47,1)	8 (25,0)	5 (25,0)
• Nausées	21 (25,6)	5 (15,2)	9 (30,0)	7 (36,8)
• Diarrhée	29 (35,4)	11 (33,3)	10 (33,3)	8 (42,1)
• Vomissements	2 (2,4)	1 (3,0)	0	1 (5,2)
• Vertiges	12 (14,6)	8 (24,2)	2 (6,7)	2 (10,5)

Dans les « autres symptômes » qui était un champ libre, de nombreuses oppressions thoraciques et troubles cutanés ont été rapportés dans tous les groupes.

En phase d'évolution, d'autres signes ont pu apparaître chez certains patients, faisant tous partie de cette liste initiale à l'exception d'un patient du groupe sans traitement qui a déclaré une **quadranopsie**, un autre **une conjonctivite** et une patiente du groupe HCQ/AZM une **hémoptysie** en lien avec ses lésions pulmonaires.

IV.2.3. Examens pertinents pour le diagnostic

	TOTAL (n=88)	Traitement symptomatique (n = 34)	AZM seule (n = 34)	HCQ + AZM (n=20)
TEST PCR POSITIF (%)	51 (58)	20 (59)	17 (50)	14 (70)
SCANNER PULMONAIRE				
• Effectué (%)	20 (23)	5 (15)	7 (21)	8 (40)
• Lésions évocatrices (%)	16 (18)	4 (12)	7 (21)	5 (25)

Les patients n'ayant pu bénéficier de tests PCR ont été contaminés avec un contact testé COVID+ ou étaient des soignants ayant pris en charge des personnes COVID+.

Cinq personnes (alsaciennes) ont pu réaliser des sérologies ; elles sont toutes positives pour les IgM et les IgG par dosage semi-quantitatif : 3 dans le groupe traité symptomatiquement et 2 dans le groupe HCQ/AZM. Deux des patients ayant des sérologies positives du groupe témoin n'avaient pu faire de PCR initiale.

IV.2.4 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

Efficacité

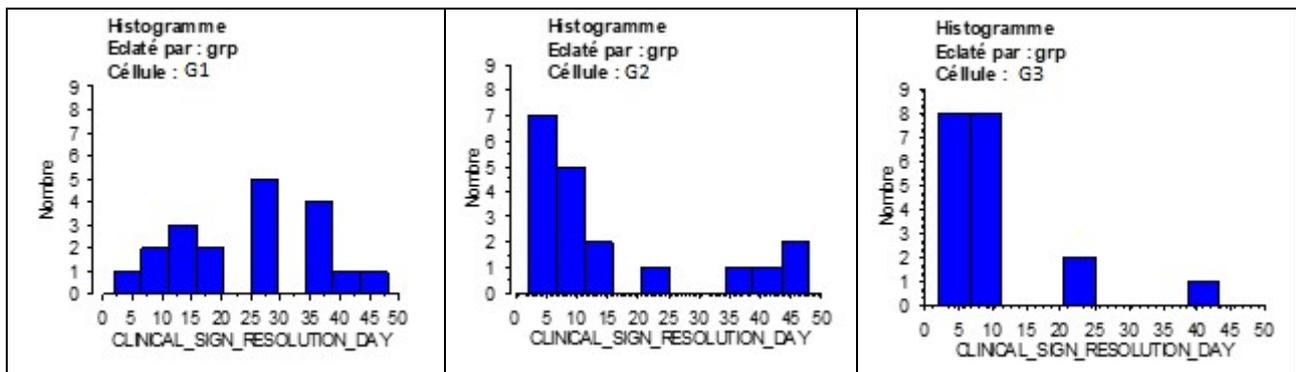
	TOTAL (n=88)	Traitement symptomatique (n = 34) Groupe 1	AZM seule (n = 34) Groupe 2	HCQ + AZM (n=20) Groupe 3
Délai de résolution des symptômes (jours) Moyenne (SD)	17,1 (13,6)	25,8 (11,1)	12,9 (13,4)	9,2 (9,3)
	Comparaison entre les 3 groupes : $p < 0,0001$ Comparaison entre groupes 1 et 2 : $p < 0,0001$ Comparaison entre groupes 1 et 3 : $p < 0,0001$ Comparaison entre groupes 2 et 3 : $p = 0,259$			
Évaluation globale de l'évolution clinique (%)				
• Amélioration	82 (93,2)	31 (91,2)	32 (94,2)	19 (95,0)
• Stabilité	1 (1,1)	1 (2,9)	0	0
• Aggravation	5 (5,7)	2 (5,9)	2 (5,9)	1 (5,0)
Évaluation globale de l'efficacité du traitement (%)				
• Excellente	37 (61,7)	2 (22,2)	21 (67,7)	14 (70,0)
• Bonne	17 (28,3)	5 (56,6)	7 (22,6)	5 (25,0)
• Moyenne	4 (6,7)	0	3 (9,7)	1 (5,0)
• Médiocre	2 (3,3)	2 (22,2)	0	0

Pour limiter les biais liés à la méthodologie de cette étude observationnelle rétrospective, **une analyse statistique cas-témoins a été secondairement effectuée sur le critère délai de résolution des symptômes**. Pour ce faire, un échantillon de 57 patients a été constitué, comprenant 19 patients (12 hommes et 7 femmes) de chacun des 3 groupes de traitement, appariés pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle.

