

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 23.03.2020 Date version actuelle: 20.11.2020	Version 2.1
	Rédacteur : F. Curtin	Approuvé par : C. Samer, Groupe Guidelines COVID
Azithromycine et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

A retenir

- Plusieurs études *in vitro* parlent pour un possible effet anti-viral de l'azithromycine sur des modèles précliniques d'infections virales. Différentes hypothèses sur le mécanisme d'action anti-viral sont proposées : blocage de l'internalisation, induction de l'immunité innée notamment par les interférons, etc.
- Dans le Middle-East Respiratory Syndrome (MERS), une étude a parlé pour des effets favorables en termes de clairance virale et de survie des patients infectés, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.
- Dans COVID-19, une cohorte de 1000 patients a reçu l'association hydroxychloroquine et azithromycine dans une étude marseillaise dont la méthodologie est critiquable en l'absence de groupe contrôle (Molina et al 2020)
- Trois essais cliniques randomisés contrôlés additionnant l'azithromycine à l'hydroxychloroquine ou l'hydroxychloroquine au lopinavir/ritonavir n'ont pas montré une meilleure efficacité thérapeutique lors de l'addition d'azithromycine.
- L'azithromycine n'apparaît jusqu'à présent pas avoir montré d'effets favorables dans trois essais cliniques en association. L'azithromycine n'a donc actuellement pas de base rationnelle pour pouvoir être recommandée chez les patients présentant une maladie COVID-19, de surcroît dans un contexte où les risques d'antibiorésistance vont grandissant.

Effets antiviraux des macrolides et de l'azithromycine

Etudes précliniques

Les macrolides tels que l'azithromycine semblent avoir des propriétés anti-virales sur les cellules épithéliales bronchiques (Gielen et al 2010) en diminuant le taux de réplication du rhinovirus dans les cellules bronchiques isolées de patients atteints de mucoviscidose; le mécanisme d'action semble être lié à une induction des interférons (IFN). L'azithromycine a été associée à une augmentation de l'expression des Pattern Recognition Receptors (PPR), des IFN β et IFN λ 2/3 et des gènes stimulés par les IFN (Schoegler et al 2015).

Des études *in vitro* ont aussi mis en évidence un effet inhibiteur des macrolides sur le virus respiratoire syncytial (ou respiratory syncytial virus, RSV) dans les cellules épithéliales bronchiques. Celui-ci serait lié à la prévention de l'interaction avec la cible virale cellulaire (Asada et al 2009).

L'azithromycine semble également inhiber la réplication du virus zika *in vitro* sur les cellules Vero avec un EC50 d'environ 2 µM; le mécanisme d'action anti-viral dans ce cas n'a pas été étudié (Retallack et al 2016).

Dans un autre modèle *in vitro* sur le virus influenza (H1N1), l'azithromycine semble interférer avec le processus d'internalisation cellulaire du virus (Tran et al 2019). Cependant, le médicament doit être présent avant l'infection des cellules pour être efficace dans le modèle.

Les macrolides tels que l'azithromycine et la spiramycine ont également montré une certaine activité en cas d'infection par une espèce d'entérovirus : dans un modèle animal d'infection par l'entérovirus A71, l'azithromycine réduisait les symptômes et augmentait les taux de survie; une inhibition de la réplication virale a été postulée pour expliquer ces résultats (Zeng et al 2019).

Données cliniques

Dans une étude rétrospective sur des patients Saoudiens atteints d'une infection par le MERS coronavirus (MERS-CoV) sévère, les macrolides, utilisés selon différents schémas d'administration, ont montré un effet protecteur faible (mais non statistiquement significatif) sur la mortalité ou la clairance virale par rapport à l'approche sans macrolides. Les limites de cette étude étaient principalement liées au design non randomisé et rétrospectif (Arabi et al 2019).

Dans un essai clinique réalisé chez 40 enfants atteints d'une infection à RSV randomisés entre 1) azithromycine (10 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours supplémentaires) et 2) placebo pendant 14 jours, une réduction statistiquement significative de l'IL-8 et du wheezing ont été mis en avant dans le groupe sous azithromycine comparé au placebo. Un effet anti-inflammatoire a été avancé pour expliquer la diminution de la libération de cytokines (Beigelman et al 2015).

