

1 **Traitement précoce par hydroxychloroquine et azithromycine : une « vraie vie »**

2 **Étude de cohorte rétrospective monocentrique de 30 423 patients COVID-19**

3 Matthieu MILLION^{1,2,3*}, Sébastien CORTAREDONA^{2,3,4*}, Léa DELORME^{1,3}, Philippe

4 COLSON^{1,2,3}, Anthony LEVASSEUR^{1,2,3}, Hervé TISSOT-DUPONT^{1,2,3}, Karim

5 BENDAMARDJI^{1,3}, Salima LAHOUEL^{1,3}, Bernard LA SCOLA^{1,2,3}, Laurence CAMOIN-

6 JAU^{1,2,5}, Florence FENOLAR^{2,3,4}, Philippe GAUTRET^{2,3,4}, Philippe PAROLA^{2,3,4}, Jean-

7 Christophe LAGIER^{1,2,3}, Stéphanie GENTILE^{6,7}, Philippe BROUQUI^{1,2,3}, Didier

8 **RAOULT^{1,2,3}**

9 * Co-premiers auteurs

dix **Auteur correspondant:** Didier RAOULT, Didier.raoult@gmail.com

11 **Autre auteur correspondant :** Matthieu MILLION, matthieumillion@gmail.com

12 IHU-Méditerranée Infection, MEPHI, Aix Marseille Université, 19-21 Boulevard Jean

13 Moulin, 13005 Marseille ; Téléphone : (33) 4 13 73 24 01 ; Télécopie : (33) 4 13 73 24 02

14 **Affiliations**

15 1. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection, Marseille, France.

16 2. Aix-Marseille Université, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UMR

17 Microbes Evolution Phylogeny and Infections (MEPHI), Marseille, France.

18 3. Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM), Marseille, France.

19 4. Aix Marseille Université, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Service

20 de Santé des Armées, AP-HM, UMR Vecteur Infections Tropicales et

21 Méditerranéennes (VITROME), Marseille, France.

22 5. Laboratoire d'Hématologie, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille, France.

23 6. Equipe de Recherche EA 3279 "Santé Publique, Maladies Chroniques et Qualité de

24 Vie", Faculté de Médecine, Aix Marseille Université, 13005 Marseille, France.

- 25 7. Service d'Evaluation Médicale, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 13005
- 26 Marseille, France.
- 27 **Mots clés :** SARS-CoV-2, COVID-19, Hydroxychloroquine, Azithromycine, Vaccination,
- 28 Survie, mortalité, preuves du monde réel.

29 **Abstrait**

30 **Objectif** Pour estimer l'efficacité comparative d'un traitement combiné avec

31 hydroxychloroquine (HCQ) et azithromycine pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)-

32 décès lié basé sur une grande cohorte monocentrique indépendante de la putative des investigateurs

33 préjugés dans un environnement réel.

34 **Conception** Étude de cohorte monocentrique rétrospective, avec collecte de données complète

35 authentifiés par un huissier de justice externe et des constats de décès issus d'une base de données nationale

36 registre national des décès).

37 **Paramètre** Centre d'infection de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée à Marseille, France.

38 **Intervenants** Tous les adultes de plus de 18 ans atteints de COVID-19 prouvé par PCR qui ont été traités

39 directement dans notre centre entre le 2 mars 2020 et le 31 décembre 2021 et n'a pas refusé le

40 utilisation de leurs données.

41 **Interventions** L'HCQ et l'azithromycine (HCQ-AZ) comme traitement de référence ont été comparés à

42 autres régimes contenant de l'HCQ, de l'ivermectine et de l'azithromycine seuls, combinés ou aucun des

43 ces trois médicaments. L'effet de la vaccination a également été évalué.

44 **Principaux critères de jugement** Mortalité toutes causes confondues à 6 semaines. Régression logistique multivariable

45 efficacité estimée du traitement avec des ajustements pour l'âge, le sexe, les comorbidités, la vaccination,

46 période d'infection ou de variante du virus, et soins ambulatoires ou hospitaliers.

47 **Résultats** Au total, 30 423 patients COVID-19 ont été analysés (86 ont refusé l'analyse de leurs données)

48 dont 30 202 avec des données de traitement disponibles, et 535 sont décédés (1,77 %). Mortalité toutes causes confondues

49 était très faible chez les patients < 50 ans (8/15 925 (0,05 %)) et chez les patients traités en ambulatoire

50 avec HCQ-AZ (21 décès sur 21 135 (0,1%), ne dépassant jamais 0,2% quelle que soit l'épidémie

51 période). Le traitement HCQ-AZ était associé à un taux de mortalité significativement plus faible que l'absence

52 HCQ-AZ après ajustement pour le sexe, l'âge, la période et le milieu de soins du patient (OR ajusté (aOR)

53 Intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,55, 0,45-0,68). L'effet était plus important chez les patients ambulatoires (71 %

54 taux de protection contre les décès) que chez les patients hospitalisés (45 %). Dans un sous-ensemble de 16 063 patients avec
55 comorbidités disponibles et statut vaccinal, obésité (2,01, 1.23-3.29), maladies respiratoires chroniques
56 maladie (2,93, 1,29-6,64) et immunodéficience (4,01, 1,69-9,50), d'une part, et
57 la vaccination (0,29, 0,12-0,67) et le traitement HCQ-AZ (0,47, 0,29-0,76), d'autre part,
58 étaient des facteurs indépendants associés à la mortalité. HCQ, seul ou en association, était
59 associée à une protection significative contre le décès chez les patients ambulatoires (0,41, 0,21-0,79) et
60 patients hospitalisés (0,59, 0,47-0,73).

61 **conclusion** Le HCQ prescrit tôt ou tard protège en partie des décès liés au COVID-19.
62 Lors des crises sanitaires pandémiques, les enjeux financiers sont énormes. Authentification des données par
63 un huissier de justice externe indépendant devrait être requis. Partage public de données anonymes
64 les bases de données, assurant leur vérifiabilité, devraient être obligatoires dans ce contexte pour éviter les fausses
65 éditions.

66 Introduction

67 La pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été un défi sanitaire sans précédent
68 qui a entraîné 677 millions de cas, 6,9 millions de décès et 13 milliards de doses de vaccin administrées comme
69 de mars 2023 (1). La létalité de l'infection était très variable selon l'âge, le sexe,
70 comorbidités, géographie, périodes épidémiques et variantes (2). Une étude multinationale récente
71 dont 689 572 patients hospitalisés ont trouvé un taux de létalité moyen de 21% (3). En dehors de
72 prévention spécifique ou traitement antiviral, prise en charge préhospitalière précoce avec oxygène
73 il a été démontré que la surveillance de la saturation et l'oxygénothérapie précoce réduisent la mortalité (4, 5).
74 À partir de 2021, la vaccination était associée à une diminution du risque de mortalité, reproduite dans notre
75 centre avec une diminution de 3 fois de la mortalité chez les personnes âgées de ≥ 55 ans (6). Le COVID-19 a
76 changé avec une tempête de cytokines et une atteinte pulmonaire limitées, et la mortalité a considérablement diminué
77 depuis l'émergence de la variante B.1.1.529 Omicron (7). D'un point de vue thérapeutique, la
78 le nirmatrelvir antiviral direct nouvellement développé a été recommandé pour le début de la COVID-19
79 traitement des patients à risque (8). L'hydroxychloroquine réutilisée (HCQ) était la plus
80 traitement fréquemment prescrit dans le monde durant les premiers mois de la pandémie (9) mais est
81 déconseillé en Europe ou aux USA (10). Cependant, évaluer son efficacité contre
82 La mortalité due au COVID-19 est essentielle pour déterminer si la réorientation des médicaments est cliniquement pertinente
83 pour un traitement précoce lors de futures pandémies mortelles.

84 L'histoire de l'HCQ pour le traitement du COVID-19 a commencé en février 2020 à Wuhan,
85 La Chine, avec le test de sept molécules approuvées par la FDA par Wang *et al.* (11). Chloroquine
86 a été inclus dans le panel sur l'analyse minutieuse et impartiale de la littérature sur les
87 coronavirus du syndrome respiratoire 1 (SARS-CoV-1) (12) et sur la bonne compréhension des
88 le mécanisme de l'infection (voie endosomale et glycosylation de la membrane
89 Récepteur du SRAS-CoV-2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) (11). Ainsi, le même
90 les chercheurs ont rapporté que l'HCQ, un dérivé moins toxique de la chloroquine, était encore plus efficace

91 (13). Ainsi, la chloroquine et l'HCQ se sont révélées à plusieurs reprises parmi les plus
92 médicaments potentiels efficaces réutilisés par différentes approches, telles que le SRAS-CoV- à grande échelle
93 2 analyse de cartes d'interactions protéiques (14, 15) et cadres de médecine de réseau (16), par plusieurs
94 équipes aux États-Unis et dans d'autres pays (9). *In vitro* efficacité antivirale à la gamme micromolaire
95 a été confirmé par plusieurs équipes à l'extérieur (9, 14, 15) et dans notre centre (17, 18, 19, 20, 21)
96 pour l'HCQ et les composés de la même famille des 4-aminoquinoléines, notamment l'amodiaquine (15, 18).
97 Ainsi, nous avons précédemment signalé dans le cadre clinique que l'HCQ hors AMM, en particulier lorsque
98 associé à l'azithromycine (AZ), était associé à une meilleure clairance virale (22).

99 Dans ce contexte, nous avons donc décidé d'un standard de soins comprenant HCQ et AZ
100 traitement des patients COVID-19 dans notre centre à partir de mars 2020 sur la base de l'article 37 de
101 la Déclaration d'Helsinki pour les interventions non prouvées (23). En l'absence de référence
102 traitement, nous avons prescrit hors AMM, comme le permet le code de la santé publique, ce
103 combinaison de médicaments pour améliorer les résultats des patients. Cette décision était fondée sur la *in vitro*
104 effet antiviral déjà démontré par des études chinoises, la liaison au sigma critique
105 cible du récepteur dans l'infection par le SRAS-CoV-2, les effets immunomodulateurs spécifiques de l'HCQ et
106 AZ, qui peut empêcher la «tempête de cytokines», les effets antithrombotiques de l'HCQ utiles dans le
107 contexte de la coagulopathie et de l'embolie pulmonaire associées au COVID-19, l'effet antibiotique
108 d'AZ contre les surinfections bactériennes, et la réduction de l'excrétion virale, avec un potentiel
109 effets sur la santé publique en réduisant la durée de contagiosité (9, 14).

110 Ceci nous a conduit à montrer que ce traitement, administré précocement, était associé à
111 mortalité extrêmement faible (24) et amélioration de la survie par rapport aux autres régimes (25). Nous
112 confirmé cela à la fois chez 10 429 patients ambulatoires (26) et 2 111 patients hospitalisés (27) traités dans notre centre
113 en 2020. Cependant, notre impartialité, notre transparence et notre méthodologie ont été remises en question. Ce
114 nous a mis au défi d'obtenir et de rendre publiques des données brutes impartiales pour fournir notre impartialité
115 critères méthodologiques (28) et rendre compte des résultats de la manière la plus transparente possible. En effet,

116 la transparence et la vérifiabilité des données brutes et de leur analyse ont été identifiées comme importantes
117 problèmes pendant la pandémie (29, 30, 31). À cette fin, nous avons utilisé des données complètes de
118 les sources administratives telles que les dossiers d'admission à l'hôpital, les ordonnances pharmaceutiques informatisées
119 fichiers, et le Registre National des Décès de l'Institut National des Statistiques et des
120 Études économiques » (INSEE) (32). Le processus de contrôle de la qualité et les sources de données ont été
121 vérifié par un huissier indépendant.

122 Dans le cadre de la vérifiabilité optimisée des données, le but de ce travail était de tester si
123 la thérapie combinée HCQ-AZ, dans le cadre de notre norme de soins, a été associée à une
124 mortalité différente par rapport aux autres traitements prescrits à tous les patients adultes atteints de COVID-19
125 traités dans notre centre en 2020-2021. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si l'effet
126 était différente selon l'âge, le sexe, la période, les variants majeurs, le statut vaccinal, les comorbidités
127 et gravité/précocité du traitement (patients ambulatoires vs patients hospitalisés).