Répartition des délais de résolution des symptômes chez les patients pris en compte dans l'analyse cas-témoins

Distribution en fréquence pour CLINICAL_SIGN_RESOLUTION_DAY
Eclaté par : grp

De(>=)	à(<)	Total Nombre	G1 Nombre	G2 Nombre	G3 Nombre
2,000	6,800	16	1	7	8
6,800	11,200	15	2	5	8
11,200	15,800	5	3	2	0
15,800	20,400	2	2	0	0
20,400	25,000	3	0	1	2
25,000	29,800	5	5	0	0
29,800	34,200	0	0	0	0
34,200	38,800	5	4	1	0
38,800	43,400	3	1	1	1
43,400	48,000	3	1	2	0
	Total	57	19	19	19



Les résultats de cette analyse confirment ceux obtenus sur l'ensemble des 88 patients, montrant une différence significative entre les 3 groupes ($p = 0,001$). L'analyse des groupes 2 à 2 donne également des résultats identiques : comparativement à celui des patients sous traitement symptomatique, le temps de résolution des symptômes est significativement plus court chez les patients traités par azithromycine donnée seule ($p = 0,0149$) ou en association avec l'hydroxychloroquine ($p = 0,0002$), mais il n'y a pas de différence significative entre le groupe azithromycine seule et le groupe azithromycine plus hydroxychloroquine ($p = 0,3321$).

Décès

Un homme du groupe témoin, âgé de 82 ans, en bon état général, avec un très léger surpoids ($IMC^6 = 26,12$) et sans comorbidité, est décédé après que son état clinique se soit brutalement aggravé à J29 du cours évolutif de la maladie. Il avait été vu par le SAMU en stade précoce, et avait reçu pour instruction de rester confiné à domicile « en l'absence de signes de gravité ».

Hospitalisations

Cinq hospitalisations ont été enregistrées : 3 dans le groupe PLQ/AZM et 2 dans le groupe témoin.

Groupe PLQ/AZM :

- Une patiente de 53 ans, sans antécédent médical majeur, avec un IMC élevé (40,57), a débuté le traitement à J6 de l'évolution de la maladie, avec du PLAQUENIL® seulement le premier jour, puis de la clarithromycine a été ajoutée au 2^e jour du traitement (et non de l'azithromycine en raison de la rupture d'approvisionnement). Elle a été hospitalisée au 5^e jour du traitement en service de pneumologie en raison d'une dyspnée et d'expectorations hémoptoïques. Le scanner thoracique montrait des lésions en verre dépoli, avec une atteinte chiffrée à 12%. Le PLAQUENIL® a été arrêté ; curieusement, elle n'a été placée sous oxygénothérapie que 48h après, et ce malgré une désaturation qui est apparue quelques heures après son entrée. Une antibiothérapie IV par céphalosporine de 3^e génération a été mise en place. Sa sortie a eu lieu au 5^e jour. La guérison totale est survenue au 24^e jour.
- Un patient de 70 ans, a été hospitalisé pendant 6 jours en réanimation où il a été intubé et ventilé. Le traitement PLQ/AZM a été instauré en hospitalisation à J12 de l'évolution de la maladie. La guérison a été obtenue en 40 jours.

⁶ IMC : indice de masse corporelle

- Le 3^e dossier concerne une patiente qui a demandé à être hospitalisée pour pouvoir bénéficier du traitement PLQ/AZM, disponible seulement en milieu hospitalier à cette date. Cette dame est la conjointe du patient décédé quelques jours avant et elle a dû insister auprès du service qui avait pris en charge son conjoint et n'était pas favorable au traitement par hydroxychloroquine, pour qu'on administre le médicament. L'hospitalisation ne relève donc ni d'un rationnel clinique, ni de complications, mais d'une obligation administrative. Son évolution clinique a été spectaculaire en 48 heures sous traitement, elle a été traitée 5 jours et est rentrée à son domicile à cette issue.

Groupe Témoin :

- Un médecin de 50 ans, sans aucun antécédent médical particulier, grand sportif, a vu son état se dégrader et nécessiter une hospitalisation de 10 jours. Travaillant en Alsace, région extrêmement touchée par l'épidémie, il a dû reprendre son exercice en cabinet avant la guérison totale.
- Le 2^e patient est le patient décédé, son séjour hospitalier a duré 48 heures (cf supra).

