

Clinique médicale  
2<sup>ème</sup> /3<sup>ème</sup> master  
Introduction

# La clinique de médecine interne joue un rôle clé dans la formation médicale au niveau du graduat

Le but est d'apprendre le métier de médecin qui repose sur un trépied:

- Savoir
- Savoir faire
- Savoir être

# Savoir

On ne diagnostique que ce que l'on connaît !

Contenu des cours théoriques

A entretenir et améliorer continuellement (FMC)

Il faut avoir de bonnes connaissances **actives**

# Savoir faire

- L'examen clinique
  - Pas de « copier-coller »
- Le diagnostic d'un problème clinique X
- La prescription pour une affection Y
- Le geste technique Z

# Savoir être

- Un médecin qui donne confiance
- Professionnel
- Attentif et respectueux
- Confraternel
- Tenue, langage et comportement adéquats
- Intégré dans le système de soins
- Esprit critique

# Principaux objectifs

- Maîtriser l'**examen clinique**
- Proposer le **diagnostic** ou une orientation diagnostique
- Savoir faire une **prescription** (tests, traitements)

*dans un contexte d'approche globale du patient*

En fait synthèse clinique de l'enseignement théorique des cinq premières années des études de médecine

# Les disciplines à intégrer (pré-requis)

- Sémiologie
- Méthodologie (épidémiologie clinique – médecine factuelle)
- *Pharmacologie*
- *Pathologie infectieuse*
- *Cancérologie*
- *Soins intensifs*
- *Urgences*
- *Connectivites*
- *Gériatrie*
- *Soins palliatifs et douleur*
- Cardiologie
- Pneumologie
- Gastro-entérologie
- Endocrinologie
- Nutrition & Métabolisme
- Néphrologie
- Neurologie
- Hématologie
- Immunologie
- Rhumatologie

# Stage

- Capital dans la formation
- **Voir soi-même des malades**
  - Importance du journalier

# Le journalier

Nom et Prénom : .....

Service de stage : .....

Semaine 1 : du ..... au .....

Activités	lundi	mardi	mercredi	Jeudi	vendredi	weekend
Dossier d'entrant (avec n° du dossier médical)						
Observations journalières (n pts)						
Tour de salle avec médecin						
Présentation de cas de patients						
Réalisation d'actes techniques						
Assistance à examens complémentaires						
Séminaire (préciser)						
Consultations (préciser)						
Gardes (avec nombre de patients examinés)						
Pathologies revues sur base activité de salle						
Divers						

# Clinique médicale : contenu

- **Abord transversal** (**synthèse**) d'un problème médical : dyspnée, asthénie, douleur abdominale ...
  - Illustré par la visite de malades hospitalisés
- **Raisonnement médical** : diagnostic, abord probabiliste, scores, médecine factuelle
- Utilisation raisonnée des **médicaments**
- Initiation à la **formation médicale continue** : recherche de littérature & lecture critique, médecine factuelle, pièges

# Le contenu

- <http://www.oncorea.com/livres.html>
- Cas cliniques (suggestions avec n° du dossier) et vignettes à envoyer à
  - [sculier@bordet.be](mailto:sculier@bordet.be)
  - [ap.meert@bordet.be](mailto:ap.meert@bordet.be)

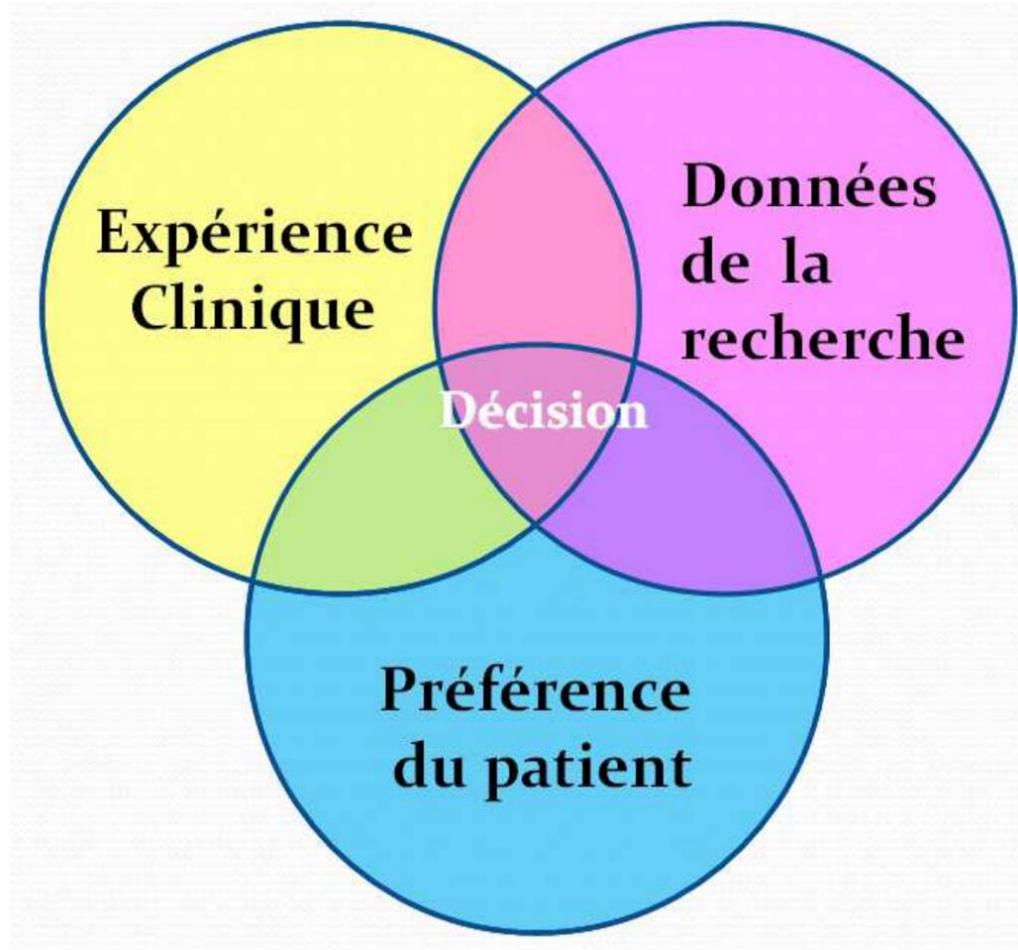
# *Une clinique intégrée avec la médecine générale*

- Jean-Michel Thomas
- Facteurs de risque cardiovasculaires
- Sur base de cas présentés par les internes en stage
- Date : 1<sup>er</sup> mars 2021

# Votre participation active : vignettes

- Risque cardio-vasculaire
- Troubles ioniques
- Anémie
- Présentation brève d'un cas vu en stage
- Préparer un petit résumé (une page maximum) avec n° DM
- Sera à envoyer la veille de la clinique

# La pratique médicale



# L'expérience clinique

# L'examen clinique

Fera l'objet d'une clinique par le Prof. A.-P. Meert

Etymologie: empr. au lat. impérial *clinice* «médecine exercée près du lit du malade », empr. au gr. *κλίνειν* (sous-entendu *τεχνη*).

# Structure de l'examen clinique

## ANAMNESE

- motif consultation/admission
- affection ou problème actuel
  - **interrogatoire orienté**
- affection de base
- antécédents personnels
- antécédents familiaux
- genre de vie
- **interrogatoire systématique**

## EXAMEN PHYSIQUE

- par région

## CONCLUSIONS

- diagnostic différentiel et propositions diagnostiques
- doit refléter l'état du patient

## PRESCRIPTIONS

- examens complémentaires
- traitement

**L'interrogatoire orienté est beaucoup plus important que l'interrogatoire systématique**

# Bien comprendre le rôle de l'interrogatoire systématique

- **ne pas confondre avec l'interrogatoire orienté**
- sert à **contrôler l'entièreté de l'interrogatoire** et à identifier d'éventuels problèmes indépendant de l'affection actuelle ou des antécédents
- à **réaliser en fin d'anamnèse** : passe en revue chacun des grands systèmes (sensoriel, digestif, respiratoire,...) et permet de compléter l'histoire du patient sur des aspects qui auraient été omis et de mettre en évidence des problèmes apparemment sans lien avec l'affection actuelle et les maladies connues
- dans la **rédaction**: les aspects en rapport avec l'affection actuelle et les maladies connues doivent être “injectés” dans les sections correspondantes tandis que les points apparemment sans rapport sont décrits sous la rubrique “interrogatoire systématique”

Autre remarque majeure

**Ne pas faire de copier-coller d'autres notes !**

# Encore une autre remarque majeure

La note se rédige **après** avoir vu le malade

# Conclusions

= synthèse clinique

- Problème(s) actuel(s): motif de la consultation
- Affections concomitantes actives (comorbidités)
- Antécédents majeurs

# Observation

- Examen clinique
  - Anamnèse
  - Examen physique

# L'art du diagnostic

# Se méfier de biais

- Croyances
- Intuition (heuristiques) avec des biais cognitifs (ancrages)
- Biais de représentativité

Différentes méthodes sont possibles

# Reconnaissance des formes

*(pattern recognition, gestalt)*

- Processus par lequel, dans la grande majorité des cas, nous identifions **tout de suite** le diagnostic.
- Les observations de notre examen clinique sont **instantanément reconnues** comme appartenant à un tableau de maladie que nous avons appris dans le passé et que nous pouvons identifier immédiatement sans devoir tenir un raisonnement mental.
- Ne peut s'appliquer que pour des **cas simples**, typiques et **nécessite d'avoir une bonne culture médicale**.