Dans un autre essai clinique sur 50 patients hospitalisés pour une grippe, randomisés entre oseltamivir versus oseltamivir et azithromycine, l'effet sur la clairance virale n'était pas significatif, par contre la baisse des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, CXCL-8, IL-17, CXCL-9, IL-18, sTNFR-1) et de la CRP étaient plus rapide dans le groupe recevant l'azithromycine et oseltamivir comparé à oseltamivir seul (Lee et al 2016)

Données cliniques dans le contexte du COVID-19

- Les seules données à disposition sont les données françaises de Marseille (Gautret et al 2020) qui rapportent l'effet de la combinaison azithromycine et hydroxychloroquine chez 6 patients seulement. Cette étude était une cohorte de patients COVID-19 confirmés sur la base d'une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 sur frottis nasopharyngé, hospitalisés, et avec différents degrés de sévérité clinique. Les patients ont reçu de l'hydroxychloroquine 200 mg 3x/j pendant 10 jours (n=26) ; les contrôles (n=16) étaient des patients du centre ayant refusé le traitement ou qui avaient des critères d'exclusion ainsi que des patients d'autres hôpitaux français. Le critère d'évaluation était la clairance virologique sur l'échantillon nasopharyngé au jour 6 après le début du traitement. Il y a eu 6 drop-outs dans le groupe hydroxychloroquine (3 transferts aux soins intensifs, 1 décès, 1 patient quittant l'hôpital, 1 arrêt pour

effets indésirables), donc 20 patients sous hydroxychloroquine ont été analysés dont 6 patients ayant également reçu de l'azithromycine. Les résultats ont montré que 70% des patients sous hydroxychloroquine avaient une RT-PCR négative au jour 6 contre 12,5 % dans le groupe témoin ($p=0,001$). En comparant le sous-groupe hydroxychloroquine et azithromycine ($n=6$) versus l'hydroxychloroquine seule ($n=14$), la proportion de patients avec RT-PCR négative était de 100 % contre 57% respectivement. Au total, seuls 6 patients ont bénéficié de l'association azithromycine et hydroxychloroquine. *Évidence très faible : absence de randomisation des traitements, sélection des sujets analysés, manque de puissance statistique, seuil du CT définissant le résultat de la RT-PCR comme négative, échecs de traitement exclus de l'analyse finale, outcomes cliniques non rapportés, changement de la durée du suivi des patients par rapport au protocole initial, conflit d'intérêt entre les co-auteurs et le journal de publication.*

- La même équipe a ensuite rapporté (Gautret et al 2020b) le suivi de 80 patients (étude sans groupe contrôle). Ces patients ont reçu la combinaison hydroxychloroquine 200mg 3x/j durant 10 jours + azithromycine 500mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5. Les « endpoints primaires » annoncés étaient: i) une évolution clinique agressive nécessitant une oxygénothérapie ou un transfert aux soins intensifs après au moins trois jours de traitement, ii) la contagiosité telle qu'évaluée par PCR ($CT < 34$) et culture, et iii) la durée du séjour en infectiologie. La méthodologie statistique n'est rapportée que pour l'endpoint ii). Les résultats de l'étude sont rapportés pour les patients ayant reçu le traitement durant au moins 3 jours et avec un suivi minimal de 6 jours. L'âge médian des patients est de 52 ans (18-88 ans), 53.8% ont présenté une pneumonie confirmée par un CT pulmonaire, 41.2% une infection des voies respiratoires supérieures et 4 patients étaient asymptomatiques. Seuls 15% des patients étaient fébriles. 92% des patients avaient un NEWS score entre 0 et 4 (faible sévérité). Les auteurs rapportent des « issues favorables » chez 65 patients (81.3%). 15% ont nécessité une oxygénothérapie, 1 patient est décédé et 3 patients ont été transférés aux soins intensifs. Une RT-PCR sur frottis nasopharyngé considérée comme négative ($CT < 34$) est rapportée chez 83% à J7 et 93% à J8. Les mêmes auteurs rapportent le 9 avril 2020 (Million M, 2020) avoir maintenant suivi 1061 patients traités par la même combinaison durant au moins 3 jours. Les outcomes primaires annoncés sont 1) l'évolution clinique agressive nécessitant une oxygénothérapie, un transfert aux soins intensifs ou la mort après au moins trois jours de traitement et une hospitalisation prolongée (10 jours ou plus) (= poor clinical outcome) et ii) une contagiosité évaluée par PCR et culture (viral shedding persistant à 10 j = poor virological outcome). L'âge moyen des patients est de 43.6 ans. 1008 patients (95%) avaient un score NEWS bas entre 0 et 4. Les auteurs rapportent dans l'abstract initial « une bonne issue clinique et une guérison virologique chez 973 patients dans les 10 jours (91.7%) ». « Une issue défavorable est observée chez 46 patients (4.3%), 10 transférés aux soins intensifs, 5 décédés et 31 nécessitant une hospitalisation d'au moins 10 jours ». La version 2 de l'article rapporte maintenant 8 décès et 5 patients toujours hospitalisés. 59% des patients (27/53) avec un score NEWS > 5 ont eu une issue clinique défavorable. *Évidence très faible : absence de groupe contrôle, 92% de patients inclus peu malades selon score NEWS, issue défavorable chez 59% des patients avec score NEWS > 5, conflit d'intérêt entre les co-auteurs et le journal de publication. Un essai randomisé et contrôlé à 3 bras (hydroxychloroquine versus hydroxychloroquine et azithromycine vs contrôle) serait préférable pour répondre à la question.*