Tolérance

	TOTAL (n=88)	Traitement symptomatique (n = 34)	AZM seule (n = 34)	HCQ + AZM (n=20)
Évaluation globale de la tolérance du traitement (%)				
• Excellente	43 (72,9)	4 (50,0)	27 (87,1)	12 (60,0)
• Bonne	14 (23,7)	4 (50,0)	4 (12,9)	6 (30,0)
• Moyenne	2 (3,4)	0	0	2 (10,0)
• Médiocre	0	0	0	0

En plus du patient décédé (groupe témoin) et décrit ci-dessus, cinq patients ont rapporté au moins un effet secondaire : 1 dans le groupe des patients sous traitement symptomatique (2,9 %) et 4 sous traitement par l'association hydroxychloroquine-azithromycine (20 %).

Dans ce groupe, les effets secondaires les plus fréquents ont été des troubles digestifs et des céphalées, rapportées chez 3 des 4 patients. Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous, et ont été analysés selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Aucun événement indésirable cardiologique n'a été signalé dans les 3 groupes.

Description des effets secondaires rapportés par les patients

Groupe de Traitement	Effets secondaires rapportés	Intensité	Relation avec le traitement	Evolution
Paracétamol	Selles liquides	modérée	OUI	Rétablissement sans séquelles
Hydroxychloroquine + Azithromycine	1er patient			
	Troubles digestifs	Légère	NSP* (pourrait être un symptôme lié au COVID)	Rétablissement sans séquelles
	2e patient			
	Urticaire	Légère	NSP* (pourrait être un symptôme lié au COVID)	Rétablissement sans séquelles
	Céphalées	Légère	NSP* (pourrait être un symptôme lié au COVID)	Rétablissement sans séquelles
	3e patient			
	Troubles digestifs	modérée	OUI	Rétablissement sans séquelles
	Céphalées	modérée	NSP*	Effet indésirable toujours présent stable
4e patient				
Nausées	sévère	NON Les nausées ont débuté à la prise de TRAMADOL® et ont cessé à son arrêt	Rétablissement sans séquelles à l'arrêt du TRAMADOL®	
Céphalées	aggravation de céphalées existant dans le tableau clinique initial	NSP*	Rétablissement sans séquelles	

NSP* : le médecin en charge de l'évaluation ne se prononce pas

IV.3. Discussion

Sémiologie

Concernant la clinique, cette étude rétrospective nous a enseigné les points majeurs suivants :

- le questionnement « Dyspnée » doit être affiné dans les études futures car une dyspnée de repos est rarement présente alors qu'une **dyspnée d'effort**, même minime est fréquemment retrouvée, ce qui a fait recommander à l'un de nos confrères le test « 1 étage » = évaluation de l'apparition d'un essoufflement soit en montant un étage, soit en faisant, au cabinet, monter un patient à plusieurs reprises sur un support surélevé de type marche de step,
- des signes d'**oppression/pesanteur thoracique** et des **troubles cutanés** doivent être recherchés de façon systématique car souvent non signalés spontanément,
- la mesure de la **fréquence respiratoire** est indispensable, au même titre que le serait la **mesure de la SaO2** ; mais tous les médecins ne sont pas équipés d'oxymètre, ce qui nous semble être une recommandation importante pour l'avenir,

- l'évaluation des **répercussions psychologiques et psychiatriques** est également à réaliser, étant donné le tropisme neurologique du virus. Elles n'avaient pas été initialement questionnées par les médecins, mais des situations d'angoisse, de labilité émotionnelle, de troubles de la concentration voire de confusion ont été rapportées.

IV.4 Conclusion

On ne peut pas dire qu'il n'existe pas de traitement du COVID-19 pris à un stade précoce.

Cette étude souligne tout l'intérêt d'approfondir la connaissance de la maladie et d'affiner les indications thérapeutiques des deux protocoles étudiés : traitement par l'azithromycine seule et traitement par l'association hydroxychloroquine/azithromycine.

En effet, une étude conduite chez un très grand nombre de patients, en double aveugle, permettrait sans doute, vu le polymorphisme de la maladie, de dégager des indications précises et plus subtiles. Il serait par exemple intéressant d'évaluer l'efficacité de ces protocoles chez les patients à présentation dominante pulmonaire / neurologique / vasculaire / cutanée.

L'étude rétrospective du Collectif « Laissons les médecins prescrire » fera l'objet d'une publication en anglais dans les jours à venir.

V. En phase épidémique, quels éléments tirer de cette expérience ?

V.1. Recommandations cliniques

L'analyse sémiologique doit être fine, la recherche d'une **dyspnée d'effort** doit être systématique ainsi que le questionnement sur les atteintes cutanées, l'oppression thoracique, le retentissement psychologique et l'équilibre émotionnel (cf supra).