# Méthode inductive

- Abord du diagnostic par **exploration exhaustive des données**: typique du médecin *novice* qui procède à de très nombreux examens complémentaires pour éliminer de très nombreux diagnostics, y compris tous ceux qui sont extrêmement peu probables.
- **à éviter** : méthode fastidieuse, longue, coûteuse et non sans danger en raison des effets secondaires de certaines interventions diagnostiques et du risque lié aux décisions prises suite à l'obtention de faux positifs parmi les très nombreux tests effectués.

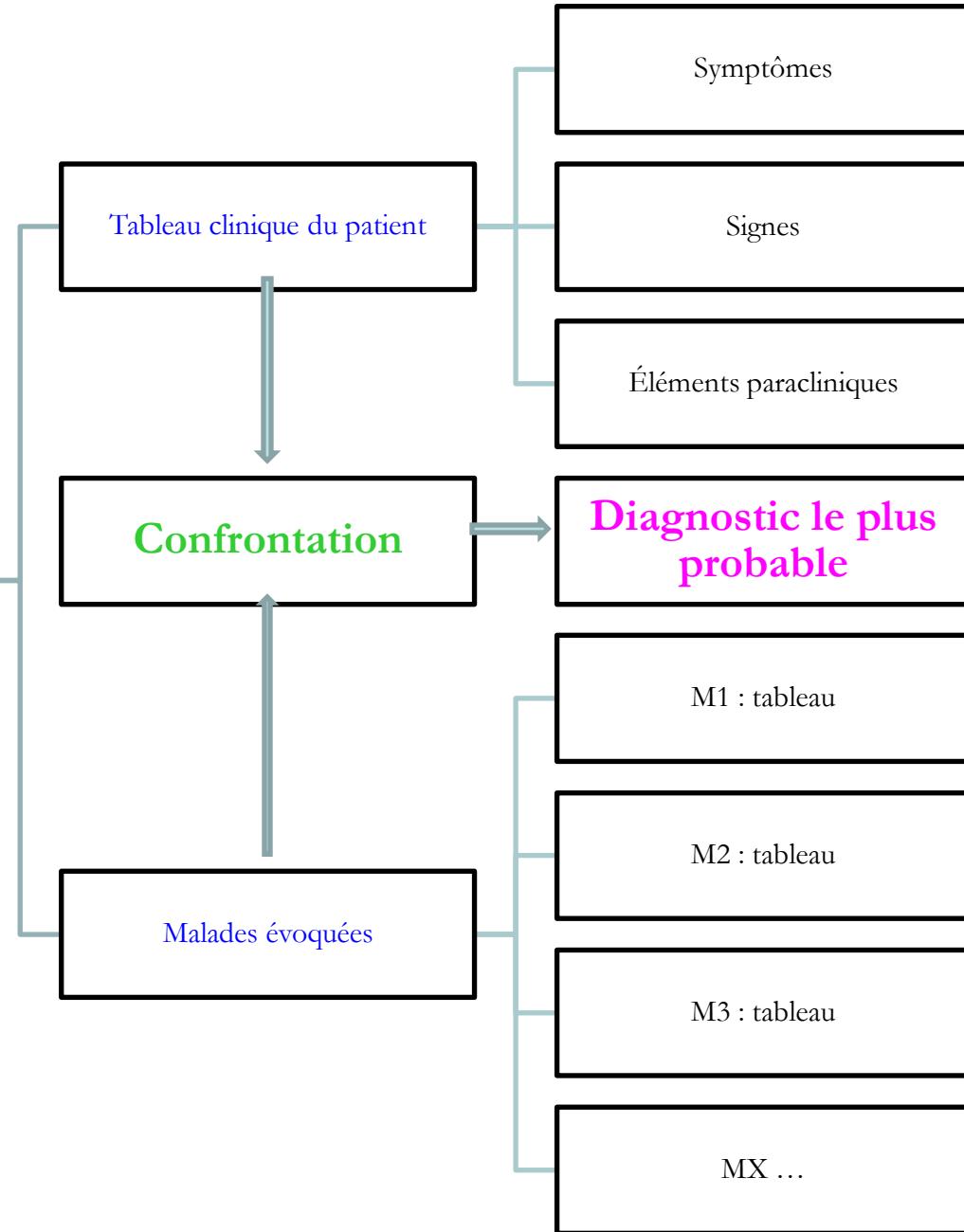
# Algorithmes

- diagnostic par ramification : **algorithmes** qui proposent, à chaque étape chronologique, de prendre une décision en fonction de la présence ou non d'un symptôme ou d'un signe ou de la positivité ou non d'un ou plusieurs tests données et en faveur d'options présentées dans un éventail.
- **en pratique rarement disponibles sous forme d'arbre décisionnel** : pour être efficace et sûr, l'arbre décisionnel doit envisager dans sa stratégie diagnostique de façon exhaustive l'ensemble des diagnostics possibles avec des tests fiables qui permettent de les confirmer ou de les infirmer.

# Approche hypothéticodéductive

- De son examen, le médecin repère un ou quelques symptômes, signes ou autres informations particulièrement pertinents (« éléments pivots »).
- Il formule ensuite, pour tenter de les expliquer, plusieurs **hypothèses diagnostiques** et va examiner
  - d'une part si une ou plusieurs de ces hypothèses expliquent l'ensemble des observations réalisées chez le patient
  - d'autre part si les observations attendues pour une hypothèse donnée se rencontrent chez le malade en question.
- Il faudra y intégrer le **raisonnement probabiliste**, notamment lorsque plusieurs hypothèses s'avèrent plausibles.
- La **confrontation des deux processus** permet de réfuter plusieurs hypothèses et d'aboutir à un diagnostic expliquant le tableau clinique, qu'il conviendra éventuellement de confirmer par un test précis et univoque.

# Eléments pivots



# *La méthode pour les situations complexes*

- Le clinicien expérimenté ira droit au but en choisissant ( et en identifiant lors de son examen !) les **meilleurs éléments pivots** et en émettant d'emblée les **meilleures hypothèses diagnostiques**.
- L'art du diagnostic se reflète dans cette approche déductive par le choix judicieux d'un **nombre restreint d'hypothèses pertinentes**.
- C'est l'abord le plus approprié à la majorité des **situations cliniques complexes**.

# En pratique, le diagnostic se fait en plusieurs étapes

Les deux bases indispensables :

- Un examen clinique adéquat
- Une bonne culture (connaissances) médicale

*On ne diagnostique que les maladies que l'on connaît.*

# Deux contextes différents

- Le patient ambulatoire ou en soins primaires
  - Peu ou pas d'accès aux examens complémentaires
- Le patient en milieu hospitalier
  - Accès facile aux examens complémentaires

## II. Contexte hospitalier

Le but est un diagnostic précis de maladie

# 1<sup>ère</sup> étape : on commence par l'**examen clinique**

- Examen clinique + éventuellement quelques examens complémentaires (« usuels » : biologie, RX thorax, ECG)
- Recenser les symptômes et signes positifs

# Un diagnostic évident ou fort probable ressort

Orientation souvent d'emblée évidente  
(souvent avec un *examen clinique assez limité*)

À confirmer éventuellement par un test et de toute façon par l'évolution naturelle ou sous traitement

## 2<sup>ème</sup> étape : le diagnostic n'est pas évident

- On réalise une anamnèse approfondie et un examen physique complet
- On recourt à l'approche hypothéticodéductive

# 1<sup>er</sup> temps : plusieurs diagnostics de première intention possibles

- Obtenus par approche hypothético-déductive parmi
  - Maladies fréquentes (bonne suspicion)
  - Maladies rares (très haute suspicion)
- Confirmer ou infirmer les hypothèses les plus probables :
  - Par un (des) examen(s) complémentaire(s), une approche bayésienne, une épreuve thérapeutique, le suivi
  - En commençant par les diagnostics les plus importants
    - Soit en terme de probabilité *a priori*
    - Soit en raison de l'intégration d'un faisceau d'arguments cliniques
    - En éliminant les diagnostics graves en terme de conséquences pour le pronostic vital ou fonctionnel (garde-fous)

# 2<sup>ème</sup> temps : diagnostics de deuxième intention

Si les diagnostics proposés en première intention ne sont pas confirmés :

- Rechercher par approche hypothético-déductive
  - Présentations atypiques des maladies fréquentes
  - Maladies rares
- Examens complémentaires à faire en intégrant les probabilités *a priori* des affections et la gravité de maladies à ne pas manquer

# 3<sup>ème</sup> étape : en l'absence d'hypothèse diagnostique satisfaisante

- Soit on s'accorde une période d'observation (en évaluer le risque)
- Soit recherche par des tests *ad hoc* parmi des listes de causes possibles des signes et symptômes observés

# I. Contexte ambulatoire

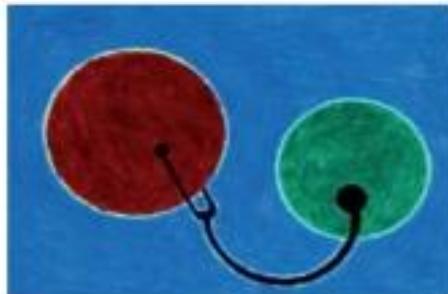
- Souvent problème d'incertitude diagnostique
- Il ne faut surtout pas rater les affections graves
- Le Dictionnaire des résultats de consultation est un outil conçu par la Société française de médecine générale à partir des concepts novateurs du Dr Robert N. Braun, médecin généraliste autrichien.
  - <http://webdrc.sfmg.org/>
  - Pas exhaustif

# Résultat de la consultation

- Type de diagnostic
- Risque d'erreur diagnostique (riscologie)
- Importance du suivi

