

Hydroxychloroquine et Covid-19 : résumé d'un an de controverse

Hervé Seitz

▶ **To cite this version:**

Hervé Seitz. Hydroxychloroquine et Covid-19 : résumé d'un an de controverse. 2021. hal-03231601

HAL Id: hal-03231601
https://hal.science/hal-03231601

Preprint submitted on 20 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Hydroxychloroquine et Covid-19 : résumé d'un an de controverse

Hervé Seitz[1]

1. Institut de Génétique Humaine, UMR 9002 CNRS et université de Montpellier (email : herve.seitz@igh.cnrs.fr).

Mots-clés : Covid-19 ; hydroxychloroquine ; azithromycine

Résumé

Alors que la pandémie de Covid-19 atteignait l'Europe en début d'année 2020, plusieurs études ont conclu à l'efficacité d'un traitement à l'hydroxychloroquine, combinée à l'azithromycine. L'enthousiasme d'une partie de la population, alimenté par une communication agressive sur les réseaux sociaux, s'est heurté au scepticisme de la communauté scientifique, qui pointait les fautes commises dans la génération et l'interprétation de ces données. Le grand public s'est emparé avec avidité d'une question médico-scientifique, mais cette bonne volonté a parfois été détournée par des argumentations fallacieuses. Après un an de débats passionnés, une synthèse sincère des arguments en faveur ou en défaveur de l'efficacité de ce traitement n'avait pas encore été dressée : c'est l'objet de cet article.

Efficacité de la chloroquine en culture cellulaire

Sur des cellules en culture, plusieurs molécules présentent une activité répressive de la multiplication du SARS-CoV-2, et notamment la nitazoxanide, le remdesivir et la chloroquine, qui, chacune, réprime efficacement le virus à de faibles concentrations de drogue [1]. Ces résultats allaient être généralisés à l'hydroxychloroquine (HCQ), chimiquement similaire à la chloroquine, moins toxique, et qui présente une activité semblable contre le virus en culture cellulaire [2, 3]. Ces données *ex vivo* pouvaient suggérer une efficacité *in vivo*, mais sans la garantir [1].

Il allait notamment s'avérer, pendant l'été 2020, que la lignée cellulaire choisie pour l'expérience initiale (la lignée VeroE6, dérivée de cellules épithéliales du rein) n'émulait pas fidèlement les cellules de l'épithélium des voies respiratoires : dans des modèles plus réalistes (un épithélium respiratoire humain reconstitué ; et *in vivo*, chez le Macaque), l'hydroxychloroquine ne présente plus d'effet bénéfique [5].

Des statistiques trompeuses

C'est l'IHU de Marseille qui a publié la première analyse de l'effet de l'HCQ *in vivo*, en mars 2020, dans une étude qui comparait 26 patients traités à l'HCQ à 16 patients traités par le standard de soins [6]. Alors que la description de cet essai clinique annonçait une recherche du virus sur des prélèvements opérés 1, 4, 7 et 14 jours après le début du traitement, et une série de mesures de paramètres cliniques, la plupart de ces données sont ignorées dans l'article. Cette omission était d'autant moins compréhensible que l'article mentionne un décès et trois envois en réanimation, qui ont tous eu lieu dans la cohorte traitée à l'HCQ. Les seules données présentées (des mesures d'abondance d'ARN viral

1. Il existait même un précédent inquiétant, celui du virus Chikungunya, contre lequel la chloroquine est efficace en culture cellulaire, alors qu'elle aggrave l'infection *in vivo* [4].