A notre sens, un **scanner thoracique** doit **obligatoirement** faire partie du diagnostic clinique. Ce scanner doit être réalisé immédiatement si des signes fonctionnels respiratoires initiaux existent, et, en leur absence, à J7/J8 en raison de la fréquence de lésions « en verre dépoli » caractéristiques des deux infections SARS-CoV (SRAS et COVID-19) chez des patients totalement asymptomatiques sur le plan respiratoire.

La recherche du virus doit être réalisée par **test PCR**, à un stade **précoce** de la maladie. Tant que la pandémie est en cours la réalisation d'une **sérologie** est nécessaire, dans un délai d'environ trois semaines après les derniers signes fonctionnels afin d'éviter les faux négatifs liés à la montée tardive des anticorps.

▪ Femmes enceintes

Des sages-femmes ont signalé des accouchements compliqués avec transfert en réanimation et nécessité d'intubation de patientes COVID+.

Une alerte a été adressée au Ministre de la santé afin que des recommandations soient établies pour les femmes enceintes, sans suite.

Sans vouloir engendrer de panique à un moment où les femmes sont en situation de fragilité, il convient à notre sens :

- 1/ **d'équiper les femmes enceintes de masques chirurgicaux dès le début de la grossesse** tant que la pandémie est en cours,
- 2/ de **dépister systématiquement en début de 9^e mois de grossesse** les femmes potentiellement infectées, qu'elles soient symptomatiques ou pas, par un test PCR,
- 3/ de réaliser une sérologie chez toutes les femmes enceintes dont l'histoire médicale pourrait évoquer une infection COVID+ récente,
- 4/ de **faire accoucher les femmes COVID+ non guéries en maternité de niveau 2 ou 3** pour anticiper la prise en charge d'un accouchement complexe et de discuter de l'opportunité d'une césarienne programmée, en particulier pour les patientes présentant des comorbidités.

▪ Enfants et jeunes majeurs

Contrairement à ce qui a été annoncé, les enfants ne sont pas épargnés par le COVID-19. Statistiquement, en France, la population des mineurs est inférieure en nombre à la population des majeurs et il faut donc bien avoir cette donnée en tête quand on parle des chiffres de contamination des moins de 18 ans.

Le jeune public est également moins exposé à des comorbidités et le fait que les enfants, pour ceux qui sont suivis par des pédiatres, reçoivent souvent une dose de vitamine D avant l'entrée dans l'hiver, sont assurément deux éléments importants à prendre en compte dans la présentation clinique de la maladie.

Il semblerait que la catégorie des jeunes majeurs et des mineurs soit particulièrement celle exposée aux atteintes dermatologiques (rashes de différente nature mais également lésions de type acrosyndrome) et aux anosmies et agueusies rapportées qui peuvent souvent être les seuls symptômes de la maladie, ce que les médecins du collectif ont également constaté dans de nombreux cas.



Les dermatologues ont également signalé des lésions qui sembleraient spécifiques du COVID-19, à type d'engelures.

Photo : source Société Française de Dermatologie



Il faut également suivre de près les alertes des médecins anglais, et plus récemment celles des médecins de l'hôpital Necker-Enfants-Malades (Paris) qui ont été lancées sur des cas de grands syndromes inflammatoires avec défaillance cardiaque, proches de ceux observés dans la maladie de Kawasaki chez de jeunes enfants.

Les médecins anglais qui avaient les premiers sonné l'alerte, avaient des doutes sur l'origine de ces syndromes, en période de pénurie de tests permettant d'affirmer une infection COVID-19, les cas de Necker semblent confirmer cette hypothèse, ainsi que ceux rapportés par des médecins belges.

Ces enfants en réanimation présentent, entre autres, des atteintes myocardiques et pulmonaires qu'il faudra sans doute remettre en perspective avec certaines lésions mal expliquées chez l'adulte dont le grand nombre de péricardites et myopéricardites, lorsque recherchées de façon systématique devant des oppressions thoraciques importantes.

Il est important que les médecins partagent leurs observations et les publient pour accélérer la compréhension de cette infection virale.

L'épidémie de SRAS a donné lieu à des publications *a posteriori* de sémiologies extra-pulmonaires, il va être fondamental de revoir tous ces dossiers, une fois l'urgence passée, pour comparer ces deux types d'infections générées par des virus à la même classification taxonomique.