- Lagier et al (Travel Med and Infect Disease) ont rapporté une analyse rétrospective de 3'119 patients traités par la combinaison HCQ+AZ vs un groupe contrôle ($n=618$). Les auteurs rapportent une réduction du risque de transfert aux soins intensifs ou de décès, du risque d'une hospitalisation >10j et du shedding

viral. Un allongement du QT est observé chez 25 patients ayant conduit à l'arrêt du traitement dans 12 cas. *Évidence très faible : étude observationnelle non randomisée, groupe contrôle non comparable au groupe traité en terme d'âge et de co-morbidités, les patients traités <3j décédés ou transférés aux soins intensifs exclus du groupe traitement, patients à risque cardiaque alloués au groupe contrôle, nombreux biais statistiques et méthodologiques, possible conflit d'intérêt : un auteur est co-éditeur du journal Travel Medicine and Infectious Disease.*

- Une série française de Molina JM et al (2020) a quant à elle suivi 11 patients (âge moyen 58,7 ans) traités par hydroxychloroquine (600 mg/j pendant 10 jours) et azithromycine (500 mg J1 et 250 mg J2-5) selon le même schéma thérapeutique que Gautret et al. Dans cette série, un patient a arrêté le traitement en raison d'un allongement du QT, un patient est décédé, et deux patients ont été transférés aux soins intensifs. La clairance virale n'a pas pu être retrouvée dans cette série. 80% des patients avaient ainsi un prélèvement naso-pharyngé toujours positif à J5-6 après l'initiation du traitement.

Évidence très faible: série de cas, pas de groupe contrôle

-Un essai clinique randomisé en open-label brésilien (Furtado et al 2020) a testé l'azithromycine (500 mg/jour sur 10 jours) en plus de l'hydroxychloroquine (2x400mg sur 10 jours) (n=214) vs hydroxychloroquine seule (n=183) chez 397 patients avec COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène. Le critère principal était l'échelle clinique classique de 6-points utilisée dans les études COVID-19. Le rapport de cote (odds ratio) pour une amélioration sur l'échelle était de 1.36 (valeurs > 1.0 suggérant un meilleur effet dans le groupe contrôle) avec un intervalle de confiance à 95% entre 0.94 – 1.97, le résultat n'était donc pas statistiquement significatif et ne soutenait pas une efficacité de l'azithromycine dans ces cas. Les fréquences d'événements indésirables ne différaient pas particulièrement entre les deux groupes traités.

Pas d'évidence d'efficacité

-Un essai contrôlé randomisé iranien en open-label a testé une combinaison d'hydroxychloroquine plus lopinavir/ritonavir (n=55) vs cette même combinaison additionnée d'azithromycine 500 mg/j sur 5 jours (n=56) chez des patients hospitalisés avec COVID-19 confirmé. Pour la plupart des critères d'évaluation, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Seule, la durée d'hospitalisation et la saturation d'O₂ à 5 jours était par contre plus favorable dans le groupe recevant le supplément d'azithromycine.