Collection « Le plaisir de comprendre »

**Pour un retour au  
raisonnement clinique**  
ou comment apprivoiser  
l'incertitude diagnostique



Julie Chouilly, Pierre Ferri, Damien Jouzeau, Olivier Kandel

Global  
Media  
SANTE

SFMG  
le plaisir de comprendre

# Type de diagnostic

- Diagnostic certifié de maladie
- Classification par tableau de maladie
- Classification par syndrome (groupe de symptômes)
- Classification par symptôme cardinal
- Critères obligatoires
- Compléments sémiologiques

# Risque d'erreur diagnostique

Premier risque d'erreur: le voir-aussi

- **Liste des voir-aussi**

Deuxième risque d'erreur:  
diagnostic critique (Risque mortel ou de handicap fonctionnel)

## **Liste de dangers**

Elaboration du diagnostic critique

- Critère de gravité: mort, préjudice
- Niveau d'urgence
- Critère de curabilité
- Vulnérabilité du patient

# Importance du suivi

L'incertitude du diagnostic peut s'améliorer au cours du temps: intégrer le suivi

# Observation

- Examen clinique
  - Anamnèse
  - Examen physique
- Diagnostic
  - Soit immédiat
  - Soit diagnostic différentiel par approche hypothéticodéductive
    - Diagnostics de première intention
    - Diagnostics de deuxième intention

# Les connaissances personnelles

- La formation théorique par les cours (apprendre « en diastole »)
- La formation médicale continue (FMC): séminaires, conférences, lectures ....
- La formation pratique par l'examen des malades (apprendre « en systole »)

# Les données de la recherche : les meilleures preuves

La médecine factuelle (basée sur les faits ou « evidence-based medicine ») consiste en l'utilisation raisonnée, explicite et judicieuse des preuves scientifiques les plus robustes dans la décision des soins à donner à un patient particulier.

La pratique de la médecine factuelle suppose l'intégration de l'expertise clinique individuelle et des meilleures preuves externes issues de la recherche en tenant compte des volontés du patient.

# Exemple : masques pour l'épidémie à coronavirus

Les « experts » : abord médecine de « papa »

- D'abord: ne sert à rien
- Puis: peut-être utile
- Enfin: obligatoire

# Dans les faits

RESEARCH

SARS TRANSMISSION

## Probable Secondary Infections in Households of SARS Patients in Hong Kong

Joseph T.F. Lau,\* Mason Lau,\* Jean H. Kim,\* Eric Wong,\* Hi-Yi Tsui,\*  
Thomas Tsang,† and Tze Wai Wong\*

Kong, of which 384 were in hospital workers (22.1%) and approximately 321 were in residents of the Amoy Gardens (6) (Figure).

In the clinical setting, a very high attack rate of the SARS virus has been observed (7,8). However, few data describe the attack rates in community settings. The first objective of the study is to estimate the household attack

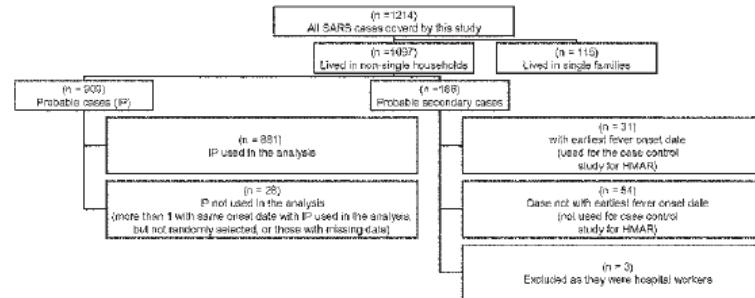


Figure. Distribution of the SARS patients covered in this study.

\*Chinese University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, People's Republic of China (SAR); and †Department of Health, Hong Kong SAR

**Table 6. Summary of multivariate logistic regression model predicting “probable secondary infection” of household members (N = 2,195)**

Risk factor	Coefficient	SE	Odds ratio (95% CI)	p value
<b>Type of Index Person (IP)</b>				
Hospital care workers			1.00	
Amoy Gardens Block E residents	2.888	0.455	17.95 (7.35 to 43.83)	<0.001
Amoy Gardens other Block residents	1.661	0.419	5.26 (2.32 to 11.95)	<0.001
Other community members	1.387	0.352	4.01 (2.01 to 7.98)	<0.001
<b>IP visited by a household member</b>				
Not visited by any			1.00	
Both with mask	0.571	0.412	1.77 (0.79 to 3.97)	0.166
Either one with mask	0.483	0.429	1.62 (0.70 to 3.76)	0.260
Both without mask	1.139	0.326	3.12 (1.65 to 5.91)	<0.001
<b>Frequency of close contact with IP (within 1 m)<sup>a</sup></b>				
Never			1.00	
Seldom	0.466	0.338	1.59 (0.82 to 3.09)	0.168
Occasionally	0.762	0.304	2.14 (1.18 to 3.89)	0.012
Frequently	0.834	0.288	2.30 (1.31 to 4.05)	0.004
<b>Date of IP's fever onset</b>				
Before March 25			1.00	
On or after March 25	-0.681	0.220	0.51 (0.33 to 0.78)	0.002
<b>Duration IP stayed home between fever onset and hospitalization (d)</b>				
≤2			1.00	
3–5	0.092	0.278	1.10 (0.64 to 1.89)	0.740
≥ 6	0.655	0.278	1.93 (1.12 to 3.32)	0.018

<sup>a</sup>Information on 13 cases and 37 controls missing.

# BMJ Open A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers

C Raina MacIntyre,<sup>1</sup> Holly Seale,<sup>1</sup> Tham Chi Dung,<sup>2</sup> Nguyen Tran Hien,<sup>2</sup> Phan Thi Nga,<sup>2</sup> Abrar Ahmad Chughtai,<sup>1</sup> Bayzidur Rahman,<sup>1</sup> Dominic E Dwyer,<sup>3</sup> Quanyi Wang<sup>4</sup>

**To cite:** MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open* 2015;5: e006577. doi:10.1136/bmjopen-2014-006577

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006577>).

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to compare the efficacy of cloth masks to medical masks in hospital healthcare workers (HCWs). The null hypothesis is that there is no difference between medical masks and cloth masks.

**Setting:** 14 secondary-level/tertiary-level hospitals in Hanoi, Vietnam.

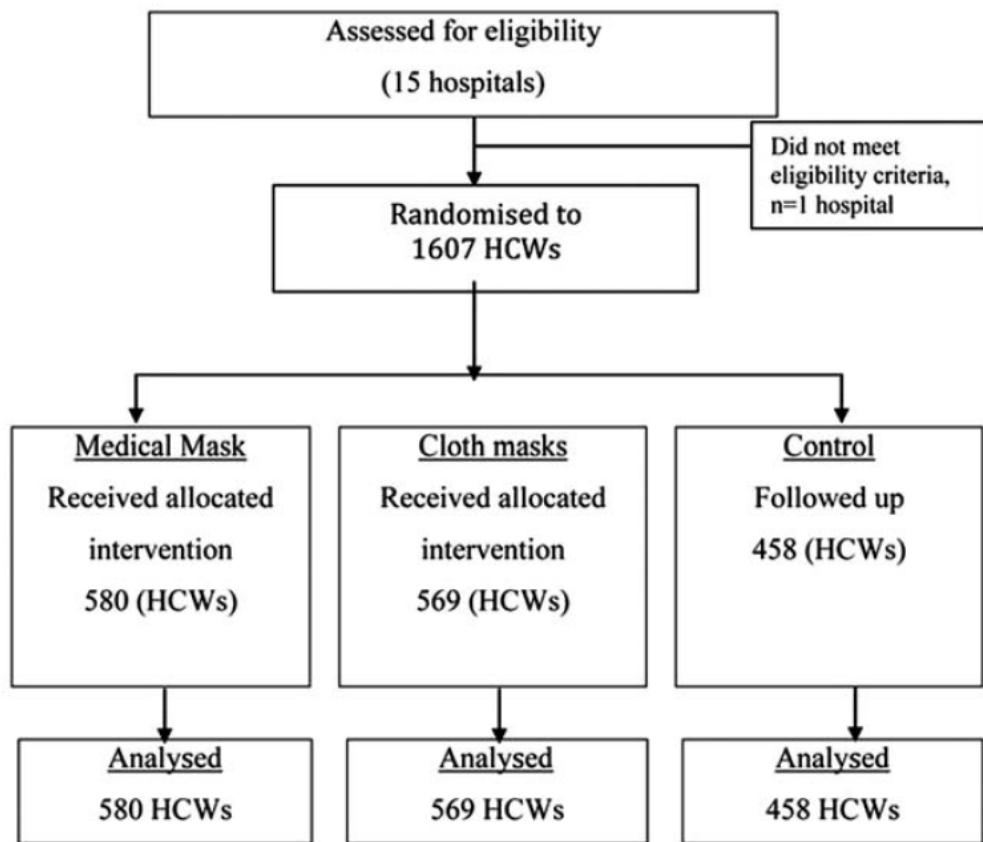
**Participants:** 1607 hospital HCWs aged  $\geq 18$  years working full-time in selected high-risk wards.