V.2. Recommandations thérapeutiques

**On ne peut pas dire
qu'il n'existe pas de proposition thérapeutique pour le COVID-19**

Même si méthodologiquement elles sont imparfaites, les études de l'IHU Méditerranée (1,17,18), l'étude chinoise publiée par Levantovsky et al. (19), celle de Barbosa et al. (20), ainsi que la présente conduite par le collectif des médecins français vont toutes dans le même sens. Le traitement combinant hydroxychloroquine et azithromycine fait mieux que le seul traitement symptomatique en matière d'efficacité et sans créer de dommages graves lorsque la prescription est encadrée.

Il est terrible de constater qu'à ce jour, nous aurions pu avoir une réponse encore plus précise et mieux documentée si le collectif « Laissons les médecins prescrire » avait pu conduire l'étude programmée auprès de 1 000 médecins COVID+ qui se seraient auto-traités et auto-surveillés consciencieusement.

Mieux encore, il eut été possible d'évaluer en parallèle différentes propositions thérapeutiques émanant des médecins libéraux, en première ligne sur le front du COVID-19 et avec des problématiques totalement différentes de celles des services de réanimation.

A la lumière des résultats de l'étude que nous avons conduite, et dans l'attente des études que nous trouverions légitimes et intelligent de conduire en urgence, et que nous détaillerons ci-dessous, nos recommandations aux médecins généralistes et spécialistes de terrain pourraient être :

Patient symptomatique ayant bénéficié des recommandations cliniques énoncées en V.1.

Absence de contre-indication à HCQ et AZM + surveillance cardiologique possible

⇒ **prescription de l'association HCQ/AZM**

PLAQUENIL® 600 mg/jour pendant 10 jours + azithromycine (500 mg le premier jour et 250 mg les 4 jours suivants)

- ⇒ surveillance : kaliémie et ECG avant inclusion, évolution des signes cliniques, ECG 48h après la première prise de traitement
- ⇒ prise en charge : ambulatoire / HAD⁷ / hospitalisation publique ou privée pendant 48 heures si patient dont les comorbidités nécessitent une surveillance cardiologique rapprochée en début de traitement
- ⇒ si prise en charge ambulatoire, l'idéal serait la remise par le médecin d'un **kit patient** récupéré en fin de suivi : masque chirurgical, thermomètre, oxymètre, tableau pour auto-relevé par le patient des signes de pancarte à transmettre quotidiennement à son médecin (T°, pouls, fréquence respiratoire, oxymétrie, notice d'information numéros d'urgence)

Contre-indication à l'HCQ

⇒ **prescription de l'azithromycine :**

- en absence de signe/s fonctionnel/s ou radiologique/s pulmonaire/s : 500 mg le premier jour et 250 mg les 4 jours suivants
- en présence de signe/s fonctionnel/s ou radiologique/s pulmonaire/s : 500 mg le premier jour et 250 mg pendant 10 à 14 jours

- ⇒ surveillance : évolution des signes cliniques
- ⇒ prise en charge : ambulatoire avec remise d'un **kit patient** si possible

Contre-indication à l'AZM

⇒ **prescription de l'hydroxychloroquine**

PLAQUENIL® 600 mg/jour pendant 10 jours

- ⇒ surveillance : kaliémie et ECG avant inclusion, évolution des signes cliniques, ECG 48h après la première prise de traitement
- ⇒ prise en charge identique à celle préconisée pour l'association HCQ/AZM

Contre-indication à l'HCQ et à l'AZM et patientes enceintes

⇒ **traitement symptomatique**

- ⇒ surveillance : évolution des signes cliniques avec évaluation biquotidienne
- ⇒ prise en charge : ambulatoire avec **kit patient** si possible et instructions précises en cas d'aggravation

Il est important d'ajouter que des cas de micro-embols pulmonaires ayant été soulignés dans plusieurs publications, la réalisation d'un angioscanner peut avoir sa pertinence dans des situations cliniques inexpliquées par une tomodensitométrie normale ou subnormale. La prévention des thromboses est de ce fait indispensable chez les personnes à risque et/ou avec des signes d'atteinte pulmonaire.

⁷ HAD : Hospitalisation à domicile

Dans tous les cas il fait pertinence d'ajouter une **substitution en vitamine D** qui est importante au niveau de la défense immunitaire anti-virale et qui vient d'être rappelée, en particulier au sujet du COVID-19 par Grant et al. (22), si le patient n'est pas substitué régulièrement et n'a pas de contre-indication à cette prescription. Ce point est d'autant plus important que nous sommes en fin de période hivernale, où les stocks de vitamine D sont bas et que le confinement empêchant l'exposition UV a aggravé cette situation.

- *Personne contact asymptomatique*

Les personnes contact doivent être testées, suivre le même protocole de soins si positives ; toutes doivent être équipées de masques chirurgicaux pendant 15 jours et faire l'objet d'une surveillance clinique, voire d'une chimioprophylaxie si celle-ci est disponible (cf infra).