128

129 **Méthodes**

130 ***Conception et critères méthodologiques***

131 Nous rapportons une étude observationnelle rétrospective « réelle » (33) d'une cohorte monocentrique
132 comparant des patients exposés ou non à un traitement antiviral utilisé comme standard
133 de soins dans notre centre (HCQ-AZ). Données des patients pris en charge dans notre institut à partir du 2 mars
134 2020, au 31 décembre 2021, ont été enregistrées dans le système d'information hospitalier. Ce
135 étude rétrospective a été menée suite au Strengthening the Reporting of
136 Lignes directrices des études observationnelles en épidémiologie (STROBE) (34) et nouveaux critères identifiés
137 grâce à une revue critique de la littérature évaluant l'HCQ pour la mortalité par COVID-19 (28).
138 Ainsi, nous avons particulièrement explicité l'impartialité (conflits d'intérêts), la transparence
139 (centre de recrutement et médecins) et expertise médicale (les auteurs sont des experts du domaine qui

140 soins directs aux patients, et les normes de soins et les protocoles de traitement sont clairement détaillés) dans
141 les données supplémentaires du présent travail (28).

142

143 ***Critères d'inclusion et d'exclusion***

144 Les données incluses étaient celles de patients ≥ 18 ans atteints de COVID-19 prouvé par PCR
145 quels que soient les symptômes (asymptomatiques ou symptomatiques) qui ont été traités dans notre centre, c'est-à-dire,
146 passé une visite médicale par un des médecins de notre centre (Institut Hospitalo-
147 Universitaire (IHU) Méditerranée Infection, Marseille, France) soit en ambulatoire soit
148 les patients hospitalisés, c'est-à-dire hospitalisés le jour de la visite dans notre unité de soins ambulatoires après évaluation
149 ou directement transféré d'un autre service médical à l'exception de l'unité de soins intensifs. Les raisons
150 pour l'exclusion étaient l'identification erronée du patient (surveillance de l'identité et doublons), le manque
151 des données médicales disponibles, absence de COVID-19 après vérification du dossier médical (y compris
152 patients sans COVID-19 consultant pour un syndrome post-COVID-19), expression de
153 opposition à l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche (conformément à la
154 Règlement européen général sur la protection des données), et les données des patients hospitalisés dans notre
155 centre après les soins intensifs. Données des patients ambulatoires COVID-19 partis contre avis médical
156 ont été exclus. La période d'inclusion était du 2 mars 2020 au 31 décembre 2021, avec une
157 période de suivi de 6 semaines. Par conséquent, les données extraites de la base de données étaient celles
158 enregistré du 2 mars 2020 au 13 février 2022.

159

160 ***Résultats et expositions***

161 Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes confondues à 6 semaines. L'objectif n'a pas changé pendant
162 cette étude. Les covariables considérées étaient l'âge, le sexe, la période épidémique, les variants du virus, le patient
163 milieu de soins (ambulatoire/hospitalisation) et traitement. Les périodes épidémiques ont été définies et
164 séparés par la semaine avec le moins de cas entre deux pics épidémiques. Des informations sur

165 le statut vaccinal et les comorbidités étaient disponibles pour un sous-ensemble de patients entrés pour la première fois dans notre
166 parcours de soins par notre unité de soins ambulatoires et traités en 2021. Les variants du virus ont été caractérisés et
167 nommé selon la classification Pangolin comme indiqué précédemment (35) à l'exception
168 de la première période épidémique : La lettre 'W' a été utilisée ici pour désigner tous les SARS-CoV-2,
169 Dérivé de Wuhan, qui a circulé lors de la première période épidémique dans notre zone géographique (de
170 février à mai 2020).

171

172 ***Critères diagnostiques***

173 Les critères diagnostiques étaient une infection confirmée par PCR avec une valeur de seuil de cycle (Ct) < 35
174 comme indiqué précédemment (36). Les définitions de tomодensitométrie (TDM) clinique ou informatisée n'étaient pas
175 suffisant (28).

176

177 ***Groupes de traitement***

178 La norme de soins et le protocole complet pour un traitement spécifique (HCQ, AZ, ivermectine (IVM))
179 sont détaillés dans les données complémentaires et dans nos études précédentes (24, 25, 26, 27).
180 Ainsi, tous les protocoles de traitement comportaient au moins un des 3 (HCQ, AZ et/ou IVM)
181 molécules avec prouvée *in vitro* efficacité contre le SRAS-CoV-2 (20). HCQ seul (HCQ uniquement
182 groupe) a été utilisé au tout début de l'épidémie (mars 2020) pour les tout premiers patients
183 puis pour les patients ayant une contre-indication à l'AZ (principalement allergie et co-médication avec
184 colchicine). En conséquence, la combinaison HCQ-AZ a été choisie comme norme de soins dans notre
185 centre dès la fin mars 2020 sur la base de notre essai fondateur (22). AZ a été utilisé seul
186 (groupe AZ uniquement) pour les patients pour lesquels l'HCQ n'a pas pu être prescrite en raison de la non-
187 contre-indications réversibles, au gré du médecin ou refus du patient. Depuis
188 automne 2020, une combinaison d'IVM et d'AZ (IVM-AZ) a été proposée après le premier rapport de
189 efficacité dans la littérature (37, 38). Dans certains cas, l'HCQ n'était pas prescrite au départ et

190 n'a été débuté qu'après correction d'une contre-indication transitoire, telle qu'une hypokaliémie,
191 entraînant une HCQ retardée (groupe HCQ retardé par IVM-AZ). En conséquence, nous avons principalement
192 évalué notre traitement de référence (HCQ-AZ) par rapport à d'autres combinaisons qui comprenaient HCQ ou
193 non (régimes sans HCQ : AZ uniquement, IVM-AZ, IVM uniquement, autre traitement (sans HCQ, sans AZ,
194 pas d'IVM); schémas thérapeutiques avec HCQ : HCQ uniquement, HCQ retardé par IVM-AZ, HCQ-IVM). Quelques
195 les associations ne figuraient pas dans les protocoles de référence proposés (HCQ-IVM, autre traitement),
196 illustrant la liberté de chaque médecin pour les prescriptions hors AMM. Des mesures,
197 les sources de données et l'identification des sources potentielles de biais ou de facteurs de confusion sont
198 détaillées dans les données supplémentaires.

199

200 *Authentification de la base de données par un huissier certifié*

201 La base de données a été créée en fusionnant plusieurs bases de données issues des dossiers médicaux (informatiques et
202 papier) et des logiciels médicaux professionnels tels que le logiciel de prescription ou le
203 logiciel de résultats, ainsi que le logiciel d'admission, qui suit les mouvements de services
204 dans le cadre d'un séjour hospitalier et pour les patients décédés dans les 6 semaines en France
205 Registre (32) (voir Mesures et sources de données dans les méthodes supplémentaires). Pour
206 patients hospitalisés, les données de traitement provenaient de la base de données des médicaments délivrés pendant
207 hospitalisation. Pour les patients externes, il s'agissait de données de prescription (aucune information sur l'utilisation réelle
208 du médicament, sur la dose, l'observance ou la durée). Une fois la base de données construite, un expert data
209 responsable a effectué et tracé un contrôle qualité minutieux. Ce contrôle qualité a duré un an
210 et permis de réanalyser plus de 4 500 dossiers patients de docteurs en médecine (JCL, PP,
211 HTD, MM). La construction de la base de données et le contrôle de la qualité des données ont été enregistrés par
212 un huissier mandaté qui a vérifié et attesté la présence de tous les éléments de traçabilité
213 garantir la qualité des données de la base de données. La base de données anonymisée est disponible
214 en ligne en libre accès public (voir les informations sur le partage de données).

215

216 ***analyses statistiques***

217 Comme le but de ce travail était de tester si HCQ-AZ, dans le cadre de notre norme de soins, était
218 associés à une mortalité différente par rapport aux autres traitements, nous avons d'abord comparé les patients
219 traités avec ou sans l'association de référence HCQ-AZ. Dans une analyse secondaire, nous
220 comparé le traitement de référence HCQ-AZ au départ à tous les autres schémas thérapeutiques,
221 différencier les régimes sans HCQ (AZ uniquement, IVM-AZ, IVM uniquement, autre traitement) et
222 schémas thérapeutiques avec HCQ (HCQ uniquement, HCQ retardé par IVM-AZ, HCQ-IVM). Enfin, le rôle de
223 chaque médicament antiviral (HCQ, AZ ou IVM) a été analysé quelle que soit la prescription de l'un des
224 les deux autres médicaments antiviraux. Dans cette dernière approche, chaque médicament a été inclus sous forme binaire
225 covariable (oui/non) dans les modèles.

226 Nous avons effectué des analyses stratifiées univariées et multivariées selon le sexe, l'âge
227 classes (<50, 50-39, 70-89 et >89 ans), périodes (ou variantes) et prise en charge des patients.
228 Considérant que le Registre National des Décès français (32) est complètement exhaustif, nous
229 ont considéré qu'il n'y avait pas de données manquantes pour le critère de jugement. Il n'y avait pas de données manquantes pour
230 l'âge, le sexe ou la période d'admission. Un total de 221 patients avaient des données de traitement manquantes. Depuis le
231 la proportion de patients avec des données de traitement manquantes était très faible (0,7 %), ils ont été exclus
232 à partir des analyses univariées et multivariées des associations entre traitement et décès. UN
233 au total, 14 360 (47,2 %) patients avaient des informations manquantes sur le statut vaccinal et
234 comorbidités et 8 759 (28,8 %) patients avaient une variante du SRAS-CoV-2 manquante ou inconnue.
235 Les comorbidités, les vaccinations et les variants ont été utilisés comme covariables dans différents sous-groupes
236 analyses. Une valeur p bilatérale inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Pour le
237 analyse secondaire, les différences entre les 8 groupes de traitement ont été corrigées suite à
238 Méthode de Tukey pour les tests multiples. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SAS 9.4
239 logiciel statistique (SAS Institute, Cary, NC).

240

241 ***Éthique***

242 La prise en charge des patients et cette étude rétrospective ont été réalisées conformément
243 avec la déclaration d'Helsinki révisée en 2013 (23), les directives éthiques internationales
244 recherche liée à la santé impliquant des êtres humains (39). Cette étude a reçu l'approbation de la
245 comité d'éthique indépendant (Méditerranée Infection N° : 2021-007 pour les patients ambulatoires et
246 2021-015 pour les patients hospitalisés). Les données présentées ont été recueillies rétrospectivement auprès des
247 système d'information de l'hôpital (dossiers patients, logiciel de prescription, logiciel de biologie, logiciel
248 tracer les déplacements des services au cours d'un séjour ainsi que le mode de sortie). Dans
249 conformément au Règlement Européen n° 2016/679 Règlement Général sur la Protection des Données
250 (RGPD), les protocoles ont été enregistrés au registre RGPD de l'hôpital n° 2020-151 et 2020-
251 152, et tous les patients ont été informés de la réutilisation potentielle de leurs données via le
252 procédure d'information, qui a indiqué son droit d'opposition via le portail en ligne MyAPHM
253 et/ou par courrier ou email adressé au Délégué à la Protection des Données de l'établissement. Les patients qui
254 opposés à l'utilisation de leurs données ont été exclus avant la collecte et l'extraction des données du
255 Système d'Information.