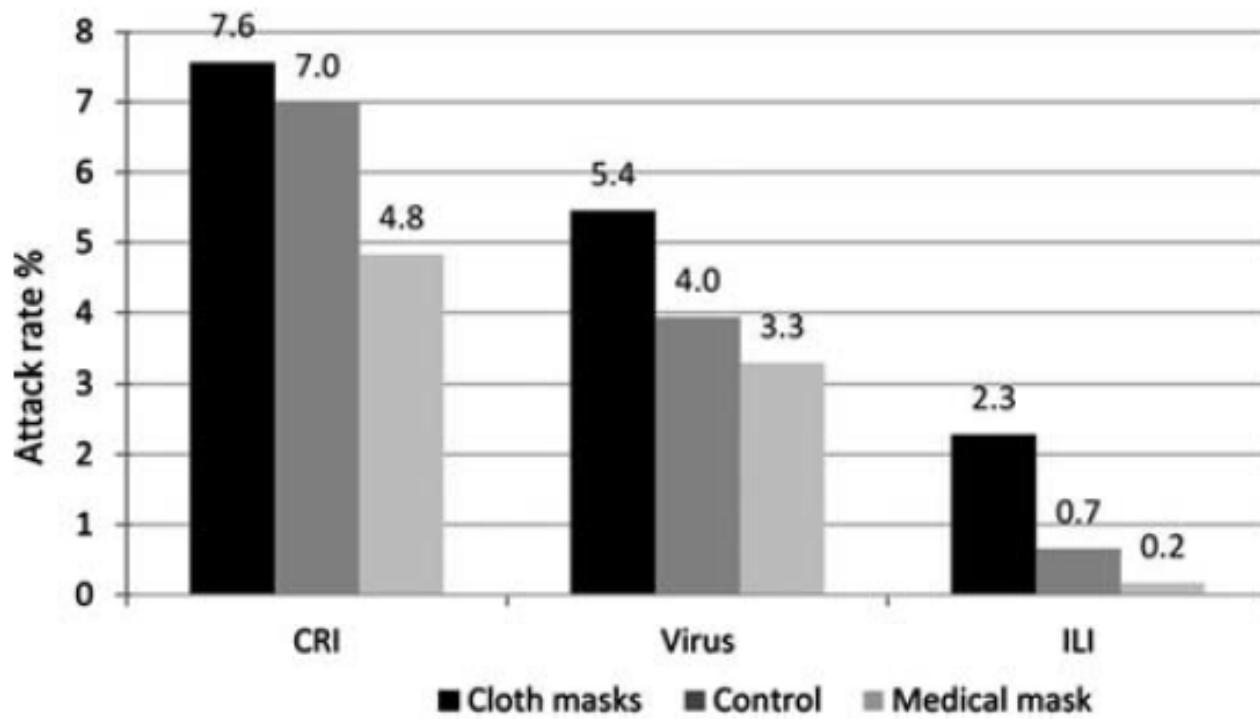
**Intervention:** Hospital wards were randomised to: medical masks, cloth masks or a control group (usual practice, which included mask wearing). Participants used the mask on every shift for 4 consecutive weeks.

## Strengths and limitations of this study

- The use of cloth masks is widespread around the world, particularly in countries at high-risk for emerging infections, but there have been no efficacy studies to underpin their use.
- This study is large, a prospective randomised clinical trial (RCT) and the first RCT ever conducted of cloth masks.
- The use of cloth masks are not addressed in most guidelines for health care workers—this study provides data to update guidelines.
- The control arm was ‘standard practice’, which comprised mask use in a high proportion of participants. As such (without a no-mask control),

**Figure 1** Consort diagram of recruitment and follow-up (HCWs, healthcare workers).





**Figure 2** Outcomes in trial arms (CRI, clinical respiratory illness; ILI, influenza-like illness; Virus, laboratory-confirmed viruses).

**Table 5** Univariate and adjusted analysis comparing participants who used medical masks and cloth masks\*

	Univariate RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
CRI		
Medical mask (35/750, 4.67%)	Ref	Ref
Cloth mask (46/607, 7.58%)	<b>1.62 (1.06 to 2.49)</b>	1.51 (0.97 to 2.32)
Male	0.60 (0.32 to 1.12)	0.58 (0.31 to 1.08)
Vaccination	0.66 (0.17 to 2.62)	0.68 (0.17 to 2.67)
Hand washing	0.81 (0.58 to 1.15)	0.84 (0.59 to 1.20)
Compliance	1.01 (1.00 to 1.03)	1.01 (1.00 to 1.02)
ILI		
Medical mask (2/750, 0.27%)	Ref	Ref
Cloth mask (13/607, 2.14%)	<b>8.03 (1.82 to 35.45)</b>	<b>6.64 (1.45 to 28.65)</b>
Male	0.95 (0.27 to 3.35)	0.92 (0.26 to 3.22)
Vaccination	1.87 (0.25 to 13.92)	1.97 (0.27 to 14.45)
Hand washing	0.56 (0.24 to 1.27)	0.61 (0.23 to 1.57)
Compliance	1.04 (1.01 to 1.08)	1.04 (1.00 to 1.08)
Laboratory-confirmed viruses		
Medical mask (22/750, 2.93%)	Ref	Ref
Cloth mask (34/607, 5.60%)	<b>1.91 (1.13 to 3.23)</b>	<b>1.72 (1.01 to 2.94)</b>
Male	0.64 (0.30 to 1.33)	0.61 (0.29 to 1.27)
Vaccination	0.97 (0.24 to 3.86)	1.03 (0.26 to 4.08)
Hand washing	0.61 (0.41 to 0.93)	0.65 (0.42 to 1.00)
Compliance	1.00 (0.99 to 1.02)	1.0 (0.99 to 1.02)

Bold typeface indicates statistically significant.

\*The majority (456/458) of HCWs in the control arm used a mask. Controls who exclusively used a medical mask were categorised and analysed with the medical mask arm participants; and controls who exclusively wore a cloth mask were categorised and analysed with the cloth mask arm.

CRI, clinical respiratory illness; HCWs, healthcare workers; ILI, influenza-like illness; RR, relative risk.



**Cochrane**  
**Library**

**Cochrane** Database of Systematic Reviews

## **Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses (Review)**

Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair NS, Jones MA, Thorning S, Conly JM

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207.  
DOI: [10.1002/14651858.CD006207.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub4).

## **Main results**

We included 67 studies including randomised controlled trials and observational studies with a mixed risk of bias. A total number of participants is not included as the total would be made up of a heterogenous set of observations (participant people, observations on participants and countries (object of some studies)). The risk of bias for five RCTs and most cluster-RCTs was high. Observational studies were of mixed quality. Only case-control data were sufficiently homogeneous to allow meta-analysis. The highest quality cluster-RCTs suggest respiratory virus spread can be prevented by hygienic measures, such as handwashing, especially around younger children. Benefit from reduced transmission from children to household members is broadly supported also in other study designs where the potential for confounding is greater. Nine case-control studies suggested implementing transmission barriers, isolation and hygienic measures are effective at containing respiratory virus epidemics. Surgical masks or N95 respirators were the most consistent and comprehensive supportive measures. N95 respirators were non-inferior to simple surgical masks but more expensive, uncomfortable and irritating to skin. Adding virucidals or antiseptics to normal handwashing to decrease respiratory disease transmission remains uncertain. Global measures, such as screening at entry ports, led to a non-significant marginal delay in spread. There was limited evidence that social distancing was effective, especially if related to the risk of exposure.

## **Authors' conclusions**

Simple and low-cost interventions would be useful for reducing transmission of epidemic respiratory viruses. Routine long-term implementation of some measures assessed might be difficult without the threat of an epidemic.

Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses.

Part 1 - Face masks, eye protection and person distancing: systematic review and meta-analysis

Jefferson T<sup>1</sup>, Jones MA<sup>2</sup>, Al-Ansary L<sup>3</sup>, Bawazeer GA<sup>3</sup>, Beller, EM<sup>2</sup>, Clark J<sup>2</sup>, Conly JM<sup>4</sup>, Del Mar C<sup>2</sup>,  
Dooley E<sup>2</sup>, Ferroni E<sup>5</sup>, Glasziou P<sup>2</sup>, Hoffmann T<sup>2</sup>, Thorning S<sup>6</sup>, van Driel ML<sup>7</sup>

1 University of Oxford, Centre for Evidence-Based Medicine, UK

2 Bond University, Brisbane, Australia

3 King Saud University, Dept of Family and Community, Medicine, Ryhad, Saudi Arabia

4 University of Calgary and Alberta Health Services, Department of Medicine, Microbiology,  
Immunology & Infectious Diseases, Canada

5 Regione Veneto, Azienda Zero, Italy

6 Gold Coast Hospital and Health Service, Brisbane, Australia

7 The University of Queensland, Primary Care Clinical Unit, Faculty of Medicine, Brisbane, Australia

CONCLUSIONS: Most included trials had poor design, reporting and sparse events. There was insufficient evidence to provide a recommendation on the use of facial barriers without other measures. We found insufficient evidence for a difference between surgical masks and N95 respirators and limited evidence to support effectiveness of quarantine. Based on observational evidence from the previous SARS epidemic included in the previous version of our Cochrane review we recommend the use of masks combined with other measures.

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049528>. This version posted April 6, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a [CC-BY-ND 4.0 International license](#).

## **Facemasks and similar barriers to prevent respiratory illness such as COVID-19: A rapid systematic review**

**Julii Brainard<sup>1</sup>, Natalia Jones<sup>2</sup>, Iain Lake<sup>2</sup>, Lee Hooper<sup>1</sup>, Paul R Hunter<sup>1\*</sup>**

1. The Norwich School of Medicine, University of East Anglia, Norwich
2. School of Environmental Sciences, University of East Anglia, Norwich, Norfolk, United Kingdom

**Number of FIGURES:** 5

### **FUNDING**

This research was not supported by any funder.

