

ABSTRACT

Background

In a recent survey, most physicians worldwide considered that hydroxychloroquine (HCQ) and azithromycin (AZ) are the two most effective drugs among available molecules against COVID-19.

Nevertheless, to date, one preliminary clinical trial only has demonstrated its efficacy on the viral load.

Additionally, a clinical study including 80 patients was published, and in vitro efficiency of this association was demonstrated.

Methods

The study was performed at IHU Méditerranée Infection, Marseille, France.

A cohort of 1061 COVID-19 patients, treated for at least 3 days with the HCQ-AZ combination and a follow-up of at least 9 days was investigated.

Endpoints were death, worsening and viral shedding persistence.

Findings

From March 3rd to April 9th, 2020, 59,655 specimens from 38,617 patients were tested for COVID-19 by PCR.

Of the 3,165 positive patients placed in the care of our institute, 1061 previously unpublished patients met our inclusion criteria.

Their mean age was 43.6 years old and 492 were male (46.4%).

No cardiac toxicity was observed. A good clinical outcome and virological cure was obtained in 973 patients within 10 days (91.7%).

Prolonged viral carriage at completion of treatment was observed in 47 patients (4.4%) and was associated to a higher viral load at diagnosis ($p < 10^{-2}$) but viral culture was negative at day 10 and all but one were PCR-cleared at day 15.

A poor outcome was observed for 46 patients (4.3%); 10 were transferred to intensive care units, 5 patients died (0.47%) (74-95 years old)

and 31 required 10 days of hospitalization or more.

Among this group, 25 patients are now cured and 16 are still hospitalized (98% of patients cured so far).

Poor clinical outcome was significantly associated to older age (OR 1.11), initial higher severity (OR 10.05) and low hydroxychloroquine serum concentration.

In addition, both poor clinical and virological outcomes were associated to the use of selective beta-blocking agents and angiotensin II receptor blockers ($P < 0.05$).

Mortality was significantly lower in patients who had received > 3 days of HCQ-AZ than in patients treated with other regimens both at IHU and in all Marseille public hospitals ($p < 10^{-2}$).

Interpretation

The HCQ-AZ combination, when started immediately after diagnosis, is a safe and efficient treatment for COVID-19, with a mortality rate of 0.5%, in elderly patients. It avoids worsening and clears virus persistence and contagiousity in most cases.

RESUME

Contexte

Dans une enquête récente, la plupart des médecins du monde entier ont considéré que l'hydroxychloroquine (HCQ) et l'azithromycine (AZ) sont les deux médicaments les plus efficaces parmi les molécules disponibles contre le COVID19.

Néanmoins, à ce jour, un seul essai clinique préliminaire a démontré son efficacité sur la charge virale.

De plus, une étude clinique portant sur 80 patients a été publiée, et l'efficacité in vitro de cette association a été démontrée.

Les méthodes

L'étude a été réalisée à l'IHU Méditerranée Infection, Marseille, France.

Une cohorte de 1061 Patients COVID-19, traités pendant au moins 3 jours avec l'association HCQ-AZ et un suivi d'au moins 9 jours a fait l'objet d'une enquête.

Les critères d'évaluation étaient la mort, l'aggravation et la persistance de l'excrétion virale.

Résultats

Du 3 mars au 9 avril 2020, 59 655 échantillons provenant de 38 617 patients ont été testés pour COVID-19 par PCR.

Sur les 3 165 patients positifs placés dans les soins de notre institut, 1061 patients non publiés précédemment répondaient à nos critères d'inclusion.

Leur âge moyen était de 43,6 ans et 492 étaient des hommes (46,4%).

Aucune toxicité cardiaque n'a été observée. Un bon résultat clinique et une guérison virologique a été obtenue chez 973 patients en 10 jours (91,7%).

Un transport viral prolongé à la fin du traitement a été observé chez 47 patients (4,4%) et était associée à un taux plus élevé de charge virale au diagnostic ($p < 10^{-2}$) mais la culture virale était négative au jour 10 et tous sauf un étaient PCR-cleared au jour 15.

Un mauvais résultat a été observé pour 46 patients (4,3%); 10 étaient transférés dans des unités de soins intensifs, 5 patients sont décédés (0,47%) (74-95 ans)

et 31 ont nécessité 10 jours d'hospitalisation ou plus.

Dans ce groupe, 25 patients sont désormais guéris et 16 sont toujours hospitalisés (98% des patients guéris jusqu'à présent).

Les mauvais résultats cliniques étaient significativement associés à un âge avancé (OR 1.11), à une gravité initiale plus élevée (OR 10.05) et à une faible concentration sérique d'hydroxychloroquine.

En outre, les résultats cliniques et virologiques médiocres ont été associés à l'utilisation d'agents bêtabloquants sélectifs et de l'angiotensine II bloqueurs des récepteurs ($P < 0,05$).

La mortalité était significativement plus faible chez les patients qui avaient reçu > 3 jours de HCQ-AZ que chez les patients traités par d'autres régimes à la fois à l'IHU et dans tous les Hôpitaux publics de Marseille ($p < 10^{-2}$).

Interprétation

La combinaison HCQ-AZ, lorsqu'elle est démarrée immédiatement après le diagnostic, est un moyen sûr et efficace du traitement du COVID-19, avec un taux de mortalité de 0,5%, chez les patients âgés. Cela évite l'aggravation et élimine la persistance et la contagiosité du virus dans la plupart des cas.