Evidence très faible : essai en open-label, résultats non-consistant et multiplicité des tests

-Un essai contrôlé randomisé (1 :1 :1) open-label comparant standard of care, hydroxachloroquine et hydroxychloroquine plus azithromycine (500mg/j) pendant 7 jours chez 667 patient hospitalisés avec un COVID-19 confirmé de sévérité légère à moyenne n'a pas montré d'effet bénéfique sur une échelle clinique de 7 points de l'hydroxychloroquine ou de l'hydroxychloroquine plus azythromycine sur le standard of care (Cavalcanti 2020)

Pas d'évidence d'efficacité

Précautions à l'utilisation de l'azithromycine

L'azithromycine est connue pour faire de nombreuses interactions médicamenteuses qu'il faudra rechercher systématiquement à l'aide du site : www-hivdruginteractions.org. Par ailleurs, sous azithromycine, risque d'allongement de l'intervalle QTc, prudence en cas d'utilisation en combinaison avec d'autres médicaments présentant des risques similaires (hydroxychloroquine, anti-émétiques, quinolones, anti-arythmiques, anti-dépresseurs, anti-psychotiques) Une étude rétrospective new-yorkaise de Chorin et al (2020) disponible uniquement sous forme de preprint a rapporté les changements de l'intervalle QT chez 84 patients consécutifs traités par la combinaison azithromycine/hydroxychloroquine au NYU Langone Medical Center. Une augmentation de l'intervalle QT de plus de 40msec a été mise en avant chez 30% des patients. 11% des patients ont présenté un allongement du QT>500msec. La présence d'une insuffisance rénale aigüe a été prédictive de l'allongement du QT, mais pas la valeur de QT à la baseline.

Références

- Arabi Y, Deeb AM, Al-Hameed Fet al Saudi Critical Care Trials group Macrolides in Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome Int J Infect Dis , 81, 184-190 Apr 2019
[https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30052-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext)
- Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, et al. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. Antiviral Res. 2009
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19463856/?from_term=asada+macrolide&from_pos=1
- Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G et al Randomized Trial to Evaluate Azithromycin's Effects on Serum and Upper Airway IL-8 Levels and Recurrent Wheezing in Infants With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis J Allergy Clin Immunol, 135 (5), 1171-8.e1 May 2015
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426225/>
- Cavalcanti et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 N Engl J Med . 2020 Nov 19;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub 2020 Jul 23.
- Furtado RHM et al Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet. 2020 Oct 3;396(10256):959-967.
- Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
https://www.mediterranee-infection.com/wpcontent/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf
- Gautret P.... Raoult D et al. (2020a) HCQ and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Gautret P... Raoult D et al (2020b) Clinical and microbiological effect of a combination of HCQ and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study.
- Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. Eur Respir J. 2010 Sep;36(3):646-54.

- Iannetta M, Ippolito G, Nicastrì E. Azithromycin Shows Anti-Zika Virus Activity in Human Glial Cells Antimicrob Agents Chemother , 61 (9) 2017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571307/>

- Lagier JC et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with HCQ/ azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. Travel Med Infect Dis. Jul-Aug 2020;36:101791. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101791.

- Lee N, Wong CK, Chan MCW et al Anti-inflammatory Effects of Adjunctive Macrolide Treatment in Adults Hospitalized With Influenza: A Randomized Controlled Trial Antiviral Res , 144, 48-56 Aug 2017

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub>

- Million M, ... Raoult D et al. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France. Travel Medicine and Infectious Disease.

<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>

- Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Med Mal Infect. 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.

- Retallack H, Di Lullo E, Arias C et al Zika Virus Cell Tropism in the Developing Human Brain and Inhibition by Azithromycin Proc Natl Acad Sci U S A , 113 (50), 14408-14413 2016 Dec 13

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5167169/>

- Schögler A, Kopf B, Edwards M, Johnston S, Casaulta C, Kieninger E, Jung A, Moeller A, Geiser T, Regamey N, Alves MP. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells European Respiratory Journal 2015 45: 428-439; DOI: 10.1183/09031936.00102014

- Sekhavati E et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial Int J Antimicrob Agents . 2020 Oct;56(4):106143.

- Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, Ito F, Yamamoto T, Kawachi S, Akagawa KS, Ōmura S, Sunazuka T, Ito N, Mimaki M, Suzuki K. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J Antibiot (Tokyo). 2019 Oct;72(10):759-768. doi: 10.1038/s41429-019-0204-x.

- Zeng S, Meng X, Huang Q, Lei N, Zeng L, Jiang X, Guo X. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. Int J Antimicrob Agents. 2019 Apr;53(4):362-369.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857918303790?via%3Dihub>