par RT-PCR) semblaient peu fiables, puisque le statut virologique de plusieurs patients fluctuait de manière erratique au fil des jours, positifs un jour, négatifs le lendemain, positifs à nouveau le surlendemain. Plusieurs types de manipulations des données, et de modification des méthodes d'évaluation, venaient également invalider l'analyse (les patients traités HCQ et dont l'état s'était détérioré étaient exclus des statistiques, améliorant artificiellement l'apparence des résultats ; des données manquantes étaient remplacées par des extrapolations ; l'effet du traitement était mesuré par une méthode, le test d'hypothèses multiples, connue pour générer un nombre disproportionné de faux positifs ; les patients de la cohorte traitée HCQ tendaient à être à un stade plus avancé de la maladie que ceux de la cohorte-contrôle, or l'ARN viral n'est détecté dans les prélèvements nasopharyngés qu'en début de maladie). Au prix de ces manipulations, les auteurs pensaient voir un effet bénéfique du traitement à l'HCQ, spécialement sur la sous-cohorte de 6 patients qui avaient également été traités à l'azithromycine (AZI).

Ces erreurs et ces sélections de données empêchaient de conclure sur l'efficacité du traitement, mais le laboratoire auteur de l'étude a entamé une bruyante campagne de propagande [2] en faveur de la bithérapie HCQ+AZI, amplement relayée par une population affolée par l'épidémie. L'article précisait qu'un essai clinique chinois avait mis en évidence une activité de la chloroquine, mais la source de cette information s'avérait être une communication non étayée, reprise dans une conférence regroupant médecins et représentants des autorités chinoises, sans justification scientifique [7].

Un correctif de l'article de l'IHU a été publié dix mois plus tard : on y apprenait que les effectifs des cohortes publiées étaient faux, qu'un deuxième décès (également parmi les patients traités HCQ) avait été dissimulé, ainsi que deux autres transferts en réanimation [8]. Les conclusions présentées en mars 2020 par l'IHU de Marseille étaient donc basées sur une analyse statistique trompeuse, appliquée à des données qui avaient elles-mêmes été manipulées.

Taux de létalité

Le taux de létalité de la Covid-19 en France au printemps 2020 a été évalué entre 0,7 et 0,8% [9, 10]. De son côté, l'équipe de l'IHU de Marseille a publié un article où elle annonçait un taux de létalité de 0,75% dans la cohorte qu'elle avait traitée avec la bithérapie HCQ+AZI [11]. En réalité, une note de bas de page en fin d'article précise que, pendant la rédaction de l'article, deux patients traités supplémentaires sont décédés, amenant le taux de létalité à 0,9% – et trois autres patients traités sont encore en sursis (selon leur sort, le taux de létalité final allait donc s'établir entre 0,9 et 1,2%). Il apparaît donc que les auteurs ont publié leur étude avant qu'elle soit terminée, ce qui les a amenés à sous-estimer le taux de létalité de leur cohorte. Il est à noter que leur abondante communication médiatique (à partir du 9 avril 2020) s'était faite à un stade encore plus prématuré, où ils annonçaient un taux de létalité de 0,47% : cet artifice a donc divisé par au moins deux le taux de létalité apparent de la cohorte.

Le *LancetGate* : le grand public prend conscience de la fraude scientifique

Une large étude rétrospective a été publiée fin mai, selon laquelle les malades de la Covid-19 traités à l'HCQ (avec ou sans AZI) n'ont pas évolué plus favorablement, ils auraient même évolué plus défavorablement que des patients traités autrement [12]. Cet article prétendait baser ses conclusions sur l'analyse de 96 032 patients, répartis sur 671 hôpitaux de par le monde. Cet article a donné un prétexte officiel à la fin de la tolérance pour la prescription de l'HCQ contre la Covid-19, notamment en France, où les 16 essais cliniques la concernant ont été suspendus. Mais plusieurs observations étranges jetaient un doute sur la sincérité des données présentées dans l'article : notamment, des homogénéités inattendues entre des régions géographiques distinctes ; une classification des patients selon leur ethnicité, alors que ces données sont illégales dans plusieurs des pays représentés dans l'étude ; et l'impossibilité d'identifier les hôpitaux qui auraient ainsi partagé les données médicales de leurs patients

2. Sur différents médias et réseaux sociaux : YouTube, plusieurs comptes Twitter, interviews dans des magazines, ou radio- ou télé- diffusées, ...

avec la compagnie qui disait les avoir fournies aux auteurs. Le scandale n'a pas tardé à éclater : trois des quatre auteurs ont déclaré rétracter l'article, avouant leur impossibilité à vérifier la réalité des données fournies par le quatrième auteur, et dont l'authenticité était très suspecte [13].