256

257 **Résultats**

258 ***Intervenants***

259 Entre le 2 mars 2020 et le 31 décembre 2021, 31 971 patients étaient potentiellement éligibles,
260 mais 1 175 ne répondaient pas aux critères d'inclusion (Figure 1). Au total, 30 796 patients âgés de \geq 18 ans
261 ans avec COVID-19 PCR positif traité dans notre centre étaient éligibles. Parmi les éligibles,
262 86 (0,3%) patients ont exprimé leur opposition à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche. Enfin,
263 30 423 patients ont été inclus et analysés. Aucun patient n'a été considéré comme perdu de vue
264 car le Registre national des décès français a été utilisé pour évaluer l'issue du décès. Le

265 les caractéristiques démographiques des 30 423 patients inclus sont détaillées dans le tableau 1 et
266 Tableau complémentaire 1. Le nombre de cas par semaine était très variable et permettait
267 identification de 7 périodes (Figure 2, Figure supplémentaire 1). Des variantes ont été déterminées pour
268 21 664 (71,2 %) patients, avec 4 variantes majeures représentant 18 874 (87,1 %) patients avec
269 informations disponibles sur les variants (W, n = 4 079 (18,8 %) ; B.1.160, n = 4 445 (20,5 %) ; B.1.7.7, n
270 = 5 035 (23,2 %)) ; B.1.617.2, 5 315 (24,5 %)). L'âge moyen des patients était de 48,8 ans,
271 47,7% d'entre eux étaient des hommes. Tous les patients ont été suivis pendant 6 semaines après le début du traitement en
272 notre centre. Sur les 30 423 patients, 30 202 (99,3 %) disposaient d'informations sur le traitement,
273 dont 26 417 (87,5 %) étaient des patients ambulatoires (âge moyen 46,4 ans) et 4 538 (15,0 %) étaient
274 patients hospitalisés (âge moyen 64,6 ans, voir Figure 3). Au total, 753 (2,5 %) patients étaient communs à
275 ces deux groupes puisque ces patients étaient initialement pris en charge en ambulatoire avant
276 être hospitalisé secondairement (Figure 3). Les caractéristiques des 16 063 (53%) patients
277 avec les informations disponibles sur le statut vaccinal et les comorbidités sont détaillées dans
278 Tableaux supplémentaires 2 et 3.

279

280 ***Covariables associées au traitement HCQ-AZ***

281 Comparé aux patients sans traitement HCQ-AZ, le traitement HCQ-AZ a été associé à
282 patients plus jeunes (moyenne, 47,0 vs 54,6 ans), fréquence plus élevée de patients inclus pendant
283 période 1 (15,7 % versus 6,5 %), patients avec le variant W (21,1 % versus 9,9 %) et
284 ambulatoires (91,2 % versus 75,1 %) (Tableau 1). Ainsi, âge, période, variante et
285 le milieu ambulatoire/hospitalier étaient des facteurs de confusion potentiels pris en compte dans
286 modèles et stratification.

287

288 ***Mortalité toutes causes dans les 6 semaines***

289 Il y a eu 535 décès toutes causes confondues, dont 52 avec prise en charge initiale ambulatoire et 483
290 avec une hospitalisation conventionnelle (CH) sans prise en charge initiale ambulatoire. Parmi ceux-ci
291 Sur 52 patients ambulatoires décédés, 24 (46,2%) ont été admis dans notre centre après une première prise en charge ambulatoire.
292 Le pic de mortalité a été observé durant l'hiver 2020/2021 (Période 4, 165/960 (17,2%)
293 pour les patients hospitalisés). L'âge moyen des patients décédés était de 80,1 ± 10,8 ans. Parmi les
294 variables incluses, l'âge était le facteur de risque de décès le plus important avec une relation non linéaire
295 (Figures supplémentaires 2, 3 et 4). En effet, la mortalité était très faible chez les moins de 50 ans
296 ans (18-49 ans, 8/15 925 patients, 0,05 %), augmenté entre 50 et 69 ans (82/10 786
297 0,76 %) et 70 et 89 ans (347/3 413 10,17 %) et était le plus élevé parmi les personnes âgées de > 89 ans
298 ans (98/299, 32,78 %). Le sexe masculin était un facteur de risque de décès (hommes, 2,2 % et femmes, 1,3 %,
299 test du chi carré $p < 10^{-4}$). Un pic de mortalité a été observé durant la période 4 (hiver
300 2020/2021) à 3,0%, et un minimum a été observé en période 6 (juillet à septembre 2021) à
301 0,93 % (Figure 4 et Figure supplémentaire 5). Parmi les 4 variantes majeures, la B.1.160
302 (Marseille 4) était associée à la mortalité la plus élevée (3,9 % contre 1,3 %, test du chi carré
303 $p < 0,0001$).

304

305 ***Association entre le régime de traitement et la mortalité***

306 ***Patients avec ou sans traitement HCQ-AZ***

307 Parmi les 30 202 patients disposant d'informations sur le traitement, 191/23 172 (0,82 %) patients traités
308 avec HCQ-AZ sont décédés contre 344/7 030 (4,89 %) parmi ceux sans HCQ-AZ (Figure
309 3). Dans l'ensemble, le traitement par HCQ-AZ était associé à une mortalité plus faible que le traitement sans
310 HCQ-AZ (rapport de cotes (OR) intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,16, 0,14-0,19). Après ajustement
311 pour le sexe, l'âge, les règles et la prise en charge (ambulatoire/hospitalière), HCQ-AZ est resté associé
312 avec un taux de mortalité significativement plus faible (OR ajusté (aOR) 0,55, IC à 95 % 0,45-0,68, Tableau
313 2). La mortalité globale parmi les patients ambulatoires traités par HCQ-AZ était extrêmement faible (21/21 135

314 (0,1 %), sans variations substantielles d'une période à l'autre, et n'a jamais dépassé 0,2 % par mois
315 (Figure supplémentaire 5).

316 Des informations sur le statut vaccinal et les comorbidités étaient disponibles pour un sous-ensemble de
317 16 063 patients entrés pour la première fois dans notre parcours de soins par notre unité de soins ambulatoires et qui ont été pris en charge dans
318 2021. Au total, 1195 (7,4%) patients ont été hospitalisés, dont 728 le jour du premier
319 évaluation, et ont été considérés comme des patients hospitalisés (voir Méthodes) et 467 patients ambulatoires
320 tableaux 2 et 3). Parmi ces 16 063 patients, l'association entre HCQ-AZ et
321 la mortalité est restée inchangée, que la vaccination et les comorbidités aient été
322 considéré (aOR 0,47, IC à 95 % 0,29-0,75) ou non (0,47, 0,29-0,76, tableau supplémentaire 4).
323 Lorsque le modèle incluait les comorbidités et la vaccination, l'obésité (2,01, 1,23-3,29), la
324 maladie respiratoire (2,93, 1,29-6,64) et immunodéficience (4,01, 1,69-9,50), d'une part
325 part, et vaccination (0,29, 0,12-0,67) et traitement HCQ-AZ (0,47, 0,29-0,76), d'autre part
326 d'autre part, étaient les seuls facteurs indépendants associés à la mortalité (tableau complémentaire 5).
327 La stratification par milieu de soins a montré un effet similaire de la vaccination chez les patients ambulatoires (aOR =
328 0,32, p = 0,04) et les patients hospitalisés (0,40, p = 0,07). Parmi les 21 550 patients disposant
329 informations sur les variantes (Figure 1 supplémentaire), la mortalité plus faible associée à HCQ-AZ
330 a été confirmé après ajustement sur l'âge, le sexe, la prise en charge du patient (ambulatoire/hospitalisé) et la variante
331 (aOR 0,55 ; IC à 95 % 0,44-0,69).

332 Parmi les patients ambulatoires et les patients hospitalisés, l'association entre la variable de traitement
333 (HCQ-AZ) et le résultat n'était pas significativement différent selon le sexe, la période ou la variante
334 (les termes d'interaction bidirectionnelle n'étaient pas statistiquement significatifs). Cependant, l'association était
335 significativement différent selon le milieu de soins et l'âge du patient, avec une taille d'effet maximale
336 chez les patients ambulatoires âgés de 50 à 89 ans (Figure 4).

337

338 ***Patients traités par HCQ-AZ par rapport à tous les autres régimes***

339 Dans nos analyses secondaires, comparant les taux de mortalité non ajustés entre les 8 traitements
340 groupes selon les classes d'âge (<50, 50-69, 70-89, >89 ans), pas de différences significatives
341 ont été retrouvés chez les < 50 ans et chez les > 89 ans (Supplémentaire
342 Tableau 6). Entre 50 et 89 ans, HCQ-AZ (1,47 %) était toujours meilleur que tous les autres
343 traitement, et la différence était significative par rapport à AZ seul (8,71 %), IVM-AZ
344 (5,52 %), HCQ retardé par IVM-AZ (7,22 %) et autres traitements (3,74 %). La différence était
345 non significatif par rapport à l'HCQ seul (2,09 %, $p = 0,962$). Dans le modèle multivariable (tableau
346 2, modèle B), HCQ-AZ était associé à une probabilité de décès significativement plus faible que AZ
347 seulement (aOR 0,51, IC à 95 % 0,35-0,72), IVM-AZ (0,54 0,31-0,97) et autres traitements (0,49
348 0,26-0,93). La différence n'était pas significative par rapport à l'HCQ seul (aOR 0,85, IC à 95 %
349 0,22-3,25). Les 3 groupes avec HCQ au départ (HCQ-AZ, HCQ seul, HCQ-IVM) ont été
350 indiscernables en termes de risque de mortalité (Figure 5), alors que la mortalité était systématiquement
351 divisé par deux lorsque le traitement de référence HCQ-AZ a été comparé à des groupes sans HCQ à la
352 d'emblée (aOR 0,51 vs AZ uniquement, 0,54 vs IVM-AZ, 0,5 vs IVM uniquement, 0,49 vs autre traitement
353 et 0,44 vs HCQ retardé par IVM-AZ, figure 5). Cela nous a incités à clarifier le rôle de HCQ
354 lui-même.

355

356 ***Régimes avec et sans HCQ***

357 Par conséquent, comme nous avons observé que le pronostic du groupe de référence (HCQ-AZ) n'était pas
358 différent de chacun des groupes avec HCQ au départ (HCQ uniquement, HCQ-IVM) mais
359 différent de tous les groupes sans HCQ avec une différence de résultat similaire (odds ratio
360 réduit de 2 fois dans le groupe de référence HCQ-AZ par rapport à AZ seul, IVM-AZ, IVM seul,
361 et autres traitements), nous avons décidé d'examiner le rôle de l'HCQ lui-même, quel que soit le
362 traitement associé. Ainsi, nous avons effectué une régression logistique multivariée incluant HCQ,
363 AZ et IVM comme 3 variables binaires. Au total, 23 755 (78,7 %) patients avaient un régime avec

364 HCQ contre 6 447 (21,3 %) sans ce médicament. Au total, 27 750 (91,9 %) patients ont eu une
365 traitement avec AZ contre 2452 (8,1%) sans ce médicament. Au total, 1878 (6,2 %) avaient un
366 traitement avec IVM par rapport à 28 545 (93,8 %) patients sans ce médicament. Aucune différence dans
367 la survie a été trouvée pour AZ (aOR 0,97, p = 0,861) ou IVM (1,08, p = 0,633). Seul l'HCQ était
368 associée à une mortalité plus faible (0,55, 0,44-0,68, p < 0,0001, Figure 5, Tableau supplémentaire
369 7), et cela a été confirmé à la fois pour les patients ambulatoires (aOR 0,31, IC à 95 % 0,16-0,59, p = 0,0004,
370 Tableau supplémentaire 8) et patients hospitalisés (0,52, 0,42-0,65, p < 0,001, tableau supplémentaire 9).

371

372 **Discussion**

373 L'essentiel de ce travail était de rendre compte en toute transparence de deux années d'activité à l'IHU
374 Méditerranée Infection Center sur la prise en charge des patients COVID-19. Nous tenions à
375 éviter toute critique scientifique ou malveillante de la saisie des données. L'ensemble du processus de collecte de données
376 a été expliqué et provient du système d'information de l'hôpital, et ce système est
377 indépendant de notre institut (IHU Méditerranée Infection). Tous COVID-19 éprouvés par PCR
378 les patients ≥ 18 ans traités à l'IHU ont été analysés et, hormis les rares ayant opté
379 hors de l'utilisation de leurs données (0,3 %), ont été entièrement inclus. Cette « population entière du monde réel »
380 (33) cette approche évite les biais de sélection et garantit l'équité de la recherche (39). Le seul
381 le résultat analysé était la mortalité toutes causes confondues, qui a été enregistrée dans l'Enquête nationale
382 Registre (32) et choisi parce qu'il s'agit de l'issue la plus grave et la plus pertinente sur le plan clinique,
383 irréversible et ne relève pas de la subjectivité humaine (28). Dans ce contexte, pas de surmortalité
384 a été trouvé avec le traitement HCQ, compatible avec la sécurité cardiovasculaire trouvée dans notre centre
385 (40). En revanche, nous avons trouvé un risque de décès trois fois plus faible lorsque HCQ-AZ était prescrit
386 tôt. Globalement, le traitement de référence (HCQ-AZ) proposé dans notre centre était associé à
387 amélioration de la survie indépendamment de l'âge, du sexe, de la période épidémique, des variantes majeures, de la vaccination
388 le statut, les comorbidités et la gravité.