V.3. Etudes cliniques qu'il nous semble urgent de conduire

Etude à visée thérapeutique

N°1 : ETUDE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE HCQ/AZM versus AZM seule EN PHASE PRECOCE DE MALADIE COVID-19 QUELLE QUE SOIT LA SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE

Objectif : affiner les résultats d'efficacité et de tolérance, en fonction de l'état clinique initial des patients, de leur âge et de leurs facteurs de risque

Les critères majeurs d'évaluation devant être : la durée d'évolution des signes fonctionnels, la nécessité d'un transfert en réanimation, une évolution fatale, la survenue d'autres événements indésirables.

Etudes à visée de prévention de la maladie

N°2 : ETUDE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE HCQ versus PLACEBO EN CHIMIOPROPHYLAXIE⁸ CHEZ DES PATIENTS EN CONTACT UNIQUE AVEC UN PATIENT INFECTE

Deux bras PLAQUENIL[®] : dose de 400 mg pendant 10 jours / dose de 600 mg pendant 7 jours.

Les critères majeurs d'évaluation devant être : la survenue de la maladie et la tolérance du traitement.

N°3 : ETUDE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE HCQ versus PLACEBO EN CHIMIOPROPHYLAXIE CHEZ DES SUJETS EN CONTACT PERMANENT AVEC DES PATIENTS INFECTES (les soignants notamment)

PLAQUENIL[®] : dose de 200 mg/jour pendant la durée d'exposition.

Les critères majeurs d'évaluation devant être : la survenue de la maladie et la tolérance du traitement.

Pour mémoire, plusieurs études sont actuellement en cours dans cette optique, elles sont présentées dans le tableau page suivante.

Etudes de suivi épidémiologique et médico-économique

N°3 : ETUDE DE SUIVI DES SEQUELLES PULMONAIRES et autres, CHEZ LES PATIENTS NON TRAITES

N°4 : ETUDE COUT/EFFICACITE

⁸ La chimioprophylaxie a pour objectif la prévention de la déclaration d'une maladie infectieuse chez une personne exposée. Exemple : prise de NIVAQUINE[®] (chloroquine) en zone de paludisme.

Investigateur	Titre de l'étude	Méthodologie	Posologie de l'HCQ
Université d'Oxford (Angleterre) NCT04303507	Hydroxychloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting	Essai randomisé en double aveugle contre placebo	200 mg/j – 3 mois
Université du Minnesota (USA) NCT04328467	Essai préventif chez des sujets exposés	Essai pragmatique ouvert randomisé contre placebo	- 800 mg le 1 ^{er} j puis 400 mg/sem - 800 mg le 1 ^{er} j puis 400 mg 2 fois/sem - 12 semaines
Université du Minnesota (USA) et Université Mc Gill (Canada) NCT04308668	Essai préventif chez des sujets exposés	Essai pragmatique ouvert randomisé contre placebo	1400 mg pendant 1 jour puis 600 mg/j pendant 4 jours
Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne (France) NCT04328285	COVIDAXIS	Double aveugle contre placebo	400 mg/j les 2 premiers jours puis 200 mg/j – 2 mois
National Institute of Respiratory Diseases, (Mexique) NCT04318015	PHYDRA	Double aveugle contre placebo	200 mg/j – 60 j
Mehmet Mahir Ozmen, Université Istinye (Turquie) NCT04326725	Évaluation de la prophylaxie par hydroxychloroquine, vitamines et zinc	Étude rétrospective observationnelle cas/témoins (<i>méthodologie discutable</i>)	200 mg/j + Vitamines A, D et C + zinc (4 mois ?)
Hackensack Meridian Health (USA) NCT04345653	Chimioprophylaxie du personnel de santé à haut risque	En ouvert non comparatif	400 mg/j – 3 semaines
University Health Network (Canada)	Prophylaxie pré- exposition par l'hydroxychloroquine HEROS-1	Essai multicentrique randomisé contre placebo	?
Unité de Recherche Clinique AP-HP Paris (France)	Chimioprophylaxie du personnel hospitalier	Essai contre placebo	? – 40 jours

VI. Comment aborder le déconfinement ?

Prévenir : une dimension fondamentale dans une stratégie de déconfinement

L'Institut Pasteur estime le taux d'immunisation de la population française à 5,7%. Dans certains territoires particulièrement touchés, ce taux est évalué aux alentours de 12%.

Il va être important d'éviter cette « deuxième vague » épidémique au moment du déconfinement.

PROTÉGER – TESTER – ISOLER est la stratégie proposée par le Premier ministre dans son allocution du 28/04/2020.

- 1- **PROTÉGER** toute la population par le port de masques et les gestes barrière.
- 2- **TESTER** en masse et en premier lieu les personnes symptomatiques et leur entourage.
- 3- **ISOLER** les malades COVID + et les personnes ayant été en contact avec eux.