Par les conséquences qu'elle a eues (la suspension de nombreux essais cliniques), cette affaire a eu un grand retentissement dans le public : la science était réputée auto-correctrice, il semblait invraisemblable que des chercheurs prennent le risque d'inventer ou de modifier leurs données, et de se faire découvrir. En réalité, les affaires de fraude scientifique sont très fréquentes, et il semble qu'elles soient rarement découvertes [3]. Alors que la communauté scientifique est, dans l'ensemble, très consciente de ce triste état de fait, c'est à l'occasion de ce *LancetGate* que le grand public a découvert que des chercheurs pouvaient parfois faire délibérément mentir leurs résultats. Le traitement de ce scandale aura été exemplaire (il n'aura fallu que quelques jours de discussion pour que les trois auteurs rétractent cet article et expliquent l'origine du problème), alors que la rétractation de l'article initial de l'équipe de l'IHU de Marseille sur l'utilisation de l'HCQ contre la Covid-19 se fait attendre, malgré l'accumulation de preuves d'erreurs et de manipulation des données [4].

Biais de composition des cohortes

Arguant de l'immoralité qu'il y aurait à constituer une cohorte-contrôle si le traitement HCQ+AZI est efficace (les patients affectés à la cohorte-contrôle seraient alors privés d'un traitement légitime), l'IHU de Marseille n'a pas souhaité organiser un essai clinique aux cohortes randomisées. En revanche, tous les patients qu'elle prenait en charge n'étaient pas aptes à être traités à l'HCQ+AZI (notamment les patients présentant un électrocardiogramme suggestif d'un risque cardiaque), et ont donc été versés dans une cohorte « contrôle » qui a pu servir de référence à la cohorte traitée à la bithérapie HCQ+AZI [14]. La comparaison montre que les patients de la cohorte traitée HCQ+AZI connaissent généralement des issues plus favorables que les patients de la cohorte contrôle (baisse du risque d'envoi en réanimation ou décès, raccourcissement de la durée d'hospitalisation et de portage viral), mais puisque la cohorte dite « contrôle » était constituée de patients plus fragiles, il est impossible d'attribuer ces bénéfices au traitement lui-même. Les patients qui avaient été versés dans la cohorte « contrôle » étaient en effet, avant le début de l'étude, plus gravement malades, plus âgés, plus fréquemment porteurs de comorbidités, que les patients qui allaient être traités à l'HCQ+AZI.

Le mythe du « miracle marseillais »

Lancée dans les médias par quelques chercheurs de l'IHU de Marseille [5], une rumeur s'est beaucoup propagée dans le public : celle selon laquelle le taux de mortalité de la Covid-19 serait exceptionnellement bas dans les Bouches-du-Rhône, grâce éventuellement au traitement HCQ+AZI largement administré à l'IHU de Marseille.

En réalité, il est difficile de comparer les statistiques de mortalité entre des hôpitaux plus ou moins surchargés (en particulier, les régions Grand-Est et Île-de-France ont connu une vague d'hospitalisation qui a spécifiquement dégradé leurs conditions de travail au printemps 2020), et entre des zones géographiques dont les pyramides des âges sont différentes (puisque les patients âgés sont plus susceptibles de mourir de la maladie ; [15]). En tout état de cause, les Bouches-du-Rhône se sont comportées comme l'essentiel des départements français pendant toute la durée de la première vague épidémique [6] : voir Figure 1. La mortalité des patients hospitalisés pour cause de Covid-19 y a été de 15%, et 24 autres départements ont connu des taux de mortalité inférieurs.