Discussion: Based on the RCTs we would conclude that wearing facemasks can be very slightly protective against primary infection from casual community contact, and modestly protective against household infections when both infected and uninfected members wear facemasks. However, the RCTs often suffered from poor compliance and controls using facemasks. Across observational studies the evidence in favour of wearing facemasks was stronger. We expect RCTs to under-estimate the protective effect and observational studies to exaggerate it. The evidence is not sufficiently strong to support widespread use of facemasks as a protective measure against COVID-19. However, there is enough evidence to support the use of facemasks for short periods of time by particularly vulnerable individuals when in transient higher risk situations. Further high quality trials are needed to assess when wearing a facemask in the community is most likely to be protective.

**Dans l'actualité - 29 avril 2020**

- [Les précédents textes](#)

**Covid-19 : les masques diminuent peut-être en partie la transmission du coronavirus en population générale**

Le virus Sars-CoV-2, à l'origine de la maladie covid-19, semble transmis surtout par contact des mains contaminées avec le visage, ou par projections de gouttelettes chargées de virus lors de la toux, d'un éternuement, voire en parlant (postillons). L'utilisation de masques faciaux fait partie des mesures qui visent à limiter les projections.

# Recherche de littérature

L'exploration de la littérature se fera selon les principes de la médecine factuelle

= approche reposant sur des bases objectives (faits ou « evidence ») :

- données de la littérature avec recherche **systématique**
- interprétation sur base de leur niveau de preuve

# Les faits se trouvent dans les publications

- Les **faits cliniques** (« case reports », série de cas) : descriptifs (casuistique): documents primaires
- Les **études originales** : documents primaires
  - expérimentales
  - cliniques (dont randomisées)
- Les **revues** : documents secondaires
  - narratives
  - systématiques
  - recommandations & conférences de consensus

# Les publications sont identifiées grâce à des sources de documentation

- Sources primaires
  - Livres, traités et ouvrages
  - Périodiques: articles de recherche et de revue
  - Littérature grise: thèses, brevets, comptes rendus de congrès, rapports de recherche
- Sources secondaires
  - = ensemble des moyens d'accès (répertoires), manuels ou informatisés, permettant de retrouver ces documents primaires

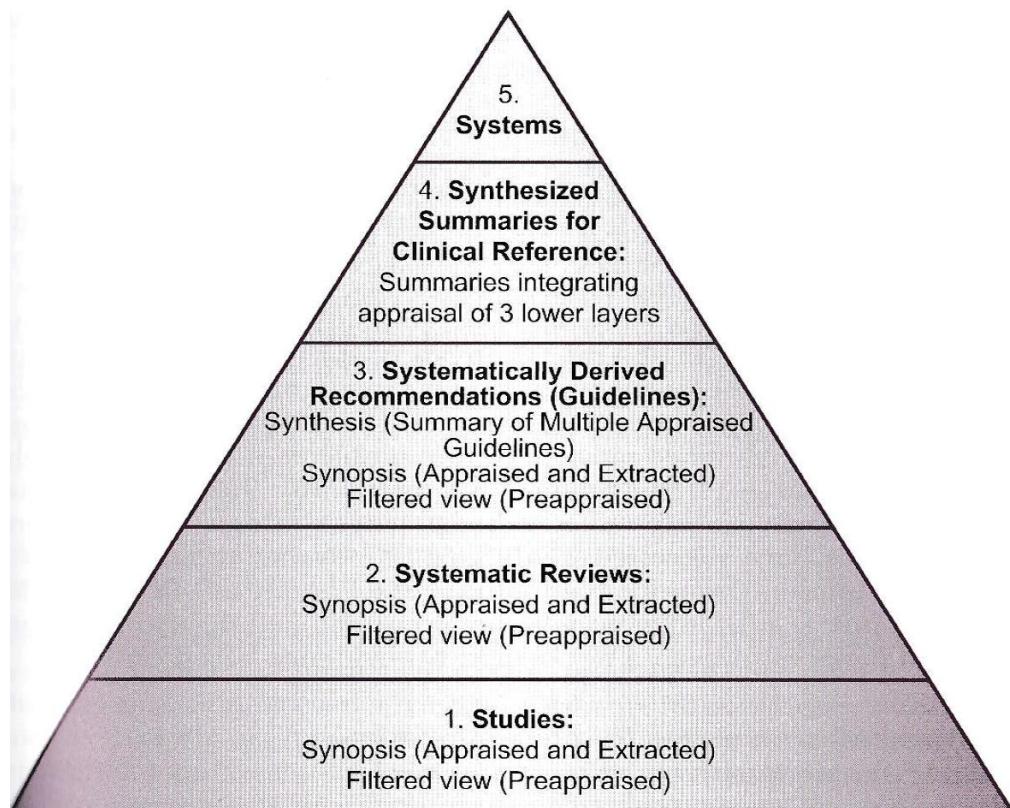
# Les périodiques (« articles »)

- faits cliniques (« *case reports* »)
  - cas particuliers : séances anatomo-cliniques, cas-problème à résoudre
- études originales :
  - expérimentales : *in vitro*, *in vivo* (chez l'animal, chez le volontaire sain consentant)
  - cliniques (chez le patient) :
    - prospective ou rétrospective
    - interventionnelle ou observationnelle
    - contrôlées : cas-témoins (historique, contemporain) ; randomisées
    - non contrôlées : cohortes (prospectives), séries rétrospectives
- revues :
  - narratives
  - systématiques
  - recommandations de pratique clinique ("guidelines")
  - consensus
- enquêtes ("survey")
- éditoriaux, commentaires, lettres, articles d'opinion ou d'agrément

# Niveau de preuve

- I. **Essais randomisés de grande taille** avec résultats bien tranchés: faible risque d'erreurs de 1ère espèce ( $\alpha$  faux positif) et de 2ème espèce ( $\beta$  faux négatif).
- II. Essais randomisés de petite taille avec des résultats incertains: risque moyen à élevé d'erreurs  $\alpha$  et  $\beta$  ; méta-analyses.
- III. Études non randomisées avec contrôles contemporains.
- IV. Études non randomisées avec contrôles historiques et avis d'experts.
- V. Séries de cas, études non contrôlées, *avis d'expert*.

# Comment trouver les meilleures données disponibles ?



**Fig. 2.1** Evidence-Based Health Care Pyramid 5.0 for finding preappraised evidence and guidance. (From Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. *Evid Based Med.* 2016;21:123–125, with permission.)

# Une illustration en stage

- Séminaire par Thierry Berghmans

# Votre bibliothèque

- Traditionnelle
  - Livres
  - Revues
  - Documents divers
- Virtuelle
  - Articles
  - Livres
  - Documents divers

# En pratique : s'organiser

- Il faudra s'y retrouver!
- Utiliser un gestionnaire de références
  - Ex Zotero
  - Transférer les références via ISBN, DOI ou PMID
- Créer dossiers et sous-dossiers
- Identification
  - Ex 2017 ERJ Sculier ...

# LiSSa

Littérature Scientifique en Santé

Commencer à taper un terme ici

Rechercher 

[Recherche Avancée](#)

Moteur de recherche référençant 882207 articles scientifiques en français dans le domaine de la Santé.



La recherche simple porte à la fois sur les mots du titre, du résumé et les mots clés (ceux des auteurs et ceux du MeSH). 

[Voir l'index des revues incluses dans LiSSa.](#)

[Prototype \(en savoir plus\).](#)

Réalisation :



SENSEGATES

10 Google Agenda - Semail... X 11 Courier - jpsculier@outlook.fr X 12 Autoimmune paraneopla... X 13 Autoimmune paraneopla... X 14 LiSSa : Littérature Scienti... X

www.lissa.fr/dc/#envr=lissa&q=Sculier%20JP

Rechercher  Recherche Avancée

Se connecter

117 ressource(s) trouvée(s) en 0.034s Voir la requête effectuée Tri : date Réponse(s) par page : 10

Vos recherches (1)

Votre sélection

Même recherche avec (5)

Doc'CISMef  
PubMed voir plus >>

Affiner Effacer les filtres sélectionnés

Type de publication

- article de périodique (98)
- revue de la littérature (30)
- présentations de cas (20)
- actes de congrès (17)

Voir plus >>

Statut du texte

- Texte intégral gratuit (31)
- Texte intégral sur abonnement (20)

Présence d'un résumé dans LiSSa

- Oui (4)

Année de publication

- 2017 (2)
- 2016 (4)
- 2015 (1)

1-10 Envoyer ▾

■ 1. La 17e Rencontre Ewelina Markiewicz sur les urgences et complications sévères chez le patient cancéreux.  
**Sculier JP**  
Revue médicale de Bruxelles 2017 ; 38 2 112-114  
Texte intégral sur abonnement  
actes de congrès;

■ 2. Les Actualités en Médecine factuelle - Edition 2017  
**Sculier JP**  
Revue médicale de Bruxelles 2017 ; 38 3 178-180  
Texte intégral sur abonnement  
actes de congrès;

■ 3. Score inflammatoire de Glasgow et cancer bronchique : une aide pour hospitaliser aux urgences  
**Gorham J, Ameye L, Paesmans M, Berghmans T, Sculier JP, Meert A-P**  
Revue des maladies respiratoires 2016 Nov; 23; 33 9 759-765  
Texte intégral sur abonnement  
article de périodique;

■ 4. 16e Rencontre Ewelina Markiewicz sur les urgences et complications sévères chez le patient cancéreux.  
**Sculier JP**  
Revue médicale de Bruxelles 2016 Mar-Apr; 37 2 123-5  
Texte intégral gratuit  
article de périodique; actes de congrès;

■ 5. La 16e Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique (JAOT).  
**Sculier JP**  
Revue médicale de Bruxelles 2016 Jan-Feb; 37 1 58-60  
Texte intégral gratuit