389 La source du «monde réel» (33), l'exhaustivité, la vérifiabilité et la
390 la transparence (30, 31) des données brutes sont les principaux points forts de ce travail. En effet, la base de données
391 est en libre accès public et accessible à tout enquêteur qui souhaite l'utiliser. Un totalement
392 huissier de justice indépendant, officier assermenté au niveau national, a vérifié l'absence de manipulation
393 des données brutes aux niveaux médical et informatique, y compris la soumission des
394 base de données anonymisée à 2 référentiels internationaux de données de recherche en libre accès (DRYAD
395 lié à la fondation américaine National Science, et ScienceDB lié au chinois
396 Académie des sciences - Voir la déclaration de disponibilité des données). Ces éléments doivent éviter tout
397 contestation de la réalité des données et/ou de leur biais potentiel. L'impartialité a été optimisée
398 aucun des enquêteurs n'avait de conflit d'intérêts dans ce domaine, ce qui serait hautement
399 peu probable étant donné que le médicament est générique et n'intéresse aucune industrie pharmaceutique.

400 Notre première hypothèse était que le meilleur traitement était l'association HCQ-AZ car
401 des premiers résultats obtenus dans des populations plus petites et d'autres critères, tels que l'anti-
402 activité inflammatoire, antivirale et antibiotique de l'AZ (20, 22, 24, 25, 26, 27). Cependant, nous
403 ont été surpris de voir qu'en fait, le point clé de la thérapie était l'utilisation de HCQ dans le
404 schéma thérapeutique, quelle que soit l'association avec l'AZ ou l'IVM ou utilisé seul. Les résultats
405 sont conformes à l'analyse exhaustive effectuée sur le site C19early.org (10)
406 (Figures supplémentaires 6 et 7). Dans cette méta-analyse en ligne sans aucun biais de sélection (tous
407 études disponibles ont été incluses), le traitement précoce par HCQ (15 études) a montré une mortalité de 72 %
408 taux de protection parmi 52 740 (19 762 traités avec HCQ) patients COVID-19 (10) par rapport
409 à 71 % dans la présente étude (figure 4). En revanche, un traitement tardif pour les patients atteints de
410 les formulaires qui ont été hospitalisés ont montré un taux de protection contre la mortalité inférieur mais significatif de 19 %
411 parmi 252 506 (125 494 traités avec HCQ) patients (10) qui était inférieur aux 45% trouvés
412 dans la présente étude (Figure 4).

413 Notre étude était basée sur un dosage raisonnable d'HCQ (200 mg *marée*) qu'après trois jours
414 atteint une concentration sanguine de 1 mg/mL d'HCQ, qui est la dose efficace pour
415 empêchant la multiplication intracellulaire du virus (11, 41). Plus le traitement est précoce
416 prescrit, plus la durée avec une concentration sanguine efficace (> 1 mg/mL) avant
417 des complications surgissent. L'importance d'un traitement précoce pourrait au moins en partie expliquer la
418 résultats discordants montrés dans d'autres études, dans lesquelles HCQ a été prescrit après des complications
419 a eu lieu (42).

420 Considérant les critères de Bradford Hill (43) pour un lien entre le traitement précoce à l'HCQ
421 et amélioration de la survie au COVID-19, le rôle critique de la précocité, qui remplit les *temporalité*
422 *et gradient biologique* critère, est la preuve la plus convaincante. En effet, l'efficacité antivirale est
423 attendu avant le début des complications (9), comme c'est le cas pour le nirmatrelvir recommandé
424 seulement avant le besoin d'oxygène (8). D'autres critères incluent la *la force de l'association* (triple
425 diminution du risque de décès), *cohérence* avec des études rapportées par d'autres équipes
426 (Figures supplémentaires 6 et 7), *plausibilité* (clairance virale plus courte (25, 44, 45, 46, 47, 48,
427 49), voie endosomale et ligand du récepteur sigma (14)), *la cohérence* avec l'histoire naturelle
428 de la maladie (9), *expérimental in vitro* preuve (9, 14, 15, 20), *et analogie* avec reconnu
429 efficacité de HCQ pour traiter les infections intracellulaires impliquant la voie endosomale, telles que Q
430 fièvre (50).

431 La conception expérimentale naturelle (le traitement a été déterminé par variation non sous la
432 contrôle du chercheur (51, 52)) de la présente étude, inhérente à son cadre « réel » (33),
433 présente certaines limites. La randomisation n'a pas été utilisée pour des raisons éthiques (53). En effet, comme
434 cliniciens et infectiologues, nous avons considéré que l'équilibre n'était pas atteint
435 (53) car on s'attendait à ce que l'HCQ améliore la survie sur la base des premiers tests chinois *in vitro* études
436 (11, 13), notre longue expérience avec HCQ et sa sécurité dans les maladies infectieuses (54), notre
437 essai sur la clairance virale du SRAS-CoV-2 (22) et connaissance du COVID-19 (9, 14, 15) (voir

438 rubrique Présentation). Ces questions éthiques ont été discutées sous le nom de « paradigme du parachute »
439 (55, 56). La conception en ouvert peut avoir introduit un biais d'indication parce que l'information
440 sur certaines comorbidités, telles que la démence, l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale ou l'alitement
441 l'état et la gravité des patients hospitalisés, n'ont pas été recueillies. En effet, les modèles multivariés utilisés
442 dans les études du « monde réel » ne peut pas contrôler les facteurs de confusion non observés ou non mesurés.
443 Cependant, une méta-analyse Cochrane a rapporté qu'il n'y a aucune preuve d'un effet significatif
444 estimer les différences entre les études observationnelles et les essais contrôlés randomisés (ECR)
445 (57).

446 Des études expérimentales naturelles sont utilisées lorsque la randomisation est irréalisable, peu pratique ou
447 contraire à l'éthique et pour éviter le biais d'artificialité des études randomisées (52). Avantages sur
448 les expériences prévues incluent la possibilité d'étudier les effets dans l'ensemble du « monde réel »
449 populations (33) et étudier les résultats rares avec une portée, un impact et une équité supérieurs (52).
450 En effet, notre étude « du monde réel » (33) a inclus l'ensemble de la population d'adultes testés par PCR.
451 Les patients COVID-19 initialement traités dans notre centre qui ont donné l'autorisation d'utiliser leur
452 données. Les soins ambulatoires, associés à des issues très rares (faible taux de létalité (CFR)), sont
453 essentiel pour un traitement précoce avant que des complications ne surviennent. Lim *et al.* (4) ont signalé qu'au début
454 les soins ambulatoires basés uniquement sur les soins de soutien ont fait baisser le taux de létalité de 2,5 % à
455 0,5 % (4). Avec ce faible CFR de 0,5 %, l'identification d'une protection contre la mort statistiquement significative de 50 %
456 taux dans un ECR pour un médicament expérimental aurait nécessité > 18 000 patients, ce qui est
457 pratiquement irréalisable. Dans l'ensemble, les études du monde réel sont meilleures que les ECR pour les événements rares, et
458 évaluer l'effet du traitement dans une population de patients plus large et plus représentative, en améliorant
459 généralisation (58).

460 Cette étude n'était pas multicentrique, ce qui peut limiter sa généralisabilité. En fait, notre
461 a mené une stratégie volontariste de dépistage massif avant l'arrivée du virus en
462 notre centre (59), une quarantaine en laboratoire pour les personnes rapatriées de Chine (60), et

463 une stratégie de soins et de traitement précoces (61) déjà associée à une amélioration spectaculaire de
464 pronostic dans d'autres centres indépendamment de l'utilisation de HCQ (4). La prescription d'HCQ a été
465 bien informé et attentif aux contre-indications et à la prudence avec
466 électrocardiographie (ECG) et hypokaliémie, parfois négligées dans d'autres centres (28). C'est
467 possible que l'utilisation négligente de HCQ dans un cadre non expert pour les patients présentant des contre-indications
468 et ceux traités tardivement peuvent produire des résultats très différents. Cet effet centre pourrait être
469 responsable du paradoxe de Simpson dans les études multicentriques (28).

470 Certaines études multicentriques dites mégaprocès, dont certaines sont bien connues,
471 comprenait théoriquement un grand nombre d'hôpitaux, mais les données étaient inaccessibles (30, 31), et
472 les résultats étaient improbables, comme le Mehra *et al.* étude, qui a dû être rapidement retirée
473 (29). Il est à noter que parmi les différentes études, l'hétérogénéité des centres conduit, en
474 les grandes études et ECR analysés, à l'inclusion de patients dont le diagnostic n'avait pas
475 été faites mais dont le praticien a présumé, sans PCR, qu'il s'agissait de patients
476 COVID-19 (42, 62, 63, 64). Cependant, ces études et en particulier le Mehra rétracté
477 étude (29) a immédiatement entraîné des changements de stratégies au niveau du ministère français de
478 Santé (65, 66), et enfin déclarations au niveau de l'OMS (67). Certains tests ECR
479 traitement précoce avec HCQ avant que les complications ne surviennent ont été arrêtés avant suffisamment
480 puissance statistique pourrait être atteinte (68). Nous avons également pu montrer que les conflits d'intérêts
481 dans cette situation a joué un rôle très important. La plupart des auteurs qui avaient des conflits d'intérêts
482 avec l'industrie pharmaceutique (28, 69, 70) avaient une évaluation négative de l'effet de l'HCQ.

483 Parmi les limites de notre étude, les données de vaccination et de comorbidité n'étaient pas
484 disponible pour tous les patients. Cependant, la robustesse et la stabilité de l'effet du traitement ont été
485 vérifié indépendamment de l'inclusion de ces covariables (tableau complémentaire 4). En outre,
486 ces données, collectées systématiquement principalement auprès des patients ambulatoires en 2021, étaient disponibles pour plus
487 plus de la moitié de l'ensemble de la cohorte avec un très grand échantillon (> 15 000 patients). Nous avons déjà

488 ont montré que les comorbidités n'expliquaient pas l'effet observé dans notre étude précédente chez
489 2111 patients hospitalisés utilisant une méthodologie de saisie de données différente (27). Dans l'ensemble, ce travail n'a pas appelé
490 remettent en cause la protection vaccinale des sujets de plus de 55 ans, ce que nous avons également signalé
491 (6). Globalement, le rôle important des comorbidités et de la vaccination confirmé ici est un autre
492 argument en faveur de l'impartialité et de la validité externe des données et conclusions actuelles.

493 Dans l'ensemble, la prise en charge précoce en ambulatoire et en hospitalisation à l'aide d'une thérapie incluant l'HCQ dans
494 des doses standardisées apporte une solution partielle à la prise en charge des patients infectés par
495 SARS-CoV-2, essentiellement chez les personnes de plus de 50 ans. En effet, comme indiqué précédemment
496 (6, 71), la mortalité associée au COVID-19 était très faible chez les patients de < 50 ans.
497 En conséquence, toute intervention dans cette population en plus des soins standards est susceptible d'avoir
498 un rapport bénéfice/risque défavorable (6). Globalement, la prise en charge des patients, du dépistage à
499 diagnostic, y compris l'évaluation biologique et l'examen clinique, explique probablement la faible
500 mortalité associée au COVID-19 dans notre centre. En effet, le taux de mortalité était de 0,59 % en
501 patients ambulatoires sans HCQ-AZ similaire à 0,65 % dans une étude allemande sur les soins précoces (4). Parmi
502 patients hospitalisés non traités par HCQ-AZ, la mortalité était de 16,3 %, donc inférieure aux 21,5 %
503 taux de mortalité récemment rapporté chez 600 000 patients hospitalisés dans le cadre d'une étude multinationale (3).

504 Une autre limite était que les données de traitement provenaient de la base de données des médicaments
505 délivrés pendant l'hospitalisation (pour les patients hospitalisés) et les données de prescription (pour les patients ambulatoires).
506 Les données de prescription ne fournissent pas d'informations sur la délivrance des médicaments aux patients, et
507 les données sur la livraison ne signifient pas nécessairement l'utilisation du médicament. Aucune information sur l'utilisation réelle du
508 médicament, la dose reçue, l'observance ou la durée du traitement étaient disponibles dans
509 base de données. Ce biais potentiel pourrait avoir entraîné une surestimation du nombre de
510 patients traités, en particulier ambulatoires.