Il est clair que ces mesures doivent être appliquées, à condition de disposer des moyens pour le faire, moyens qui eussent dû être à disposition au premier jour de l'épidémie.

Mais **cela est INSUFFISANT !**

En effet, SANS traitement précoce, l'état de santé des patients malades reste susceptible de s'aggraver et de les conduire à l'hôpital ; **il est URGENT de CHANGER la stratégie thérapeutique** et il est du devoir et de la responsabilité médicale de permettre le même accès aux soins pour toutes et tous.

Un point est donc essentiel

4- TRAITER

La stratégie peut reposer sur trois axes

- **Traitement précoce des malades** selon les recommandations précisées au chapitre V.2. avec recueil des paramètres de suivi, à visée épidémiologique. Ceci passe par la remise à disposition en médecine de ville du PLAQUENIL® et par une gestion adaptée des stocks de cette molécule ainsi que de ceux d'azithromycine qui sont au plus bas à ce jour dans certaines régions.
- **Prévenir en favorisant le bon fonctionnement du système immunitaire**
Recharge des stocks de Vitamine D
- **Mise en place d'une chimioprophylaxie**, en s'appuyant dans un premier temps, sur les données des études rhumatologiques faisant état des contaminations moindres chez les patients lupiques et souffrant de polyarthrite rhumatoïde, en attendant les résultats des études préconisées (chapitre V.3.)

CONCLUSION

Le Plan de déconfinement progressif à compter du 11 mai a été présenté le 28 avril 2020 par le gouvernement. Nous souhaitons sa pleine réussite dans l'intérêt de toutes les concitoyennes et tous les concitoyens de ce pays.

Forts des enjeux humains individuels et collectifs, de l'impact économique et social de cette crise inédite, l'expérience de terrain objectivée et les résultats présentés dans ce rapport, autorisent les auteurs à quelques recommandations.

C'est dans ce cadre clairement défini que les soignants de première ligne pourront contribuer à la réussite de la sortie de crise, la prévention d'une seconde vague et le retour à la normalisation de l'accès aux soins pour tous, et notamment pour toutes celles et ceux qui y ont renoncé depuis plusieurs semaines.

Partant de l'annonce que les tests seront proposés et organisés sur les territoires de santé à destination des personnes symptomatiques et de l'entourage des personnes positives, et avant un déploiement des tests à plus grande échelle, trois scénarii pourraient être expérimentés.

Les médecins traitants seront mis à contribution pour pratiquer les tests virologiques PCR, la conduite à tenir proposée au moment de la mise en quarantaine de la personne et sous couvert de son accord est :

1- En l'état actuel de la réglementation, le patient est orienté vers un établissement de santé du territoire pour une hospitalisation de très courte durée permettant après un bilan sanguin, et un examen cardiovasculaire la mise en route immédiate d'un traitement (ce type de suivi a été proposé à l'ARS Alsace sous l'intitulé « Etude compassionnelle Alsace » par le collectif). Le patient peut rentrer à domicile avec un kit de surveillance afin d'assurer un suivi clinique qualitatif jusqu'à résolution des symptômes et contrôle de la virologie.

2- Si la réglementation quant à la libre prescription des médecins était amenée à changer dans cette phase de déconfinement ou si le patient refuse l'orientation en établissement de santé, le maintien en confinement à l'hôtel ou à domicile devra s'accompagner au minimum de la prescription d'un traitement antibiotique.

3- Dans les territoires où la circulation du virus sera considérée comme active, zone rouge sur la cartographie qui sera présentée, il convient de proposer une chimioprophylaxie par hydroxychloroquine à une grande partie de la population afin de la protéger.

Il sera bien entendu important, une fois l'épidémie terminée, d'analyser les complications et les séquelles des patients qui ont été hospitalisés en réanimation, en fonction des traitements reçus mais également d'être vigilant sur le dépistage et la prise en charge des syndromes de stress post traumatique engendrés par cette pandémie et sa gestion.

Enfin, il sera crucial de définir une stratégie de santé publique percutante pour prévenir une prochaine pandémie, qui ne risquera pas de survenir, afin que le corps médical soit armé pour y faire face, à l'hôpital comme en ville.