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ... 12 »

v1.0 Contact - © 2017 CHU de Rouen - CISMeF -

# Pourquoi un article peut-il être faux ?

- Erreur aléatoire
- Erreur systématique (biais)
- Erreur non intentionnelle
- Erreur intentionnelle : fraudes (multiples types)  
dont la non-déclaration des conflits d'intérêt

# Fraudes à l'intégrité scientifique

- Fraudes aux données:
  - Invention (fabrication)
  - Falsification
  - Vol (sorte de plagiarisme)
  - Embellissement (manipulation)
  - Rétention de données
- Fraudes aux auteurs
- Plagiat et autoplagiat (duplication)
- Conflits d'intérêt (manipulations)

# La zone grise : les pratiques questionnables de recherche

- embellissement de données
- omission ou sélection de résultats
- émiettement des publications
- utilisation incorrecte des tests statistiques
- sélection biaisée de citations
- non-conservation de données
- utilisation sélective de données

# Conflits d'intérêt (JP Sculier)

- Personnel : aucun à rapporter
- Indirects (potentiels):
  - Ex-président de l'ELCWP

# Observation

- Examen clinique
  - Anamnèse
  - Examen physique
- Diagnostic
  - Soit immédiat
  - Soit diagnostic différentiel par approche hypothéticodéductive
    - Diagnostics de première intention
    - Diagnostics de deuxième intention
- Prescription: tests et traitements
  - Connaissances
    - Personnelles
    - Niveau de preuve (médecine basée sur les faits)
    - Recherche de littérature

# La lecture critique

Notions d'Épidémiologie clinique

# Projet GALCA

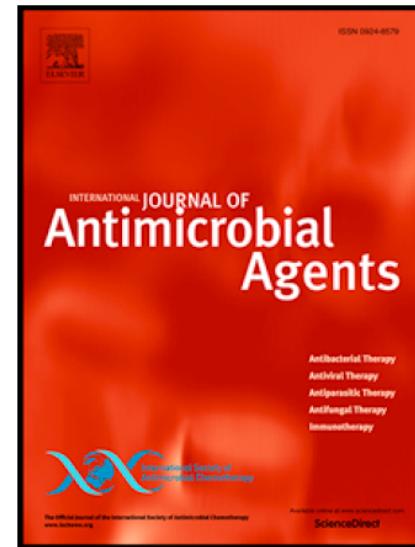
<http://www.pneumocancero.com/>

# Exemple : hydroxychloroquine comme traitement du Covid19

Journal Pre-proof

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Philippe Gautret , Jean-Christophe Lagier , Philippe Parola ,  
Van Thuan Hoang , Line Meddeb , Morgane Mailhe ,  
Barbara Doudier , Johan Courjon , Valérie Giordanengo ,  
Vera Esteves Vieira , Hervé Tissot Dupont , Stéphane Honoré ,  
Philippe Colson , Eric Chabrière , Bernard La Scola ,  
Jean-Marc Rolain , Philippe Brouqui , Didier Raoult



PII: S0924-8579(20)30099-6  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>  
Reference: ANTAGE 105949

To appear in: *International Journal of Antimicrobial Agents*

# ARTICLE IN PRESS

JID: ANTAGE

[m5G; June 30, 2020;0:48]

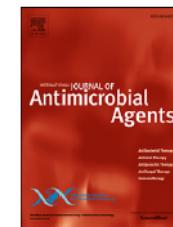
International Journal of Antimicrobial Agents xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



## Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial <sup>☆</sup>

Philippe Gautret <sup>a,b,\$</sup>, Jean-Christophe Lagier <sup>a,c,\$</sup>, Philippe Parola <sup>a,b</sup>, Van Thuan Hoang <sup>a,b,d</sup>,  
Line Meddeb <sup>a</sup>, Morgane Mailhe <sup>a</sup>, Barbara Doudier <sup>a</sup>, Johan Courjon <sup>e,f,g</sup>,  
Valérie Giordanengo <sup>h</sup>, Vera Esteves Vieira <sup>a</sup>, Hervé Tissot Dupont <sup>a,c</sup>, Stéphane Honoré <sup>i,j</sup>,  
Philippe Colson <sup>a,c</sup>, Eric Chabrière <sup>a,c</sup>, Bernard La Scola <sup>a,c</sup>, Jean-Marc Rolain <sup>a,c</sup>,  
Philippe Brouqui <sup>a,c</sup>, Didier Raoult <sup>a,c,\*</sup>

## A B S T R A C T

---

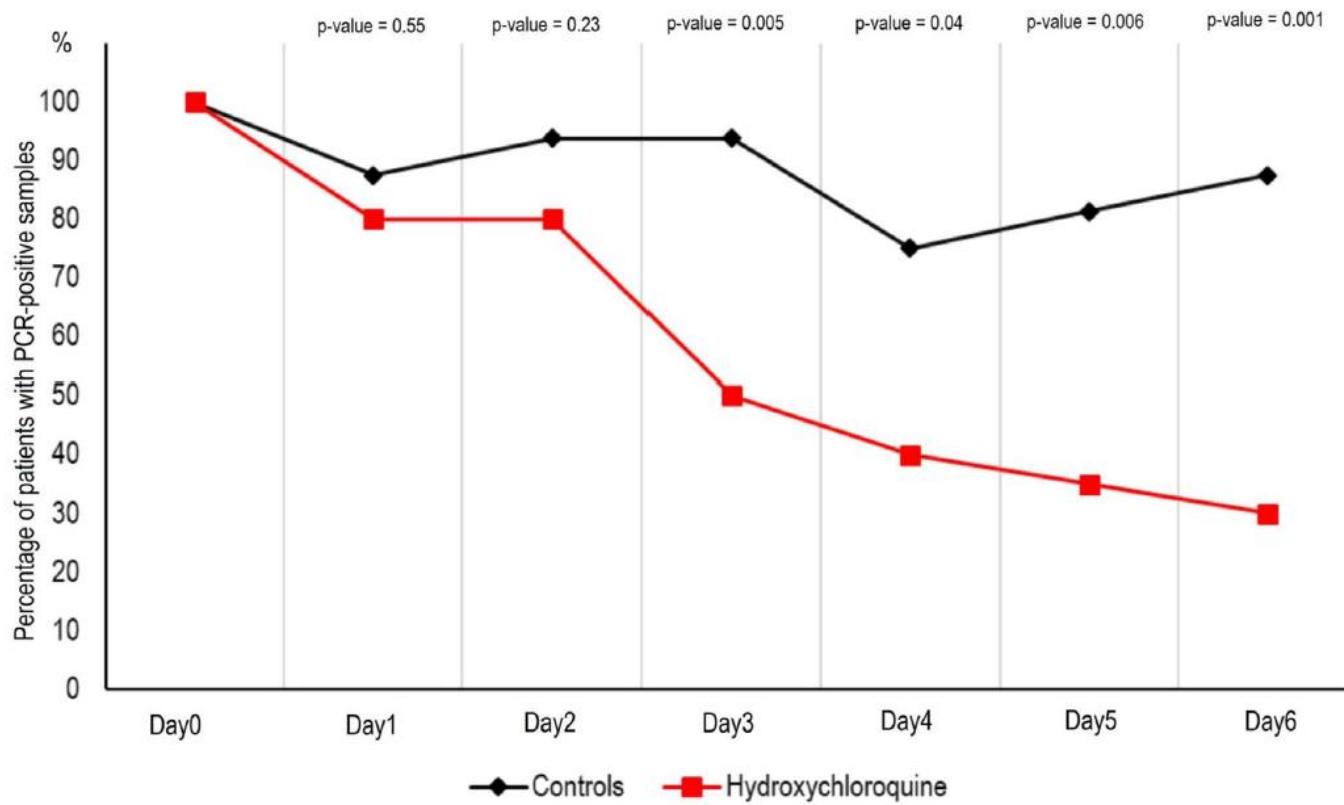
**Background:** Chloroquine and hydroxychloroquine have been found to be efficient on SARS-CoV-2, and reported to be efficient in Chinese COV-19 patients. We evaluate the effect of hydroxychloroquine on respiratory viral loads.

**Patients and methods:** French Confirmed COVID-19 patients were included in a single arm protocol from early March to March 16<sup>th</sup>, to receive 600mg of hydroxychloroquine daily and their viral load in nasopharyngeal swabs was tested daily in a hospital setting. Depending on their clinical presentation, azithromycin was added to the treatment. Untreated patients from another center and cases refusing the protocol were included as negative controls. Presence and absence of virus at Day6-post inclusion was considered the end point.

**Results:** Six patients were asymptomatic, 22 had upper respiratory tract infection symptoms and eight had lower respiratory tract infection symptoms.

Twenty cases were treated in this study and showed a significant reduction of the viral carriage at D6-post inclusion compared to controls, and much lower average carrying duration than reported in the litterature for untreated patients. Azithromycin added to hydroxychloroquine was significantly more efficient for virus elimination.

**Conclusion:** Despite its small sample size, our survey shows that hydroxychloroquine treatment is significantly associated with viral load reduction/disappearance in COVID-19 patients and its effect is reinforced by azithromycin.