511 Lorsqu'un essai thérapeutique peut conduire à une modification des stratégies et des recommandations de prescription,
512 des enjeux financiers élevés peuvent profondément biaiser l'analyse des données. Dans ce contexte, le total

513 transparence et accessibilité ouverte des données avec vérification en dehors du promoteur de l'étude
514 devrait être nécessaire (30, 31). En effet, les plus grandes revues scientifiques et médicales ont également
515 conflits d'intérêts, et leur crédibilité dans le futur doit être garantie par la rigueur de la
516 méthodologie pour éviter les abus, comme on l'a vu dans les essais sur le rofécoxib (72), l'oseltamivir (73) et dans
517 Lancette (29). La principale force du présent travail est la certification par des
518 autorités (huissiers) des résultats analysés et la totale transparence des données
519 accessible au public pour une nouvelle analyse.

520 **Remerciements**

521 Nous remercions Louisa OUSSENI, Hervé SUBRERO et Mathilde VERGARA pour leur aide technique

522 aider. Nous remercions Jean-Marc ROLAIN pour une discussion utile sur la repositionnement des médicaments.

523

524 **Financement**

525 Ce travail a été réalisé par des médecins académiques travaillant au sein de l'IHU Méditerranée Infection.

526 L'IHU Méditerranée Infection a été financé par le gouvernement français et a bénéficié d'une subvention

527 de l'Agence Nationale de la Recherche : ANR-15-CE36-0004-01 et par l'ANR

528 « Investissements d'avenir », Méditerranée infection 10-IAHU-03, et a également été soutenu par

529 Région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

530

531 **Les conflits d'intérêts**

532 Tous les auteurs ont rempli le formulaire Unified Competing Interest (disponible sur demande auprès de

533 l'auteur correspondant). DR déclarer des subventions ou des contrats et des redevances ou des licences de

534 Hitachi High-Technologies Corporation, Tokyo, Japon. DR est membre du conseil scientifique de

535 Société Eurofins. DR est fondateur et actionnaire d'une société de culture microbienne (Culture

536 Top), deux sociétés de biotechnologie (Techno-jouvence, et Gene et Green TK), et un rapide

537 société de diagnostic des maladies infectieuses (Pocramé). Tous les auteurs déclarent : aucun soutien d'aucune

538 organisation du travail soumis; aucune relation financière avec des organisations qui

539 pourrait avoir un intérêt dans le travail soumis au cours des trois années précédentes, aucun autre

540 relations ou activités qui pourraient sembler avoir influencé le travail soumis. Notre groupe

541 utilisé des médicaments génériques largement disponibles distribués par de nombreuses sociétés pharmaceutiques.

542

543 **Détails des contributeurs**

544 Conceptualisation : MM, JCL, PB, DR. Méthodologie : MM, SC, SG, DR. Validation : MM,
545 SC, LD, JCL, PB. Analyse formelle : MM, SC, LD, PC, AL. Enquête : MM, PC, HTD, KB,
546 SL, BLS, FF, JCL, PB, PP. Ressources : MM, JCL, PB, PP. Conservation des données : MM, SC, LD,
547 HTD, SG. Rédaction – brouillon original : MM. Rédaction – révision & édition : SC, PC, LC-J, PG, JCL,
548 PP, SG, PB, DR. Visualisation : MM, SC, LD. Encadrement : MM, JCL, SG, PB, DR. Projet
549 administration : MM, JCL, SG, PB, DR. Acquisition de financement : DR. Les garants sont
550 Matthieu Million (MM) et Didier Raoult (DR).

551

552 **Déclaration de transparence**

553 MM et DR (les garants) affirment que le manuscrit est honnête, exact et
554 compte rendu transparent de l'étude faisant l'objet du rapport ; qu'aucun aspect important de l'étude n'a
555 été omis ; et que tout écart par rapport à l'étude comme prévu (et, le cas échéant,
556 enregistrés) ont été expliqués.

557

558 **Déclaration de disponibilité des données et des scripts**

559 Les données brutes sont accessibles au public en ligne dans deux référentiels publics en libre accès (Science Data
560 Banque, <https://doi.org/10.57760/sciencedb.07803> et DRYADE,
561 <https://doi.org/10.5061/dryad.ksn02v78v>). Les conditions de réutilisation sont sous licence Creative Commons
562 Zéro (CC0) pour les deux dépôts. Le code SAS est disponible sur demande auprès des auteurs.

563 **Les références**

- 564 1. Université John Hopkins et médecine : Centre de ressources sur le coronavirus 2023. Publié
565 13 mars 2023. Consulté le 31 mars 2023. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- 566 2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Taux de létalité et caractéristiques des patients
567 Mourir en relation avec le COVID-19 en Italie. *JAMA*. 2020;323:1775-6.
568 doi:10.1001/jama.2020.4683.
- 569 3. Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG, et al. Caractéristiques et résultats d'un
570 cohorte internationale de 600 000 patients hospitalisés atteints de COVID-19. *Int J Épidémiol*.
571 2023;dyade012. En ligne avant impression. doi.org/10.1093/ije/dyad012.
- 572 4. Lim A, Hippchen T, Unger I, et al. Une stratégie de prise en charge ambulatoire utilisant un
573 Le système d'alerte précoce numérique Coronataxi réduit la mortalité liée à la maladie à coronavirus 2019.
574 *Forum ouvert Infect Dis*. 2022;9:ofac063. doi:10.1093/ofid/ofac063.
- 575 5. Long L, Wu L, Chen L, et al. Effet de l'oxygénothérapie précoce et du traitement antiviral sur
576 progression de la maladie chez les patients atteints de COVID-19 : une étude rétrospective des dossiers médicaux
577 Chine. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(1):e0009051. doi:10.1371/journal.pntd.0009051.
- 578 6. Fournier PE, Houhamdi L, Colson P, et al. Vaccination et protection contre le SRAS-CoV-2
579 Contre la maladie clinique : une étude rétrospective, département des Bouches-du-Rhône, Sud
580 France, 2021. *Microbiol avant*. 2021;12:796807. doi:10.3389/fmicb.2021.796807.
- 581 7. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Analyse comparative des risques de
582 hospitalisation et décès associés au SRAS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) et delta
583 (B.1.617.2) variantes en Angleterre : une étude de cohorte. *Lancette*. 2022;399:1303-12.
584 doi :10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
- 585 8. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Nirmatrelvir oral pour les patients à haut risque,
586 Adultes non hospitalisés atteints du Covid-19. *N anglais J méd*. 2022;386:1397-408.
587 doi:10.1056/NEJMoa2118542.

- 588 9. Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Histoire naturelle du COVID-19 et thérapeutique
589 options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:1159-84. doi : 10.1080/1744666X.2021.1847640.
- 590 10. Traitement précoce du COVID-19 : analyse en temps réel de 2 669 études. Publié en mars,
591 2023. Consulté le 31 mars 2023. <https://c19early.org/>
- 592 11. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement la
593 nouveau coronavirus récemment apparu (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71.
594 doi : 10.1038/s41422-020-0282-0.
- 595 12. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. La chloroquine est un puissant inhibiteur du SRAS
596 infection et propagation du coronavirus. *Virole J.* 2005;2:69. doi : 10.1186/1743-422X-2-69.
- 597 13. Liu J, Cao R, Xu M, et al. L'hydroxychloroquine, un dérivé moins toxique de la chloroquine,
598 est efficace pour inhiber l'infection par le SRAS-CoV-2 in vitro. *Découverte de cellule.* 2020;6:16. est ce que je:
599 10.1038/s41421-020-0156-0.
- 600 14. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. Une carte d'interaction des protéines SARS-CoV-2
601 révèle des cibles pour la réutilisation des médicaments. *Nature.* 2020;583:459-68. doi : 10.1038/s41586-020-
602 2286-9.
- 603 15. Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, et al. Protéine comparative hôte-coronavirus
604 les réseaux d'interaction révèlent les mécanismes panviraux de la maladie. *Science.* 2020;370:eabe9403.
605 doi:10.1126/science.abe9403.
- 606 16. Morselli Gysi D, do Valle I, Zitnik M, et al. Cadre de médecine de réseau pour
607 identifier les opportunités de réutilisation des médicaments pour le COVID-19. *Proc Natl Acad Sci États-Unis.*
608 2021;118:e2025581118. doi : 10.1073/pnas.2025581118.
- 609 17. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, et al. *In vitro* tests combinés
610 l'hydroxychloroquine et l'azithromycine sur le SRAS-CoV-2 montrent un effet synergique. *microbe*
611 *Pathogène.* 2020;145:104228. doi:10.1016/j.micpath.2020.104228.

- 612 18. Gendrot M, Andreani J, Boxberger M, et al. Les médicaments antipaludéens inhibent la réplication
613 du SRAS-CoV-2 : Une évaluation in vitro. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101873.
614 doi:10.1016/j.tmaid.2020.101873.
- 615 19. Touret F, Gilles M, Barral K, et al. *In vitro* dépistage d'un produit chimique approuvé par la FDA
616 La bibliothèque révèle des inhibiteurs potentiels de la réplication du SRAS-CoV-2. *Représentant scientifique.* 2020;10:13093. est ce que je:
617 10.1038/s41598-020-70143-6.
- 618 20. Aherfi S, Pradines B, Devaux C, et al. Repositionnement de médicaments contre le SARS-CoV-1, SARS-
619 CoV-2 et MERS-CoV. *Futur Microbiol.* 2021;16:1341-70. doi:10.2217/fmb-2021-0019.
- 620 21. Boschi C, Bideau ML, Andreani J, et al. Hétérogénéité de la sensibilité à
621 hydroxychloroquine des isolats de SARS-CoV-2. *Avant Biosci (Landmark Ed).*
622 2021;26(12):1493-502. doi:10.52586/5043.
- 623 22. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine et azithromycine comme
624 traitement du COVID-19 : résultats d'un essai clinique ouvert non randomisé. *Inter J*
625 *Agents antimicrobiens.* 2020;56:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- 626 23. Association médicale mondiale. Déclaration de l'Association médicale mondiale d'Helsinki :
627 principes éthiques de la recherche médicale impliquant des sujets humains. *JAMA.* 2013;310:2191-4.
628 doi:10.1001/jama.2013.281053.
- 629 24. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Traitement précoce des patients COVID-19 avec
630 hydroxychloroquine et azithromycine : Une analyse rétrospective de 1061 cas à Marseille,
631 France. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738.
- 632 25. Lagier JC, Million M, Gautret P, et al. Résultats de 3 737 patients COVID-19 traités
633 avec hydroxychloroquine/azithromycine et autres régimes à Marseille, France : A
634 analyse rétrospective. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101791.
635 doi:10.1016/j.tmaid.2020.101791.

- 636 26. Million M, Lagier JC, Tissot-Dupont H, et al. Thérapie combinée précoce avec
637 l'hydroxychloroquine et l'azithromycine réduisent la mortalité chez 10 429 patients ambulatoires COVID-19.
638 *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22:1063-72. doi:10.31083/j.rcm2203116.
- 639 27. Lagier JC, Million M, Cortaredona S, et al. Résultats de 2111 COVID-19
640 Patients hospitalisés traités par hydroxychloroquine/azithromycine et autres régimes en
641 Marseille, France, 2020 : Une analyse rétrospective monocentrique. *Ther Clin Gestion des risques.*
642 2022;18:603-17. doi:10.2147/TCRM.S364022.
- 643 28. Million M, Chabriere E, Cortaredona S, et al. Facteurs prédictifs des essais cliniques sur
644 hydroxychloroquine pour la mortalité par COVID-19 pendant la première année de la pandémie : une méta-
645 la synthèse. *Afr J Clin Exper Microbiol.* 2022;23:1-13. doi:10.4314/ajcem.v23i1.1.
- 646 29. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTÉ : Hydroxychloroquine ou
647 chloroquine avec ou sans macrolide pour le traitement du COVID-19 : un registre multinational
648 analyse [publié en ligne avant impression, le 22 mai 2020] [rétracté dans : *Lancette.* 2020 juin
649 5;:nul]. *Lancette.* 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6
- 650 30. Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Vaccins et traitements Covid-19 : nous devons avoir des
651 données, maintenant. *BMJ.* 2022;376:o102. doi : 10.1136/bmj.o102.
- 652 31. Godlee F. Covid-19 : Les leçons perdues du Tamiflu. *BMJ.* 2020;371:m4701. est ce que je:
653 <https://doi.org/10.1136/bmj.m4701>.
- 654 32. Institut national de la statistique et des études économiques. Fichiers des personnes
655 décédées depuis 1970. Publié le 14 mars 2022. Consulté le 16 mars 2022.
656 <https://www.insee.fr/fr/information/4190491>.
- 657 33. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Preuves et données du monde réel
658 pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments. *JAMA.* 2018;320:867-8.
659 doi:10.1001/jama.2018.10136.