Bibliographie

1. Gautret 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; Mar 20:105949.
2. Helms J. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 Infection. *NEJM*, 2020; Apr 15 (Letter to the editor).
3. Savarino A. et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*, 2006; 6 (2): 67-9.
4. Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 2020; 30: 269-71.
5. Keyaerts E. et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 323 (1): 264-8.
6. Mackenzie A.H. Dose refinement in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am. J. Med*, 1983; 75 (1): 40-5.
7. Yao X. 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 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
8. Liu J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*, 2020; 6: 16.
9. Menzel M. et al. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep*. 2016 Jun 28; 6: 28698 ; doi : 10.1038/sreo28698.
10. Fox R.I. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum*, 1993; 23 (2 Suppl 1): 82-91.
11. Yan Y. et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian Influenza A HRN1 virus infection in a animal model. *Cell Res*, 2013; 23: 300-2.
12. Lim HS. et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against Malaria caused by *Plasmodium vivax*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009; 53: 1468-75.
13. Jallouli M. et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatol*, 2015; 67: 2176-84.
14. Yeon LJ. et al. Factors related to blood hydroxychloroquine concentration in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Res*, 2017; 69: 536-42.
15. Garcia-Cremades M. et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther*, 2020; doi : <https://doi.org/10.1002/cpt.1856>.
16. Yao X. 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, Mar 9;ciaa237. doi :10.1093/cid/ciaa237.
17. Gautret 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; Apr 11;101663.
18. Million M. et al. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/MS.pdf>

19. Levantovsky R. et al. Hydroxychloroquine: small effects in mild disease. Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA. Nature Reviews Immunology, <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0315-4>
20. Barbosa R. et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed by telemedicine. 2020 - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348474.
21. Chen J. 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 (1) : 0-0 DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
22. Grant WB. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. Nutrients, 2020; 12, 988 ; doi :10.3390/nu12040988.

NOTE D'INFORMATION SUR LA PHARMACOVIGILANCE

Pour chaque médicament mis sur le marché, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de fournir régulièrement aux Autorités de Santé **un rapport périodique de mise à jour de sécurité (PSUR)**.

Le PSUR est un document de pharmacovigilance destinés à fournir une évaluation du rapport bénéfice / risque en tenant compte des informations de sécurité nouvelles ou émergentes. Il est basé sur la notification spontanée des **effets indésirables** par les professionnels de santé, les patients, les associations agréées de patients et par les effets indésirables rapportés dans la littérature médicale.

Un **effet indésirable** est une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse). Parmi les effets indésirables, deux sortes doivent particulièrement être considérées :

- les effets indésirables graves : à savoir les effets mortels ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.
- les effets indésirables inattendus, dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament (c'est-à-dire ne figurent pas sur la résumé des caractéristiques du produit).

La déclaration d'un effet indésirable doit comporter au minimum

- une source identifiable (le notificateur de l'effet)
- un patient identifiable
- le nom du produit suspecté, la dose administrée et si possible et le numéro de lot
- la nature de l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution etc...)

Dans le PSUR, doivent aussi figurer toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament, ainsi que toute information sur le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament (de façon à calculer par exemple le nombre d'effets indésirables rapportés au nombre de jours de traitement).

Utilisant plusieurs critères (cliniques, chronologiques, bibliographiques...), on établit pour chaque effet indésirable son **imputabilité** c'est-à-dire la relation de cause à effet entre le médicament et l'effet indésirable (0 : paraissant exclue, 1 douteuse, 2 : plausible, 3 : vraisemblable, 4 : très vraisemblable). Mais la tendance actuelle est à l'abandon des méthodes d'imputabilité au profit de l'enregistrement systématique de toutes les notifications d'effets indésirables (notamment aux USA, mais aussi en Europe).

Pour l'hydroxychloroquine*, médicament commercialisé depuis les années 60, tout laboratoire la commercialisant (y compris les fabricants du générique) sont tenus de fournir à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) un PSUR tous les 5 ans.

Depuis novembre 2017, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus à la transmission électronique d'observations individuelles d'effets indésirables survenus en France ou dans l'Union Européenne sur la base européenne EudraVigilance dans les 15 jours pour les effets graves et dans les 90 jours pour les effets non graves.

*L'hydroxychloroquine est une molécule ancienne qui n'a pas été enregistrée au niveau de l'agence européenne du médicament (EMA) comme les molécules récentes.

LES AUTEURS DU RAPPORT

Nom	Compétences	Département
Dr Violaine GUERIN	Médecin endocrinologue et gynécologue médicale, immunologie Spécialiste des essais cliniques	75
Dr Thierry LARDENOIS	Médecin généraliste	57
Dr Pierre LEVY	Médecin spécialiste en neurophysiologie et en biostatistiques, INSERM	75
Dr Nathalie REGENSBERG de ANDREIS	Médecin généraliste, spécialiste de la douleur	75
Dr Emmanuel SARRAZIN	Médecin urgentiste	37
Dr Jean-Louis THOMAS	Médecin endocrinologue et rhumatologue + Pharmacien Spécialiste des essais cliniques	75
Dr Martine WONNER	Médecin psychiatre Spécialiste en santé mentale et santé publique	67
Avec la contribution de Médecins du Collectif "Laissons les médecins prescrire"	Médecins généralistes	14, 37, 67, 68 69, 75, 83, 91, 92, 93