3. Le lecteur pourra avoir un aperçu de soupçons de fraude dans certaines entrées du forum PubPeer, dédié à la discussion d'articles scientifiques. Certaines accusations sont manifestement exagérées, mais de nombreuses fraudes réelles ont été mises en évidence par les contributeurs de ce forum.

4. Voir plus haut, rubrique « Des statistiques trompeuses », ainsi que l'échange de correspondance dans la section *Letters to the Editor* du volume 57(1) de l'*International Journal of Antimicrobial Agents* (janvier 2021).

5. Interviews d'É. Chabrière sur LCI le 27/03/2020, de D. Raoult sur LCI les 26/05/2020 et 27/10/2020.

6. Ce traitement n'a plus été utilisé en France contre la Covid-19 pendant les vagues suivantes : les autorisations dérogatoires et temporaires, accordées au printemps 2020, n'ont pas été renouvelées.

L'effet cocktail entre hydroxychloroquine et azithromycine

Il a beaucoup été répété que l'HCQ est un vieux médicament, dont les effets secondaires sont bien connus, et dont le risque est donc maîtrisé. Dans la population générale [7], cette affirmation est essentiellement vraie : une étude rétrospective, réalisée sur des données accumulées avant l'épidémie de Covid-19, montre que, si le traitement ne s'étalait que sur une courte période, les patients traités par l'HCQ (pour des problèmes rhumatologiques, l'une des indications habituelles de l'HCQ) ont rarement souffert d'effets secondaires gênants [16].

Mais parmi les centaines de milliers de patients traités à l'HCQ, certains avaient dû, temporairement, prendre un traitement antibiotique en supplément : la même étude a donc pu comparer les patients traités à l'HCQ+AZI aux patients traités à l'HCQ en combinaison avec un autre antibiotique. L'analyse met en évidence une augmentation de la fréquence des troubles cardiaques chez les patients traités à la bithérapie HCQ+AZI, dont le risque de mort par arrêt cardiaque est multiplié par deux. Chacun des deux médicaments est certes bien connu, pris séparément, mais ils présentent chacun une toxicité cardiaque, qui est multipliée par un « effet cocktail » qui n'avait apparemment pas été anticipé au moment de la mise au point de cette bithérapie.

Essais cliniques randomisés et non-randomisés

À la suite de la rumeur d'efficacité de l'HCQ, éventuellement en combinaison avec l'AZI, les institutions médicales de plusieurs pays ont initié des essais cliniques randomisés en bonne et due forme, pour en vérifier la teneur. Ces essais (la plupart, regroupés dans l'essai international « *Solidarity* », ainsi que « *Recovery* ») n'ont pas détecté de bénéfice du traitement à l'HCQ [17, 18]. En France, un essai (« Covidoc ») a également évalué l'effet de la combinaison d'HCQ avec l'AZI ; l'essai a été suspendu en mai 2020 après des soupçons de mortalité accrue suite à la bithérapie (soupçons basés sur des données apparemment frauduleuses, celles du *LancetGate* : voir plus haut), et il n'a pas été jugé utile de le poursuivre quand ces soupçons ont été dissipés – le recul de l'épidémie ne facilitant pas non plus le recrutement de volontaires. Les résultats collectés pendant l'activité de cet essai n'ont pas été jugés dignes de publication. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a publié, en octobre 2020, une synthèse sur les essais réalisés internationalement, justifiant son refus d'accorder une recommandation temporaire d'utilisation de l'HCQ contre la Covid-19 [19].