- 660 34. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Le renforcement du signalement des
661 Déclaration des études observationnelles en épidémiologie (STROBE) : lignes directrices pour la déclaration
662 études d'observation. *Lancette*. 2007;370:1453-7. doi :10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
- 663 35. Colson P, Fournier PE, Chaudet H, et al. Analyse des variants du SARS-CoV-2 de
664 24 181 patients illustrent le rôle de la mondialisation et des zoonoses dans les pandémies. *Devant*
665 *Microbiol*. 2021;12:786233. doi:10.3389/fmicb.2021.786233.
- 666 36. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Charge d'ARN viral déterminée par la cellule
667 la culture comme outil de gestion pour la sortie des patients atteints du SRAS-CoV-2 d'une maladie infectieuse
668 quartiers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1059-61. doi : 10.1007/s10096-020-03913-9.
- 669 37. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. L'utilisation de l'ivermectine est
670 Associé à une mortalité plus faible chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie à coronavirus 2019 :
671 L'étude sur l'ivermectine dans COVID Nineteen. *Poitrine*. 2021;159:85-92.
672 doi:10.1016/j.chest.2020.10.009.
- 673 38. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICÔNE (Ivermectine dans
674 COvid Nineteen) : L'utilisation de l'ivermectine est associée à une mortalité plus faible chez les
675 Patients hospitalisés atteints de COVID19. *medRxiv* 2020.06.06.20124461 ; est ce que je:
676 <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>.
- 677 39. Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) en collaboration
678 avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Directives éthiques internationales pour la santé-
679 Related Research Involving Humans, quatrième édition. 2016. Publié le 31 janvier 2017.
680 Consulté le 31 mars 2023. [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-Lignes-directrices-éthiques.pdf)
681 [Lignes directrices éthiques.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-Lignes-directrices-éthiques.pdf).
- 682 40. Million M, Lagier JC, Hourdain J, et al. Sécurité cardiovasculaire de
683 Hydroxychloroquine-Azithromycine chez 424 patients COVID-19. *Preprints.org* 2023,
684 2023030325. <https://doi.org/10.20944/preprints202303.0325.v1>.

- 685 41. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E, et al. Vers l'optimisation de
686 Dosage de l'hydroxychloroquine chez les patients COVID-19 de l'unité de soins intensifs. *Clin Infect Dis*.
687 2020;71:2227-9. doi : 10.1093/cid/ciaa394.
- 688 42. Consortium d'essais solidaires de l'OMS. Médicaments antiviraux réutilisés pour le Covid-19 - Intérimaire
689 Résultats des essais de solidarité de l'OMS. *N Engl J Méd*.2021;384:497-511.
690 doi:10.1056/NEJMoa2023184.
- 691 43. Bradford Hill AB. L'environnement et la maladie : association ou causalité ? *Proc*
692 *Royal Soc Med*. 1965;58:295-300.
- 693 44. Brouqui P, Lagier JC, Parola P, et al. Clairance virale chez les patients atteints de COVID-19 :
694 facteurs associés et le rôle du traitement antiviral. *Auteur*. 2023.
695 doi:10.22541/au.167948825.59270994/v1.
- 696 45. Chen L, Zhang ZY, Fu JG, et al. Efficacité et innocuité de la chloroquine ou
697 hydroxychloroquine dans le type modéré de COVID-19 : une étude prospective ouverte randomisée
698 étude contrôlée. medRxiv 2020.06.19.20136093. doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093
- 699 46. Huang M, Li M, Xiao F, et al. Données préliminaires issues d'une prospective multicentrique
700 étude observationnelle de l'innocuité et de l'efficacité de la chloroquine pour le traitement du COVID-19.
701 *Natl Sci Rev*. 2020;7:1428-36. doi:10.1093/nsr/nwaa113.
- 702 47. Kamran SM, Moeed HA, Mirza ZE, et al. Dissiper le brouillard: est-ce que l'hydroxychloroquine
703 Efficace pour réduire la progression de la maladie à coronavirus-2019 ? Un contrôle randomisé
704 Procès. *curé*. 2021;13:e14186. doi:10.7759/cureus.14186.
- 705 48. Hong KS, Jang JG, Hur J, et al. Administration précoce d'hydroxychloroquine pour une
706 Éradication du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2. *Infecter la mère*.
707 2020;52:396-402. doi:10.3947/ic.2020.52.3.396.

- 708 49. Su Y, Ling Y, Ma Y, et al. Efficacité du traitement précoce à l'hydroxychloroquine
709 prévention de l'aggravation de la pneumonie COVID-19, l'expérience de Shanghai, Chine. *Biosci*
710 *Les tendances*. 2021;14:408-414. doi:10.5582/bst.2020.03340.
- 711 50. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, et al. Diagnostic et prise en charge de la fièvre Q--
712 États-Unis, 2013 : recommandations du CDC et du Q Fever Working Group. *MMWR*
713 *Recommandation* 2013 ;62(RR-03):1-30.
- 714 51. Khullar D, Iéna AB. "Expériences naturelles" dans la recherche sur les soins de santé. *JAMA Santé*
715 *Forum*. 2021;2:e210290. doi:10.1001/jamahealthforum.2021.0290.
- 716 52. Craig P, Cooper C, Gunnell D, et al. Utiliser des expériences naturelles pour évaluer la population
717 interventions en santé : nouvelles directives du Medical Research Council. *Communauté J Epidemiol*
718 *Santé*. 2012;66:1182-6. doi:10.1136/jech-2011-200375.
- 719 53. Kerridge I, Lowe M, Henry D. Éthique et médecine factuelle. *BMJ*.
720 1998;316:1151-3. doi : 10.1136/bmj.316.7138.1151.
- 721 54. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Résultat à long terme de l'endocardite de la fièvre Q :
722 une enquête personnelle de 26 ans. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:527-35. doi:10.1016/S1473-
723 3099(10)70135-3.
- 724 55. Smith GC, Pell JP. Utilisation du parachute pour prévenir la mort et les traumatismes majeurs liés à
725 défi gravitationnel : revue systématique d'essais contrôlés randomisés. *BMJ*.
726 2003;327:1459-61. doi:10.1136/bmj.327.7429.1459.
- 727 56. Lagier JC, Raoult D. Maladies infectieuses mortelles comme Ebola : le parachute
728 paradigme. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:389-90. doi : 10.1016/j.cmi.2015.02.027.
- 729 57. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Résultats des soins de santé évalués avec
730 modèles d'étude par rapport à ceux évalués dans des essais randomisés. *Système de base de données Cochrane*
731 *Tour*. 2014;2014 :MR000034. doi :10.1002/14651858.MR000034.pub2.

- 732 58. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interprétation et impact
733 de données cliniques réelles pour le clinicien praticien. *Adv Ther.* 2018;35:1763-74. est ce que je:
734 10.1007/s12325-018-0805-y.
- 735 59. Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, et al. Diagnostic viral rapide et ambulatoire
736 prise en charge des cas suspects de COVID-19 se présentant à la référence des maladies infectieuses
737 hôpital de Marseille, France, - 31 janvier au 1er mars 2020 : Un instantané du virus respiratoire.
738 *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101632. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101632.
- 739 60. Lagier JC, Colson P, Tissot Dupont H, et al. Tester les rapatriés pour le SARS-Cov2 :
740 La quarantaine en laboratoire devrait-elle remplacer la quarantaine traditionnelle ? *Travel Med Infect Dis.*
741 2020;34:101624. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101624.
- 742 61. Giraud-Gatineau A, Gautret P, Colson P, Chaudet H, Raoult D. Évaluation de
743 Stratégies de lutte contre le COVID-19 : le paradigme français. *J Clin Med.* 2021;10:2942.
744 doi:10.3390/jcm10132942.
- 745 62. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine avec ou sans
746 Azithromycine dans le Covid-19 léger à modéré. *N anglais J méd.* 2020;383:2041-52.
747 doi:10.1056/NEJMoa2019014.
- 748 63. Groupe de collaboration RECOVERY. Effet de l'hydroxychloroquine chez les hospitalisés
749 Patients atteints du Covid-19. *N anglais J méd.* 2020;383:2030-40. doi:10.1056/NEJMoa2022926.
- 750 64. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. Un essai randomisé de
751 Hydroxychloroquine comme prophylaxie post-exposition pour Covid-19. *N anglais J méd.*
752 2020;383:517-25. doi:10.1056/NEJMoa2016638.
- 753 65. Ministère de la santé et de la prévention. Cabinet d'Olivier Véran. Communiqué de
754 presse – HYDROXYCHLOROQUINE. Publié le 27 mai 2020. Consulté le 31 mars 2023.
755 <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de->
756 [presse/article/communique-de-presse-hydroxychloroquine-27-mai-2020](https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/communique-de-presse-hydroxychloroquine-27-mai-2020).

- 757 66. Journal officiel de la république française n° 0128 du 27/05/2020. Publié le 27 mai
758 2020. Consulté le 31 mars 2023. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2020/05/27/0128>.
- 759 67. OMS. Maladie à coronavirus (COVID-19) : essai solidaire et hydroxychloroquine.
760 Publié le 19 juin 2020. Consulté le 31 mars 2023. [https://www.who.int/news-](https://www.who.int/news-salle/questions-et-reponses/item/coronavirus-maladie-covid-19-hydroxychloroquine)
761 [salle/questions-et-reponses/item/coronavirus-maladie-covid-19-hydroxychloroquine](https://www.who.int/news-salle/questions-et-reponses/item/coronavirus-maladie-covid-19-hydroxychloroquine).
- 762 68. Dubee V, Roy PM, Vielle B, et al. Hydroxychloroquine dans les cas légers à modérés
763 maladie à coronavirus 2019 : un essai en double aveugle contrôlé par placebo. *Clin Microbiol Infect*.
764 2021;27:1124-30. doi:10.1016/j.cmi.2021.03.005.
- 765 69. Roussel Y, Raoult D. Influence des conflits d'intérêts sur les positions publiques dans
766 L'ère du COVID-19, le cas de Gilead Sciences. *Nouveaux microbes Nouvel infect*. 2020;38:100710.
767 doi:10.1016/j.nmni.2020.100710.
- 768 70. Million M, Gautret P, Colson P, et al. Efficacité clinique des dérivés de la chloroquine dans
769 Infection COVID-19 : méta-analyse comparative entre le big data et le monde réel. *Nouveau*
770 *Microbes New Infect*. 2020;38:100709. doi:10.1016/j.nmni.2020.100709.
- 771 71. Rosengren A, Soderberg M, Lundberg CE, et al. COVID-19 chez les personnes âgées de 18 à 64 ans en
772 La Suède au cours de la première année de la pandémie : facteurs clés de maladie grave et de décès. *Glob*
773 *Épidémiol*. 2022;4:100095. doi : 10.1016/j.gloepi.2022.100095.
- 774 72. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression de préoccupation : Bombardier et al.,
775 "Comparaison de la toxicité gastro-intestinale supérieure du rofécoxib et du naproxène chez les patients atteints de
776 polyarthrite rhumatoïde," *N Engl J Med* 2000;343:1520-8. *N anglais J méd*. 2005;353:2813-4.
777 doi:10.1056/NEJMe058314.
- 778 73. Godlee F. Lettre ouverte à Roche concernant les données d'essai sur l'oseltamivir. *BMJ*. 2012;345:e7305.
779 doi : 10.1136/bmj.e7305.

