



MIG-82

Maladies Infectieuses Gazette

Montauban le 30/04/2020

Chères consœurs, chers confrères,

C'est au cœur de la crise sanitaire liée à la pandémie de coronavirus SARS-Cov-2 que l'unité des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier de Montauban propose de diffuser une gazette d'information scientifique sur le thème des maladies infectieuses. La fréquence de diffusion n'est pas encore décidée. Les thèmes abordés ne sont pas encore connus et nous nous efforcerons de nous adapter aux circonstances et aux attentes de la communauté médicale du département du Tarn et Garonne.

Numéro 1 : Hydroxychloroquine et coronavirus SARS-Cov-2

Rédaction : Dr Julien CUZIAT

Relecture : Dr Guillaume BELLAUD et Dr Marc de LAVAISSIERE

Pour toute suggestion : infectiologie_gh82@ch-montauban.fr



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

I. INTRODUCTION

La chloroquine (nivaquine®) et l'hydroxychloroquine (HQ) (plaquenil®) sont deux antipaludiques. Vu la forte résistance du *Plasmodium falciparum* ils ne sont actuellement que très rarement indiqués en prophylaxie ou en curatif. L'HQ, de par son effet anti inflammatoire est fréquemment utilisé pour les formes modérées de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde.

II. LE RATIONNEL : activité in vitro contre de nombreux virus mais aucune infection virale humaine n'a été traitée avec succès par la chloroquine, à ce jour

L'activité antivirale in vitro de la chloroquine a été identifiée depuis la fin des années 1960 et la croissance de nombreux virus- y compris SARS-Cov1- peut être inhibée en culture cellulaire. Des preuves d'activité sur divers virus inoculés à la souris existent : coronavirus humain OC43, entérovirus EV-A71, virus Zika et virus de la grippe H5N1. Cependant, la chloroquine n'a pu empêcher l'infection par la grippe dans un essai clinique et n'a eu aucun effet sur les patients infectés par la dengue dans un autre essai. La chloroquine était également active in vitro mais pas in vivo sur Ebola chez la souris, les virus Nipah et de la grippe chez le furet.

La chloroquine a montré une activité antivirale prometteuse in vitro contre le virus du chikungunya mais elle favorisait sa réplication dans divers modèles animaux. Un essai clinique mené lors de l'épidémie de chikungunya en 2006 à l'île de la Réunion a montré que la chloroquine n'améliorait pas l'évolution de la maladie aiguë et que l'arthralgie chronique au 300ème jour était plus fréquente chez les patients traités que dans le groupe témoin.

Son utilisation dans le traitement des patients infectés par le VIH et le VHC a été jugée peu concluante.

La fièvre Q est causée par la bactérie *Coxiella burnetii*. Le traitement de référence des formes aiguës chez les patients présentant un antécédent de valvulopathie et des formes chroniques consiste en l'administration d'HQ 600mg/j qui permet une alcalinisation des lysosomes (lieu de vie et de multiplication de la bactérie) et ainsi une meilleure activité de la doxycycline administrée conjointement.

L'association doxycycline + HQ est également utilisée dans le traitement de la maladie de Whipple, causée par la bactérie *Tropheryma whipplei*.

III. LES ETUDES RECENTES

1) L'étude par laquelle « tout a commencé »

Résultats :

A J6 : pourcentage de PCR nasopharyngée négative chez les patients recevant HQ + azithromycine (AZ) (6/6) =100% vs HQ seule (8/14) =57.1% vs no HQ = 5/16 (12,5%).

Commentaires :

Très nombreux biais dont effectif très faible (n= 36), 6 patients traités ont été « perdus de vue » dont 3 transferts en réanimation, 1 décès, 1 arrêt de traitement pour nausée, 1 sorti d'hôpital à J3. Les



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

patients non traités sont issus de centres différents des patients traités. 6 patients ont eu leurs dernières PCR avant J6 : 5 PCR positives dans le groupe no HQ que les auteurs ont considéré comme toujours positives à J6 en l'absence de prélèvements et 1 négative dans le groupe HQ que les auteurs ont considéré comme toujours négative bien qu'il existe de possibles repositivations.

L'éditeur du journal est également co-auteur de l'article.

Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>

2) Une étude quasi identique avec résultats très différents :

Résultats :

Sur 11 patients traités par le même protocole que l'étude 1 : 1 décès, 8 ont une PCR nasopharyngée + à J5 à 6, 1 arrêt pour allongement du QT.

Commentaires :

Pas de groupe contrôle. Publiée sous forme de lettre à l'éditeur.