Selon une rumeur tenace, ces essais n'auraient pas suivi le « protocole Raoult » (nom donné génériquement à la bithérapie proposée par l'IHU de Marseille), parce que les patients inclus dans ces essais auraient été gravement atteints, alors que le protocole ne serait efficace qu'administré en début de maladie. En réalité, les études de l'IHU de Marseille elles-mêmes n'incluent les patient qu'environ une semaine après déclaration des symptômes, de manière similaire à ce qui a été réalisé dans les essais randomisés (moyenne de 6,4 jours dans [11]). Cette rumeur s'est propagée dès la fin du mois de mars 2020, semblant donc tirer son origine du premier article de l'IHU de Marseille sur le sujet – où, pourtant, seuls deux patients avaient été traités à la bithérapie HCQ+AZI alors que leur infection n'atteignait encore que les voies respiratoires supérieures [6] ; il est donc difficile de rationaliser cette rumeur. Il a également été observé qu'un traitement préventif à l'HCQ, avant inoculation du virus, n'affectait pas la charge virale chez le Macaque [5]. De manière similaire chez l'Homme, les patients traités à long terme par l'HCQ (pour l'une de ses indications habituelles : polyarthrite rhumatoïde ou lupus) ne sont pas particulièrement protégés (leur taux de mortalité par Covid-19 est le même que chez les patients non traités par l'HCQ ; [20]).

Outre les essais randomisés à larges effectifs, une multitude de petits essais ont été menés, selon des procédures variées (essais randomisés ou non, traitements administrés à différents stades de la maladie, ...). Les petits effectifs sont plus sensibles aux fluctuations statistiques que ne le sont les grandes cohortes (où ces fluctuations tendent à s'annuler mutuellement), et il est arrivé que certains petits essais observent un effet bénéfique

7. Il faut toutefois remarquer que les patients Covid-19 ne sont pas représentatifs de la population générale, et que, fragilisés par la maladie, ils pourraient être plus sensibles à la toxicité de l'HCQ – cette question a été systématiquement ignorée dans les affirmations répétées de l'inocuité de ce traitement. Des mesures d'inocuité auraient également dû être réalisées chez des malades Covid-19.

du traitement à l'HCQ sur un score clinique ou un autre. Des sites Internet communautaires (par exemple, `https://hcqmeta.com/`) annoncent recenser ces essais, et y voir la preuve d'une efficacité du traitement à l'HCQ (avec ou sans AZI) contre la Covid-19. En réalité, même pour un traitement inefficace, il est statistiquement attendu que de petites cohortes donnent, occasionnellement, un résultat positif ou négatif qui semble significatif, du simple fait des fluctuations statistiques. La compilation de ces résultats disparates, loin de démontrer un effet bénéfique du traitement sur un score clinique à géométrie variable (mortalité, durée d'hospitalisation, détection de l'ARN viral, ...), témoigne au contraire de leur irreproducibilité, et de leur sensibilité aux aléas des petits effectifs.

Plusieurs méta-analyses ont compilé les résultats d'une grande variété d'essais cliniques, menés dans des conditions très diverses (voir par exemple [21, 22, 23]). Les résultats de ces méta-analyses tendaient à montrer que l'HCQ, avec ou sans AZI, était inefficace pour réduire la mortalité ou la sévérité des symptômes des patients Covid-19, mais certaines de ces études ont été critiquées pour des faiblesses méthodologiques (voir par exemple [24] et https://pubpeer.com/publications/C3B8EF87552F1FA861A8AA05497C9C). Au final, les conclusions de ces méta-analyses reposaient essentiellement sur les plus gros essais randomisés (*Solidarity* et *Recovery*), qui avaient montré de manière convaincante l'inutilité clinique de l'HCQ contre la Covid-19.

Conclusion

Dans l'état d'affolement collectif où se trouvait la population française au printemps 2020, ces rumeurs d'efficacité du traitement à l'HCQ ont rapidement trouvé un large écho, et sont sorties du champ médical et scientifique pour occuper le débat public. Dans une sorte de « boulangisme médical », un mouvement informel s'est cristalisé autour de thématiques politiques empruntées à la fois aux traditions de gauche et de droite (méfiance envers les multinationales pharmaceutiques, traditionnalisme dans la pratique médicale, tiers-mondisme teinté de nationalisme, ...), et polarisée par le culte d'une personnalité perçue comme un vieux héros rassurant, le directeur de l'IHU de Marseille, le professeur Raoult. La totalité du débat a été monopolisée par des politiciens et des médecins médiatiques, qui discutaient des mérites potentiels de ce traitement sans jamais aborder le fond du sujet : la falsification de la preuve d'efficacité, pourtant manifeste à la lecture de ces articles scientifiques que tous ces experts auto-proclamés commentaient publiquement.