**Fig. 1.** Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and in COVID-19 control patients.

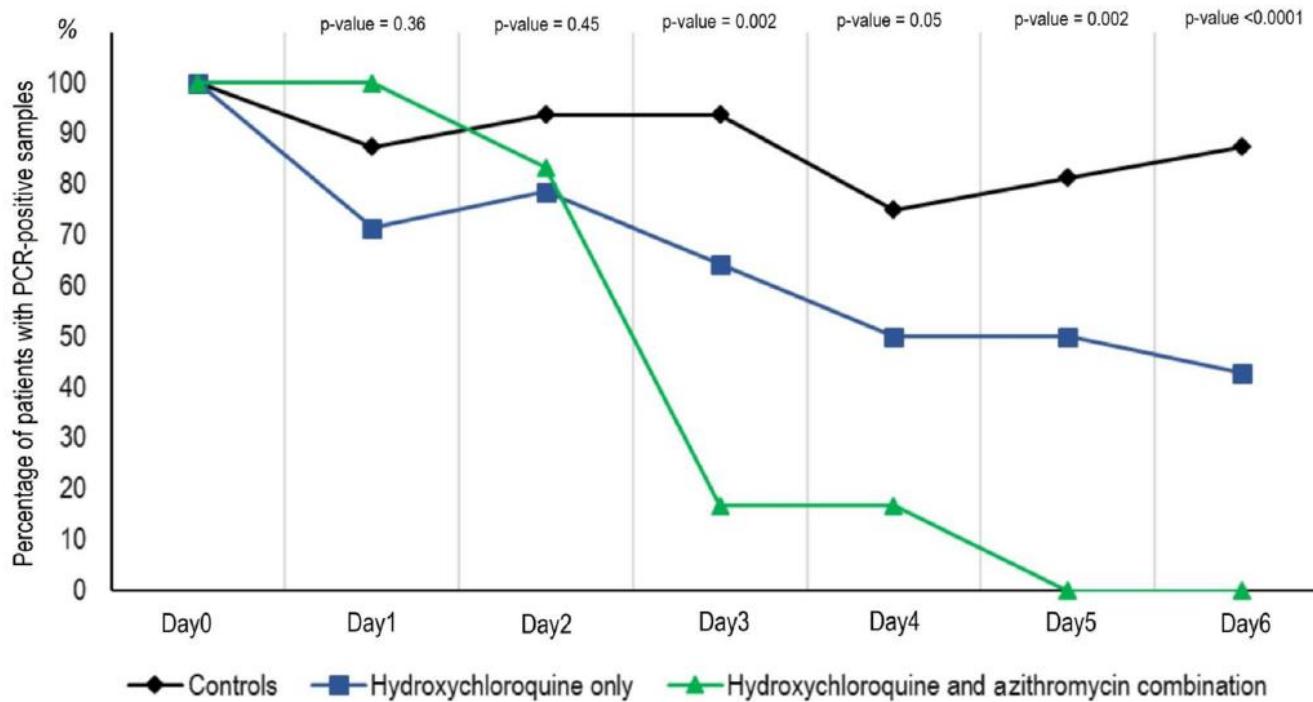
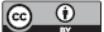


Fig. 2. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.

 OPEN ACCESS

# Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial

Wei Tang,<sup>1,2</sup> Zhujun Cao,<sup>3</sup> Mingfeng Han,<sup>4</sup> Zhengyan Wang,<sup>5</sup> Junwen Chen,<sup>6</sup> Wenjin Sun,<sup>7</sup> Yaojie Wu,<sup>8</sup> Wei Xiao,<sup>9</sup> Shengyong Liu,<sup>10</sup> Erzhen Chen,<sup>11</sup> Wei Chen,<sup>1,2</sup> Xiongbiao Wang,<sup>12</sup> Jiuyong Yang,<sup>13</sup> Jun Lin,<sup>14</sup> Qingxia Zhao,<sup>15</sup> Youqin Yan,<sup>16</sup> Zhibin Xie,<sup>17</sup> Dan Li,<sup>18</sup> Yaofeng Yang,<sup>19</sup> Leshan Liu,<sup>20</sup> Jieming Qu,<sup>1,2</sup> Guang Ning,<sup>21</sup> Guochao Shi,<sup>1,2</sup> Qing Xie<sup>3</sup>

For numbered affiliations see end of the article

Correspondence to: Q Xie  
xieqingrjh@163.com  
(ORCID 0000-0002-2582-8803)

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2020;369:m1849  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1849>

Accepted: 6 May 2020

## ABSTRACT

### OBJECTIVE

To assess the efficacy and safety of hydroxychloroquine plus standard of care compared with standard of care alone in adults with coronavirus disease 2019 (covid-19).

### DESIGN

Multicentre, open label, randomised controlled trial.

### SETTING

16 government designated covid-19 treatment centres in China, 11 to 29 February 2020.

### PARTICIPANTS

150 patients admitted to hospital with laboratory confirmed covid-19 were included in the intention to treat analysis (75 patients assigned to hydroxychloroquine plus standard of care, 75 to standard of care alone).

participants who received at least one dose of hydroxychloroquine and hydroxychloroquine non-recipients were those managed with standard of care alone.

### RESULTS

Of 150 patients, 148 had mild to moderate disease and two had severe disease. The mean duration from symptom onset to randomisation was 16.6 (SD 10.5; range 3-41) days. A total of 109 (73%) patients (56 standard of care; 53 standard of care plus hydroxychloroquine) had negative conversion well before 28 days, and the remaining 41 (27%) patients (19 standard of care; 22 standard of care plus hydroxychloroquine) were censored as they did not reach negative conversion of virus. The probability of negative conversion by 28 days in the standard of care plus hydroxychloroquine group was 85.4% (95% confidence interval 73.8% to 93.8%). similar

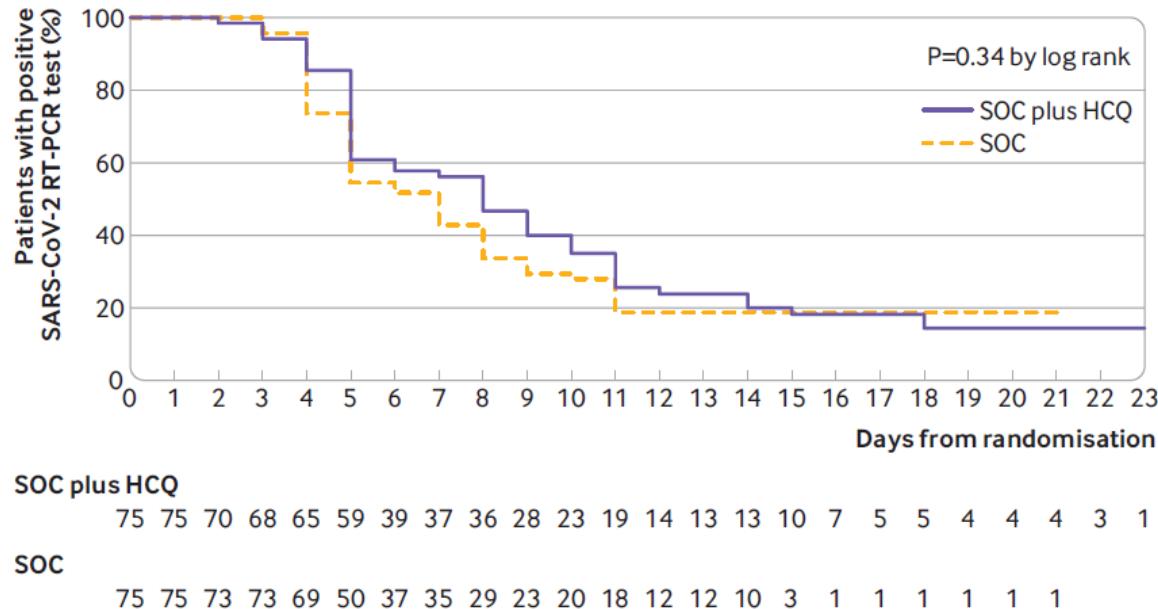
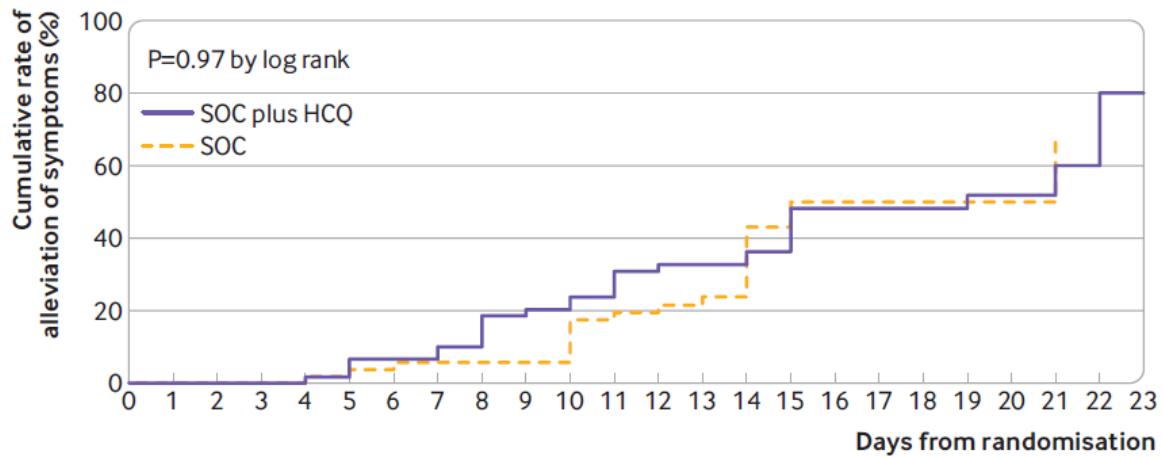