Molina JM, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>

3) Négativation de la PCR quasi systématique chez ces patients chinois ayant reçu un « cocktail inhibiteur »

Résultats :

A J7 : PCR – chez 13/15 patients groupe HQ + traitement standard, PCR – chez 14/15 patients traitement standard. Aucune différence dans les issues cliniques et radiologiques.

Commentaires :

Effectif très faible (n=30). Le « traitement standard » est constitué d'antiviraux, d'immunomodulateurs +ou- corticoïdes. Suivi des patients flou, article en chinois, abstract seul en anglais.

CHEN 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.

<http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

4) Nouvelle étude marseillaise

Résultats :

80 patients dont 53,8% avec pneumonie, 41,2 % d'infections des voies aériennes supérieures et 4 asymptomatiques. 15% étaient fébriles. 92% des patients avaient un NEWS score entre 0 et 4 (faible sévérité). Traitement par HQ 200mg 3x/j durant 10 jours + AZ 500mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5 : 79/80 sont vivants, 1 est en soins intensifs à J7, 93% ont une PCR nasopharyngée négative à J8.

Commentaires :

Pas de groupe contrôle.

Philippe Gautret, et al., Travel Medicine and Infectious Disease,
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>

5) Suite de l'étude 4

Résultats :

1.061 patients ont été traités par HQ + AZ. PCR – à J10 91.7% .8 décès (0,75 %) (74-95 ans) et 31 ont nécessité 10 jours d'hospitalisation ou plus. 5 sont encore hospitalisés au 18/4/2020.

95% de patients inclus peu sévères. 59% des patients sévères ont eu une issue clinique défavorable.

Commentaires :

Pas de groupe contrôle. 77% des cas de pneumonie non confirmés au scanner pulmonaire.

Résumé et tableau disponibles sur le site de l'IHU-Méditerranée, non publiée dans revue scientifique ni revue par des pairs.

Million M et al, Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France

<https://www.mediterranee-infection.com/early-treatment-of-1061-covid-19-patients-with-hydroxychloroquine-and-azithromycin-marseille-france/>

6) 62 patients hospitalisés à Wuhan, avec pneumonie et oxygénodépendance

Résultats :

Randomisation en 2 groupes sans différence significative d'âge et de sexe entre les 2 groupes :

Groupe contrôle : n= 31 traitement « standard » vs Groupe HQ (n=31) = traitement « standard » + HQ :

En faveur du groupe HQ : raccourcissement du temps pour apyrexie : 3.2 vs 2 jours et de la toux : 3.1j vs 2 jours. Amélioration du TDM thoracique 80.6% vs 54.8%. Aucune aggravation clinique vs 12.9%.

Commentaires :

Pré-print, peu de patients (62), nombreuses données non disponibles notamment traitements concomitants, comorbidités, état clinique initial, signification clinique des résultats, analyse des scanners non détaillée.



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

Zhaowei Chen et al, Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>

7) Une étude « quasi randomisée » avec des résultats cliniques contradictoires

Résultats :

Augmentation significative de l'oxygénoréquérence dans le groupe des 32 patients HQ (1 décès) vs 31 patients no HQ mais moins de décès groupe HQ (1), vs groupe no HQ (4)

Commentaires :

Oxygéno-dépendance initiale plus importante dans le bras HQ, et 2 centres différents (HQ vs no HQ)

Pre-print d'un article soumis au NEJM.

Barbosa J et al, Clinical outcomes of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: a quasi-randomized comparative study

<https://bibliovid.org/clinical-outcomes-of-hydroxychloroquine-in-hospitalized-patients-with-covid-19-a-302>

8) Une étude brésilienne sur 412 patients ambulatoires suivis en télémédecine

Diagnostic sur la clinique + ou - scanner thoracique.

Résultats :

412 patients ambulatoires traités par HQ + AZ vs 224 refus de traitements (groupe no HQ). Suivi par télémédecine : nécessité d'hospitalisations si début traitement < J7 : 1.17% ; début de traitement >J7 : 3.2% ; pas de traitement : 5.4%

2 décès dans groupe traitement (syndrome coronarien aigu et cancer)

Commentaires :

Hétérogénéité des TDM dans les 2 groupes : 61 % du groupe HQ + AZ ont eu scanner thoracique (dont 70% de scanner positifs), vs 24 % ont eu scanner dans groupe témoin (41% de positifs)

Pas de PCR.