Un an plus tard, la controverse est essentiellement éteinte, l'HCQ n'est plus perçue comme le traitement efficace et bon marché qu'elle avait paru être au printemps 2020. Outre la succession d'échecs de ce traitement en essais cliniques, il est apparu que sa mise en œuvre était coûteuse, nécessitant une surveillance hospitalière, dont la facturation a soulevé une nouvelle polémique [25]. Dans cet épisode, où l'intérêt soudain du grand public pour la biologie moléculaire a souvent été alimenté par des informations douteuses, le monde médical et scientifique aura douloureusement expérimenté les principes de la communication à l'heure de la post-vérité : à court terme, un mensonge asséné avec suffisamment de conviction rend inaudible le discours rationnel et honnête de l'approche scientifique. Il a fallu un effort sur le long terme pour faire accepter la vérité, ce qui s'accorde mal avec les exigences de rapidité imposées par les formes actuelles du débat public.

Déclaration de conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

L'auteur tient à remercier Germain Busto, Jérôme Cavaillé, Aurélie Delage, Marc Lemonnier, Bernard Mari et Clément Mettling, pour leur relecture attentive du manuscrit et leurs suggestions d'améliorations.

Données et scripts

Le script utilisé pour générer la Figure 1, et l'origine des données représentées, sont accessibles à : `https://github.com/HKeyHKey/Covid19/tree/master/Resume_un_an_de_controverse`.

Références

[1] Wang, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel

coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* **30**, 269–271 (2020).

[2] Liu, J. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* **6**, 16 (2020).

[3] Touret, F. *et al.* In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep* **10**, 13093 (2020).

[4] Roques, P. *et al.* Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing Chikungunya virus infection. *Viruses* **10**, 268 (2018).

[5] Maisonnasse, P. *et al.* Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* **585**, 584–587 (2020).

[6] Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **56**, 105949 (2020).

[7] Gao, J., Tian, Z. & Yang, X. Breakthrough : Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* **14**, 72–73 (2020).

[8] Gautret, P., Hoang, V. T., Lagier, J.-C. & Raoult, D. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents* **57**, 106239 (2021).

[9] Salje, H. *et al.* Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* **369**, 208–211 (2020).

[10] Roques, L., Klein, E. K., Papaïx, J., Sar, A. & Soubeyrand, S. Using early data to estimate the actual infection fatality ratio from COVID-19 in France. *Biology (Basel)* **9**, 97 (2020).

[11] Million, M. *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin : A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* **35**, 101738 (2020).

[12] Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F. & Patel, A. N. RETRACTED : Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19 : a multinational registry analysis. *Lancet* **S0140-6736** (2020).

[13] Mehra, M. R., Ruschitzka, F. & Patel, A. N. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19 : a multinational registry analysis. *Lancet* **395**, 1820 (2020).

[14] Lagier, J.-C. *et al.* Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France : A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* **36**, 101791 (2020).

[15] Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).

[16] Lane, J. C. E. *et al.* Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis : a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol* **2**, e698–e711 (2020).

[17] RECOVERY Collaborative Group *et al.* Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 2030–2040 (2020).

[18] WHO Solidarity Trial Consortium *et al.* Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* **384**, 497–511 (2021).

[19] Martin, D. Utilisation de l'hydroxychloroquine dans la maladie Covid-19. Communiqué de l'ANSM (2020). `https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/18/20201024-courrier-utilisation-hydroxychloroquine.pdf`.

[20] Rentsch, C. T. *et al.* Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality : a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol* **3**, e19–e27 (2021).

[21] Juul, S. *et al.* Interventions for treatment of COVID-19 : A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med* **17**, e1003293 (2020).