780 **Tableau 1. Caractéristiques de base (n = 30 423)**

	Tous		HCQ-AZ†		Pas de HCQ-AZ†		p‡	Données manquantes		
	n	%col	n	%col	%ligne	n		%col	n	%col
N	30423		23172			7030		221		
Hommes	14505	47,7	11077	47,8	76,4	3312	47.1	0,310	116	52,5
Âge-Moyenne (std) Q1-Médiane-Q3	48,8 (17,1)	35-48-60	47,0 (16,1)	34-47-58		54,6 (19,0)	40-55-69		43,9 (15,2)	31-45-54
<50	15925	52.3	12981	56,0	81,5	2805	39,9	<.001	139	62,9
50-69	10786	35,5	8154	35.2	75,6	2560	36,4	0,060	72	32,6
70-89	3413	11.2	1934	8.3	56,7	1470	20.9	<.001	9	4.1
> 89	299	1.0	103	0,4	34,4	195	2.8	<.001	1	0,5
Période										
2020/03/03-2020/06/15	4132	13.6	3637	15.7	88,0	459	6.5	<.001	36	16.3
2020/06/16-2020/09/20	3269	10.7	2292	9.9	70.1	880	12.5	<.001	97	43,9
2020/09/21-2020/11/22	4322	14.2	2788	12.0	64,5	1458	20.7	<.001	76	34.4
2020/11/23-2021/03/21	5906	19.4	4536	19.6	76,8	1362	19.4	0,709	8	3.6
2021/03/22-2021/06/27	5621	18.5	4393	19.0	78,2	1225	17.4	0,004	3	1.4
2021/06/28-2021/09/21	4624	15.2	3752	16.2	81,1	871	12.4	<.001	1	0,5
2021/09/22-2021/12/31	2549	8.4	1774	7.7	69,6	775	11.0	<.001	0	0.0
Variantes du SRAS-CoV-2 (nmiss=8 759)††	18874		15035			3767			72	
A (Wohan)	4079	18.8	3598	21.1	88,2	449	9.9	<.001	32	28.1
B.1.160 (Marseille 4)	4445	20,5	3176	18.6	71,5	1231	27.3	<.001	38	33.3
B.1.7.7 (Royaume-Uni)	5035	23.2	3988	23.4	79,2	1045	23.1	0,708	2	1.8
B.1.617.2 (Delta)	5315	24,5	4273	25.1	71,7	1042	23.1	0,006	0	0.0
Patients externes	26638	87,6	21135	91.2	79,3	5282	75.1	<.001	221	100,0
Patients hospitalisés	4538	14.9	2530	10.9	55,8	2008	28.6	<.001	0	0.0
Transfert en unité de soins intensifs	544	1.8	321	1.4	59,0	223	3.2	<.001	0	0.0
Décès‡‡	535	1.8	191	0,8	35,7	344	4.9	<.001	0	0.0

781

† : HCQ : Hydroxychloroquine, AZ : Azithromycine. ‡ : Test du chi carré (HCQ-AZ contre pas de HCQ-AZ). †† : Les variantes avec n<4 000 ne sont pas affichées. ‡‡ : décès toutes causes confondues dans les 6 semaines.

782 **Tableau 2. Modèle multivariable de mortalité COVID-19 parmi les patients traités dans notre centre 2020-2021 (n = 30 202[†])**

		Modèle A				Modèle B				
		OU IC à 95 % [‡]	p	ORa, IC à 95 % ^{††}	p	OR, IC à 95 % [‡]	p	ORa, IC à 95 % ^{††}	p	
Sexe (réf. Femmes)	Hommes			1,61 1,32-1,96	<.001			1,61 1,32-1,96	<.001	
	50-69			6,52 3,21-13,3	<.001			6,47 3,19-13,1	<.001	
Âge (Réf. <50)	70-89			40,4 20,2-80,7	<.001			39,4 19,7-78,6	<.001	
	> 89			89,9 43,0-188	<.001			86,4 41,4-180	<.001	
Période (Réf. 2020/03/03-2-020/06/15)	2020/06/16-2-020/09/20			0,94 0,61-1,46	0,787			0,92 0,59-1,43	0,704	
	2020/09/21-2-020/11/22			1,21 0,83-1,76	0,313			1,16 0,80-1,69	0,438	
	2020/11/23-2-021/03/21			1,96 1,39-2,77	<.001			1,90 1,34-2,68	<.001	
	2021/03/22-2-021/06/27			1,06 0,71-1,58	0,787			0,99 0,65-1,50	0,958	
	2021/06/28-2-021/09/21			1,13 0,72-1,76	0,599			1,06 0,67-1,69	0,789	
Patients externes (réf. Non)	2021/09/22-2-021/12/31			1,27 0,83-1,95	0,262			1,22 0,78-1,91	0,395	
	Oui			0,05 0,04-0,07	<.001			0,05 0,04-0,07	<.001	
Traitement (réf. HCQ-AZ^{‡‡}(n=23 172))	HCQ-AZ vs sans HCQ-AZ ^{‡‡} (n=7 030)	0,16 0,14-0,19	<.001	0,55 0,45-0,68	<.001	HCQ-AZ vs AZ uniquement ^{‡‡} (n=3 144)	0,10 0,07-0,13	<.001	0,51 0,35-0,72	<.001
						vs IVM-AZ ^{‡‡} (n=1 434)	0,17 0,11-0,27	<.001	0,54 0,31-0,97	0,029
						HCQ-AZ vs HCQ uniquement ^{‡‡} (n=566)	0,67 0,20-2,26	0,974	0,85 0,22-3,25	1,000
						HCQ-AZ vs. HCQ retardé par IVM-AZ ^{‡‡} (n=329)	0,15 0,07-0,33	<.001	0,44 0,17-1,15	0,157
						HCQ-AZ vs. IVM seul ^{‡‡} (n=98)	0,07 0,03-0,21	<.001	0,50 0,15-1,72	0,692
HCQ-AZ vs HCQ-IVM ^{‡‡} (n=17)	0,27 0,00-23,9	0,988	0,93 0,00-178	1,000						
vs Autre traitement (n=1 771)	0,37 0,21-0,64	<.001	0,49 0,26-0,93	0,018						

783

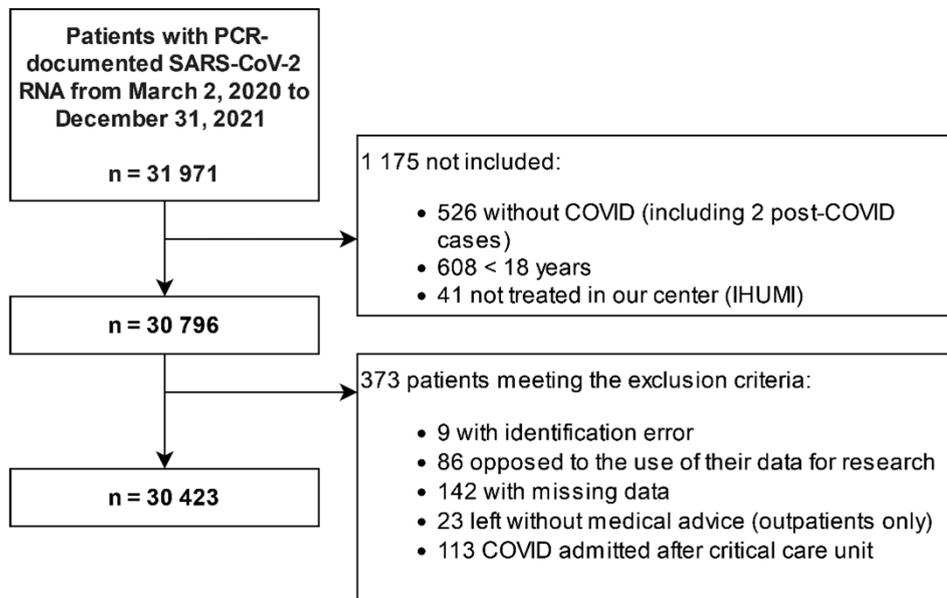
784

785

† : Au total, 221 patients ont été exclus en raison de données de traitement manquantes (voir tableau 1). ‡ : Odds ratio brut avec intervalle de confiance à 95 %, †† : Odds ratio ajusté avec intervalle de confiance à 95 %. ‡‡ : HCQ : Hydroxychloroquine, AZ : Azithromycine, IVM : Ivermectine. La correction de Tukey a été utilisée pour calculer les valeurs p et les rapports de cotes pour les variables du groupe de traitement (modèle B).