Barbosa Rodrigo et al, Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine

Résumé de l'étude : <http://covexit.com/new-brazilian-study-shows-telemedicine-hydroxychloroquine-treatment-reduce-need-for-hospitalization/>



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

9) Chez les vétérans de l'armée US

Pré-publication observationnelle (non randomisée) sur 368 patients hospitalisés dans des établissements pour vétérans de l'armée américaine répartis en trois groupes : 97 HQ, 113 HQ + AZ et 158 no HQ.

Résultats :

Taux de décès du groupe HQ = 27,8%, groupe HQ + AZ = 22,1 % et no = HQ 11,4 %. Taux de recours à la ventilation de 13,3 % (HQ), 6,9 % (HQ+AZ) et 14,1 % (no HQ). Il y avait des différences à l'admission entre les groupes, notamment + de lymphopénie <800mm³ (marqueurs de sévérité) dans gp HQ+AZ>HQ>no HQ.

Commentaires :

L'ajustement en utilisant des scores de propension (pour diminuer ces co-variables) retrouve des résultats différents : + de décès dans le groupe HQ versus groupe no HQ (HR ajusté, 2,61; IC 95%, 1,10 à 6,17; P = 0,03) mais pas dans le groupe HQ + AZ (HR ajusté, 1,14; IC à 95%, 0,56 à 2,32; P = 0,72). Pas de différence significative du risque de ventilation dans le groupe HQ (HR ajusté, 1,43; IC à 95%, 0,53 à 3,79; P = 0,48) ou dans le groupe HQ + AZ (HR ajusté, 0,43; IC à 95%, 0,16 à 1,12; P = 0,09), par rapport au groupe sans HQ.

Donc plutôt + de décès dans groupe HQ (mais pas dans groupe HQ + AZ) et pas de différence de ventilation entre les 3 groupes. NB : 31,7% du groupe no HQ ont reçu de l'AZ.

Magnoli et al, Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2.full.pdf>

10) Dans 4 hôpitaux de la région parisienne : étude observationnelle rétrospective sur 182 patients avec besoin en O₂ ≥ 2 L/mn mais sans détresse respiratoire.

Résultats :

Le délai médian entre les premiers symptômes et l'hospitalisation est de 7 jours (5 – 10). 85 ont été traités par HQ avec début du traitement <48 h après l'admission. Parmi eux, 17 ont reçu HQ+ AZ. Ils sont comparés avec 97 patients non traités par HQ (ou pour 8 patients HQ initiée au-delà de 48 heures). Patients avec des caractéristiques initialement comparables. Analyse faite avec un score de propension construit sur 15 variables.

À J7 : décès dans le groupe HQ = 2,8% vs 4,6% dans le groupe non HQ

Apparition d'un SDRA pour 27,4% groupe HQ vs 24,1% dans le groupe non HQ. 8 arrêts de l'HQ (9,5%) en raison de la survenue d'anomalies à l'ECG (7 avec allongement du QT et 1 BAV1).

Les auteurs concluent à l'absence d'effet bénéfique d'HQ dans les pneumonies oxygénodépendantes.

Commentaires :

Préprint, pas de randomisation mais analyse par score de propension et de sensibilité, moins de comorbidités dans le groupe HQ. 8 patients du groupe contrôle ont en fait reçu de l'HQ après 48 h



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

d'hospitalisation. Dans le groupe HQ 20% ont reçu AZ et 76% amoxicilline/acide clavulanique, on ne connaît pas l'antibiothérapie reçue dans le groupe no HQ.

Mahevas M. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1> . 2020.

11) Une étude ouverte randomisée contrôlée multicentrique chinoise disponible sous forme de pré-print a inclus 150 patients dont 75 traités par HQ vs 75 patients no HQ.

Résultats :

Age moyen 46 ans, BMI moyen 23.5. 99% forme légère à modérée et 2 cas de forme sévère. Pas de différence de négativation virale à J4, 7, 10, 14 et 21, 28 j, ni d'amélioration clinique à J 28. Une baisse plus marquée de la CRP et une amélioration plus rapide de la lymphopénie sont mises en évidence sous HQ de manière non significative. 30% d'effets indésirables dans groupe HQ dont 2 graves vs 8.8% groupe no HQ.

Commentaires :

Pré-print, randomisation non centralisée, manque de puissance (analyse intermédiaire présentée à 150 patients sur 360 prévus), critère de jugement principal biologique (PCR), groupe no HQ comprenant des antiviraux sans précision, seuls 2 patients sévères à l'inclusion, délai long (16 jours) entre début des symptômes et randomisation.

Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1.full.pdf>

IV. LES RECOMMANDATIONS

En France :

Le 23 mars, le haut comité de la santé publique a publié en collaboration avec de nombreuses sociétés savantes francophones un avis sur les traitements anti SARS-CoV-2.

« Le HCSP recommande notamment :

1. Que tout praticien soit fortement incité à inclure tous les patients atteints de Covid-19 dans les essais cliniques.
2. Que tout prescripteur prenne en compte l'état très limité des connaissances actuelles et soit conscient de l'engagement de sa responsabilité lors de la prescription de médicaments dans des indications hors AMM, en dehors du cadre d'essais cliniques. Si une telle prescription est faite, qu'elle fasse l'objet d'une information claire, loyale et appropriée, que la décision soit prise collégalement, et que les patients soient inclus dans la cohorte French COVID-19 de façon à disposer le plus rapidement possible de données concernant la prise en charge.

Aucun traitement spécifique n'est recommandé pour les cas de Covid-19 pauci-symptomatiques ou présentant une infection respiratoire basse non compliquée, un suivi médical devant toutefois être mis



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

en œuvre dans ces situations car il n'existe actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie du Covid-19. Dès lors que l'infection nécessite un recours à l'oxygénothérapie (y compris à bas débit) l'hospitalisation est nécessaire. En présence de signes de gravité, un traitement peut être envisagé : association lopinavir/ritonavir, voire le Remdesivir dans les cas les plus sévères ou, à défaut de l'hydroxychloroquine »

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>

Aux USA :

L'American Society of Infectious Diseases, dans un article publié le 11 avril, recommande que l'HQ et la chloroquine, seules ou associées à l'AZ, ne soient utilisées que chez les patients hospitalisés uniquement dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

Le 22/04, un groupe d'experts américains sous l'égide des Instituts nationaux de santé a formellement déconseillé le traitement HQ + AZ, en raison des risques cardiaques. « Il n'existe pas suffisamment de données cliniques pour recommander ou déconseiller la chloroquine ou HQ », écrivent-ils.

Autorisation de la FDA d'utiliser en urgence la chloroquine et l'hydroxychloroquine pour certains patients hospitalisés lorsqu'un essai clinique n'est pas disponible ou réalisable. (28 mars, <https://www.fda.gov/media/136534/download>)

Au Brésil :

Le conseil fédéral de médecine a estimé dans un rapport publié le 23/04/2020 qu'il n'existe aucune preuve solide que ces médicaments ont un effet confirmé sur la prévention et le traitement du COVID-19. Toutefois, compte tenu de l'exceptionnalité de la situation et pendant la période déclarée de la pandémie du COVID-19, il estime qu'il est possible de prescrire la chloroquine ou l'HQ dans trois situations spécifiques :

1-patients présentant des symptômes bénins, au début de l'histoire clinique, dans laquelle d'autres virus (tels que la grippe, H1N1, dengue) ont été exclus et si il y a un diagnostic confirmé de COVID 19

2- patients présentant des symptômes importants, mais toujours sans avoir besoin de soins intensifs, avec ou sans recommandation pour l'hospitalisation

3- patients gravement malades recevant des soins intensifs, y compris la ventilation mécanique. Cependant, souligne l'avis, il est « difficile d'imaginer que chez les patients présentant des lésions pulmonaires graves établies et, dans la plupart des fois, avec la réponse inflammatoire systémique et d'autres insuffisances organiques, l'HQ ou la chloroquine peut avoir un effet cliniquement important.

Le professionnel est tenu d'expliquer au patient qu'il n'y a, jusqu'à présent, aucun travail scientifique, avec des essais cliniques adéquats, effectués par des chercheurs reconnus et publiés dans des revues scientifiques de haut niveau qui prouve tout avantage de l'utilisation de médicaments pour le traitement du COVID-19. Il devrait également expliquer les effets secondaires possibles, en obtenant le consentement libre et éclairé du patient ou des membres de la famille, le cas échéant.

http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=28672:2020-04-23-13-08-36&catid=3



MIG-82



Maladies Infectieuses Gazette

V. CONCLUSION

A ce jour, au vu des données contradictoires et de faible qualité, il n'y a pas lieu de prescrire de chloroquine ou d'hydroxychloroquine, en association ou non avec de l'azithromycine, pour les patients suspects ou atteints de CoVid-19, en dehors des conditions d'un essai thérapeutique.

A ce jour, 35 essais thérapeutiques ont été autorisés par l'ANSM et 38 sont en cours d'instruction. Parmi les 19 essais soumis portant sur l'hydroxychloroquine et la chloroquine, 13 ont déjà été autorisés.