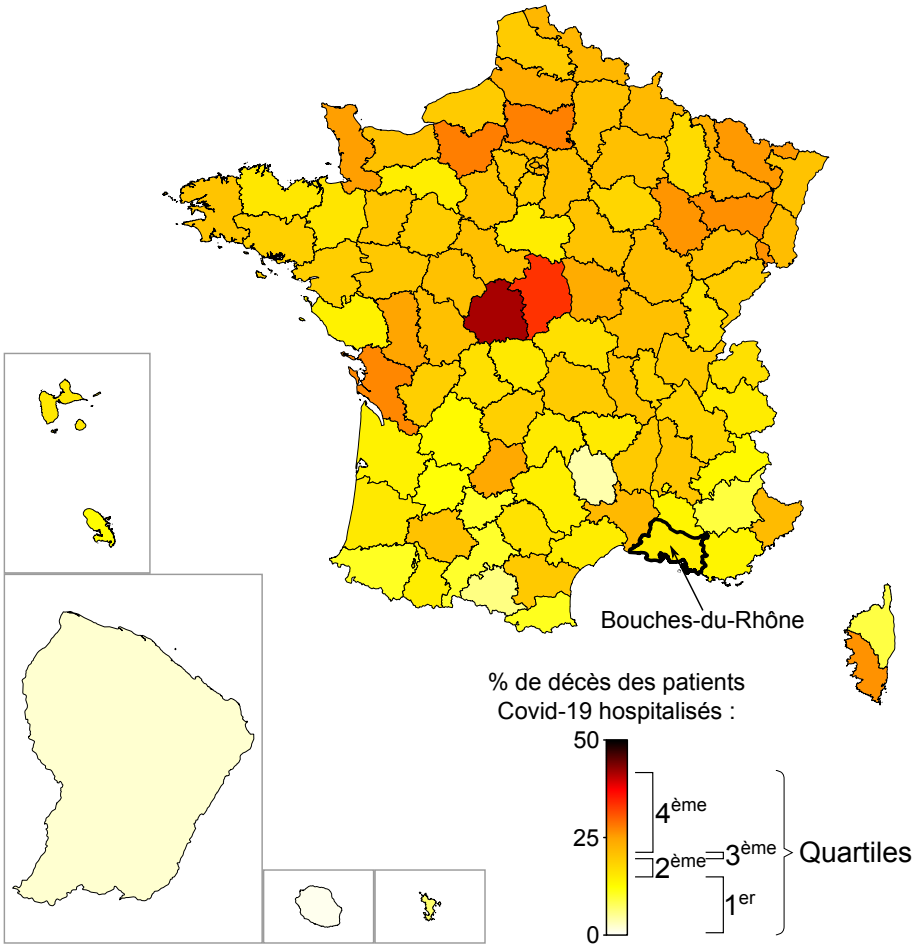


FIGURE 1 – **Mortalité hospitalière de la Covid-19 entre le 18 mars 2020 et le 20 juin 2020 par département.** Le taux de mortalité des patients Covid-19 hospitalisés dans les Bouches-du-Rhône (15%) n'est pas exceptionnellement bas (1er quartile : 0,75–15,1% ; 2ème quartile : 15,1–19,7% ; 3ème quartile : 19,7–21,4% ; dernier quartile : 21,4–41,7%). Données hospitalières issues de Santé publique France, contours géographiques tirés d'OpenStreetMap.

[22] Fiolet, T. *et al.* Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients : a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* **27**, 19–27 (2021).

[23] Axfors, C. *et al.* Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* **12**, 2349 (2021).

[24] Vedrines, N., Bouthors, A.-T., Gayet, S. & Lacout, A. Re : Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients : a systematic review and meta-analysis' by Fiolet et al. *Clin Microbiol Infect* **S1198-743X**, 30649–2 (2020).

[25] Lehmann, C. *Libération* (10 mars 2021). `https://www.liberation.fr/societe/sante/hydroxychloroquine-si-on-mavait-prevenu-du-tari`
`YCN2NUE7ENC7DJWETRQN55EVIY/`.