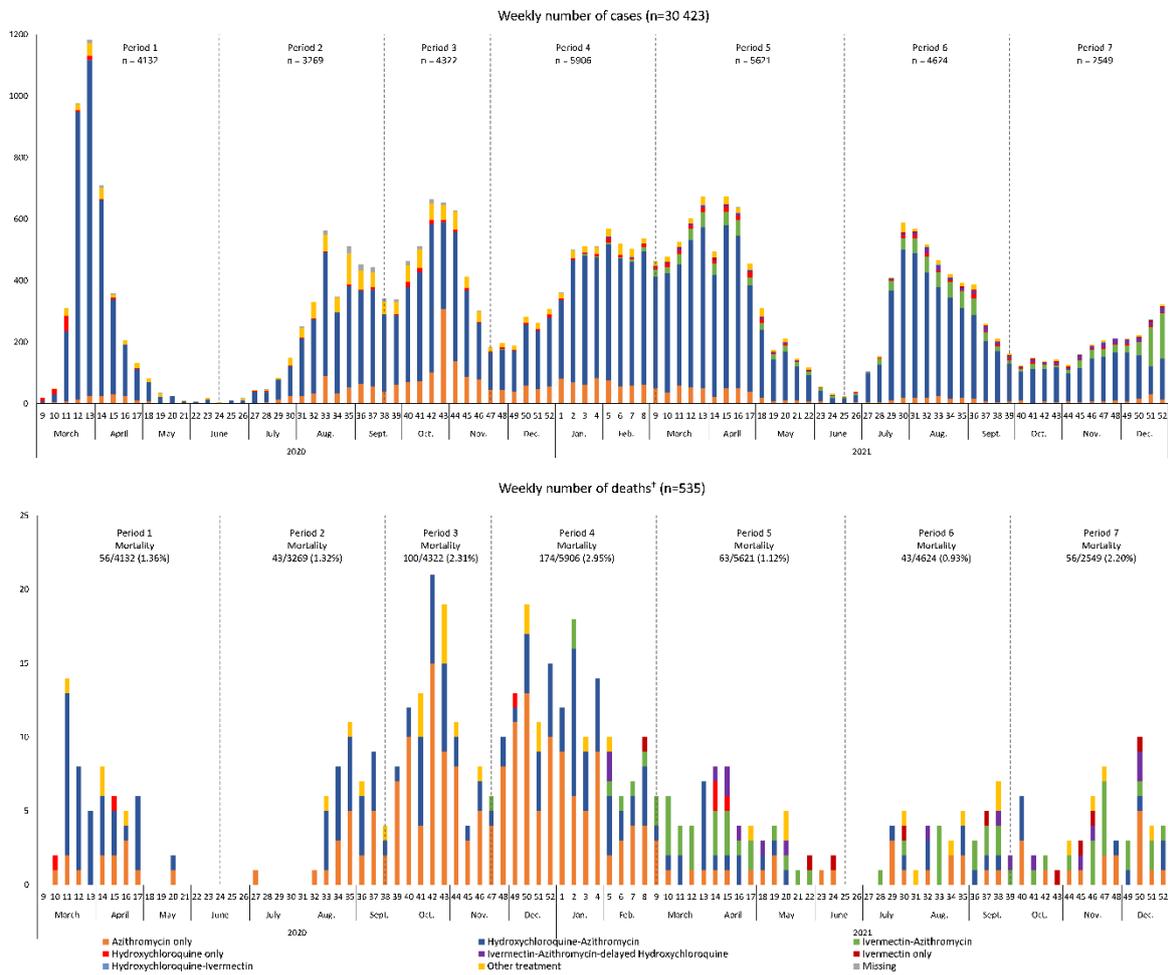
786 Les figures

787 Figure 1. Organigramme de l'étude



788

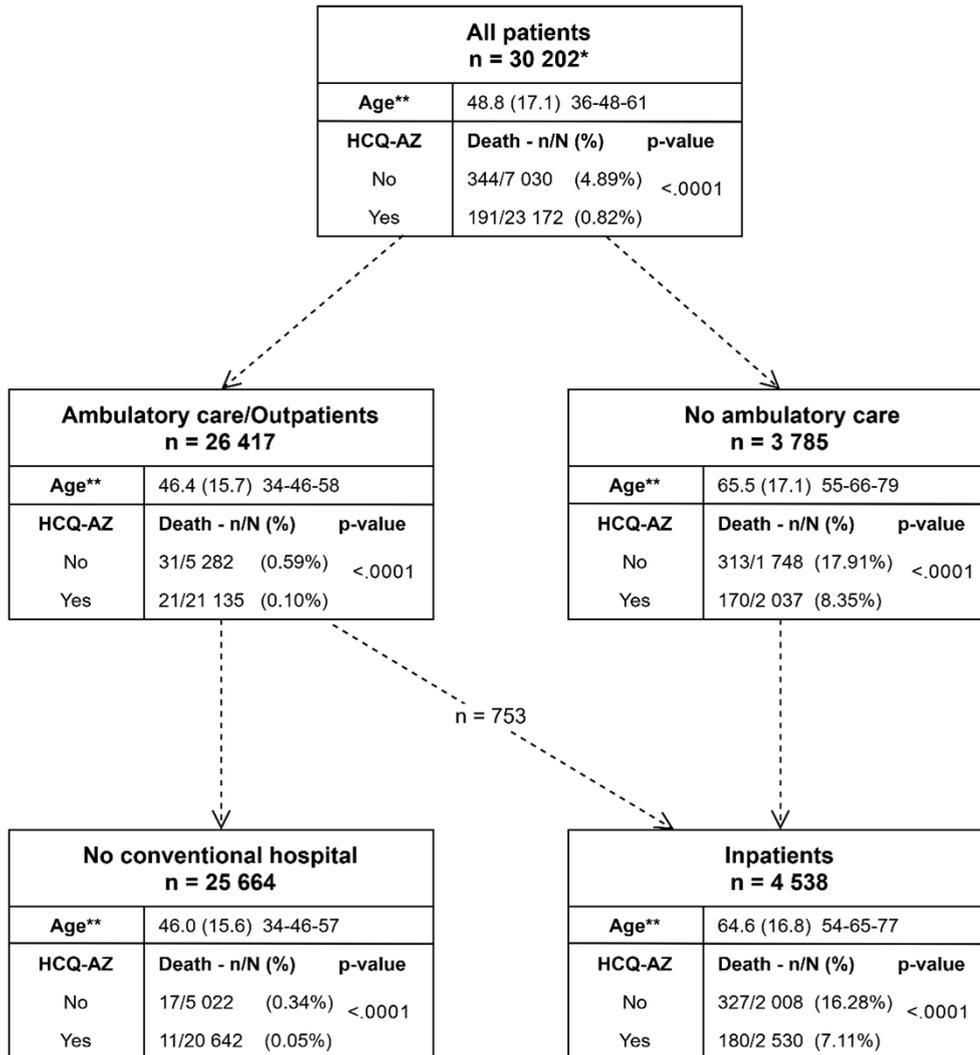
789 **Figure 2. Nombre de patients COVID-19 traités dans notre centre par semaine, période et**
 790 **traitement (n = 30 423)**



791

792 † : Décès toutes causes confondues dans les 6 semaines suivant l'admission.

793 **Figure 3. Organigramme des parcours de soins (n=30 202*)**

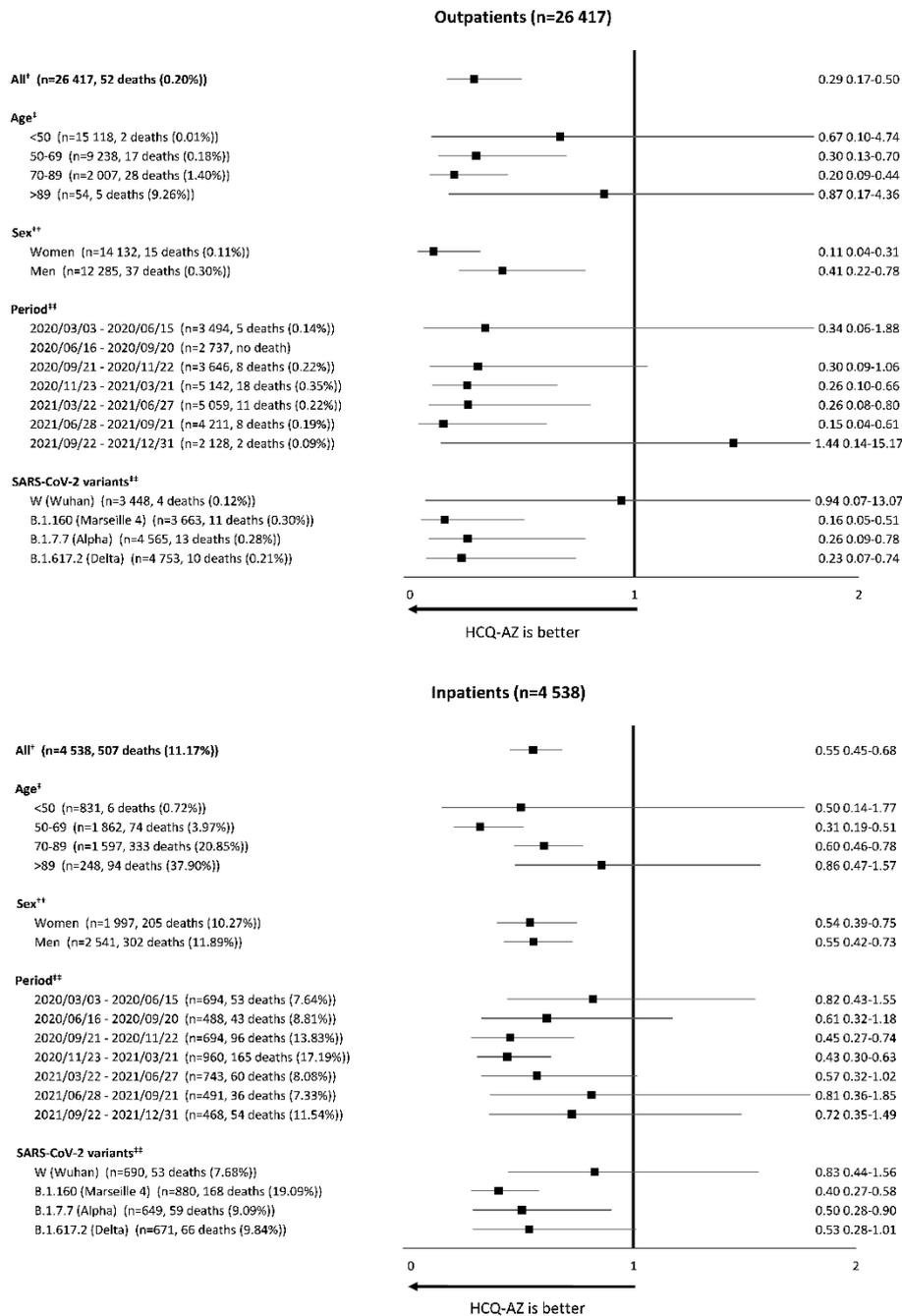


794

795 * 221 patients ont été exclus en raison de données de traitement manquantes, **Moyenne (écart type)

796 Quartile 1-médiane-Quartile 3.

797 **Figure 4. Graphique en forêt de l'association entre HCQ-AZ et la mortalité à 6 semaines**



798

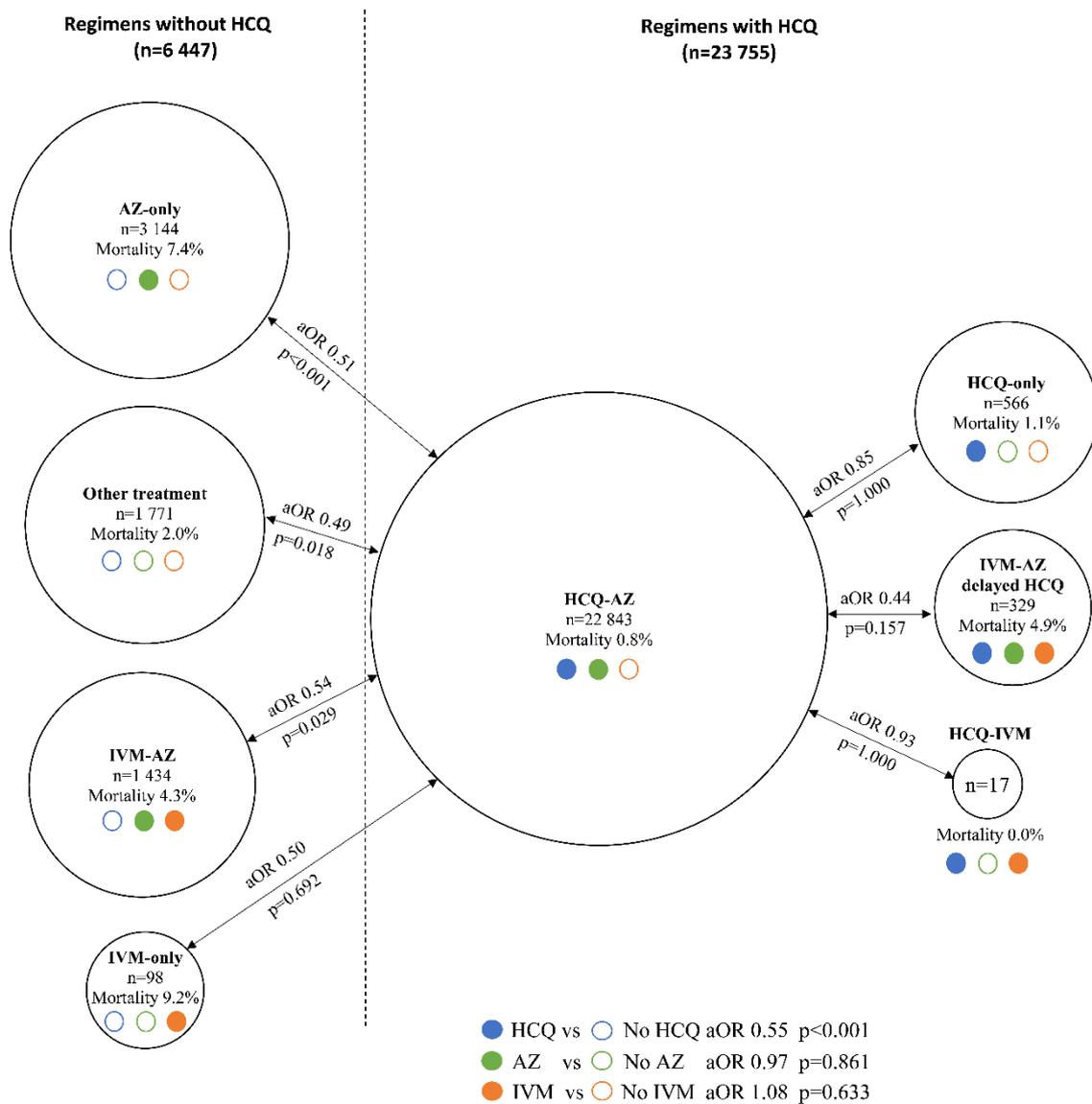
799 † : Rapport de cotes ajusté selon le sexe, l'âge et la période avec IC à 95 %. ‡ : cotes ajustées en fonction du sexe et de la période

800 rapport avec IC à 95 %. †† : Odds ratio ajusté selon l'âge et la période avec IC à 95 %. ‡‡ : Sexe- et âge-

801 Odds ratio ajusté avec IC à 95 %. Un total de 753 patients étaient à la fois des patients ambulatoires et des patients hospitalisés

802 (voir Figure 2).

803 **Figure 5. Résumé des comparaisons entre les groupes de traitement et effet sur la mortalité**
 804 **associé à chaque médicament antiviral (n = 30 202)**



805

806 HCQ : hydroxychloroquine, AZ : azithromycine, IVM : ivermectine. aOR : rapport de cotes ajusté.

807 Les résultats détaillés avec des intervalles de confiance à 95 % sont disponibles dans le texte principal, tableaux 1 et 2

808 et tableau supplémentaire 1.