Fig 2 | Kaplan-Meier curves of time to negative conversion of SARS-CoV-2 on real time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test in standard of care (SOC) plus hydroxychloroquine (HCQ) versus SOC in intention to treat population. Data are shown for 75 patients assigned to SOC plus HCQ and 75 assigned to SOC. Overall probability of negative conversion by 28 days was 85.4% (95% CI 73.8% to 93.8%) in SOC plus HCQ group and 81.3% (71.2% to 89.6%) in SOC group ( $P=0.34$ ). Difference between groups was 4.1% (95% CI -10.3% to 18.5%). Median time to negative conversion was 8 (95% CI 5 to 10) days in SOC plus HCQ group and 7 (5 to 8) days SOC group (hazard ratio 0.85, 95% CI 0.58 to 1.23;  $P=0.34$  by log rank test). Data from patients who did not have negative conversion were censored (tick marks) at last visit date



SOC plus HCQ  
64 64 60 60 59 56 55 53 47 46 43 38 37 37 32 18 14 14 14 13 12 4 1

SOC  
55 55 54 54 52 49 48 48 48 48 41 40 39 35 17 6 5 5 5 5 3

**Fig 3 | Kaplan-Meier curves of time to alleviation of clinical symptoms with standard of care (SOC) plus hydroxychloroquine (HCQ) versus SOC alone in intention to treat population.** Data shown are for 55 patients with symptoms assigned to SOC plus HCQ and 64 assigned to SOC. Probability of alleviation of symptoms by 28 days was similar ( $P=0.97$ ) in patients with SOC with (59.9%, 95% confidence interval 45.0% to 75.3%) and without HCQ (66.6%, 39.5% to 90.9%). Difference between groups was  $-6.6\%$  (95% CI  $-41.3\%$  to  $28.0\%$ ). Median time to alleviation of clinical symptoms was similar in SOC plus HCQ group and SOC group (19 v 21 days; hazard ratio 1.01, 95% confidence interval 0.59 to 1.74;  $P=0.97$  by log rank test). Data from patients who did not have alleviation of symptoms were censored (tick marks) at last visit date

ORIGINAL ARTICLE

# A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19

D.R. Boulware, M.F. Pullen, A.S. Bangdiwala, K.A. Pastick, S.M. Lofgren, E.C. Okafor, C.P. Skipper, A.A. Nascene, M.R. Nicol, M. Abassi, N.W. Engen, M.P. Cheng, D. LaBar, S.A. Loher, L.J. MacKenzie, G. Drobot, N. Marten, R. Zarychanski, L.E. Kelly, I.S. Schwartz, E.G. McDonald, R. Rajasingham, T.C. Lee, and K.H. Hullsieck

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) occurs after exposure to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). For persons who are exposed, the standard of care is observation and quarantine. Whether hydroxychloroquine can prevent symptomatic infection after SARS-CoV-2 exposure is unknown.

### METHODS

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial across the United States and parts of Canada testing hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis. We enrolled adults who had household or occupational exposure to someone with confirmed Covid-19 at a distance of less than 6 ft for more than 10 minutes

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Boulware at the University of Minnesota, 689 23rd Ave., Minneapolis, MN 55455, or at boulw001@umn.edu.

This article was published on June 3, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2016638

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

**Table 2. Outcomes of Hydroxychloroquine Therapy for Postexposure Prophylaxis against Covid-19.\***

Outcome	Hydroxychloroquine (N=414)	Placebo (N=407)	P Value
<i>number (percent)</i>			
Confirmed or probable Covid-19	49 (11.8)	58 (14.3)	0.35
Laboratory-confirmed diagnosis	11 (2.7)	9 (2.2)	0.82
Symptoms compatible with Covid-19	48 (11.6)	55 (13.5)	0.46
All new symptoms	57 (13.8)	59 (14.5)	0.84
Any hospitalization	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99
Death	0	0	—

\* Symptoms were adjudicated by four infectious disease physicians, who were unaware of the trial-group assignments, in accordance with U.S. Council of State and Territorial Epidemiologists case definition of probable Covid-19 after an epidemiologic link with a close contact.<sup>15</sup> (Descriptions of the symptom complex are provided in the Supplementary Appendix.) The median number of new symptoms reported in the hydroxychloroquine group was 4 (interquartile range, 2 to 6), as compared with 3 (interquartile range, 2 to 5) in the placebo group.

ORIGINAL ARTICLE

# Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group\*

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Hydroxychloroquine and chloroquine have been proposed as treatments for coronavirus disease 2019 (Covid-19) on the basis of in vitro activity and data from uncontrolled studies and small, randomized trials.

### METHODS

In this randomized, controlled, open-label platform trial comparing a range of possible treatments with usual care in patients hospitalized with Covid-19, we randomly assigned 1561 patients to receive hydroxychloroquine and 3155 to receive usual care. The primary outcome was 28-day mortality.

This article was published on October 8, 2020, at NEJM.org.

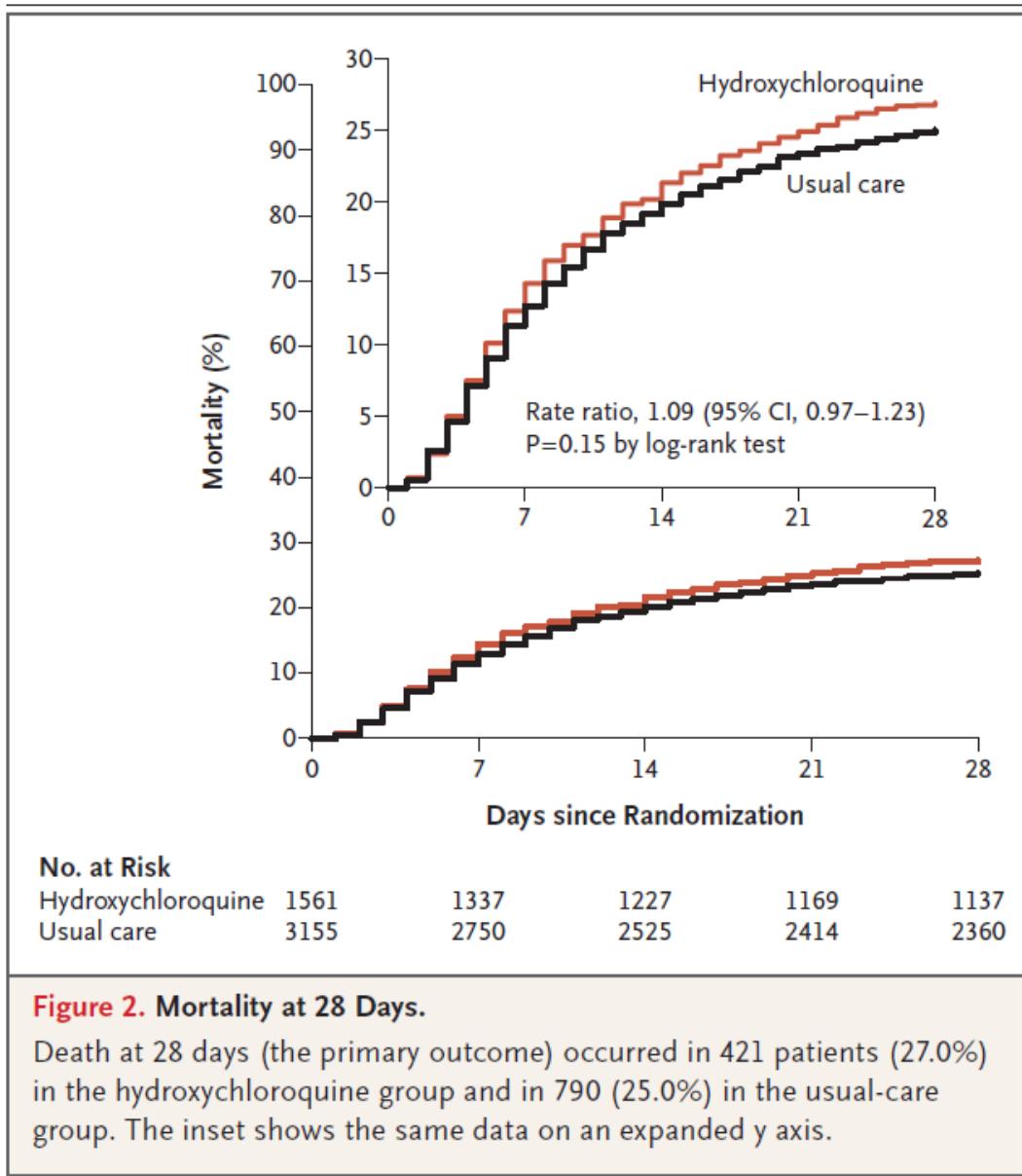
DOI: 10.1056/NEJMoa2022926

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

The members of the writing committee (Peter Horby, F.R.C.P., Marion Mafham, M.D., Louise Linsell, D.Phil., Jennifer L. Bell, M.Sc., Natalie Staplin, Ph.D., Jonathan R. Emberson, Ph.D., Martin Wiselka, Ph.D., Andrew Ustianowski, Ph.D., Einas Elmahi, M.Phil., Benjamin Prudon, F.R.C.P., Tony Whitehouse, F.R.C.A., Timothy Felton, Ph.D., John Williams, M.R.C.P., Jakki Faccenda, M.D., Jonathan Underwood, Ph.D., J. Kenneth Baillie, M.D., Ph.D., Lucy C. Chappell, Ph.D., Saul N.

**Table 1.** Characteristics of the Patients at Baseline.\*

Characteristic	Hydroxychloroquine (N=1561)	Usual Care (N=3155)
Age		
Mean ±SD	65.2±15.2	65.4±15.4
Distribution — no. (%)		
<70 yr	925 (59.3)	1873 (59.4)
≥70 to <80 yr	342 (21.9)	630 (20.0)
≥80 yr	294 (18.8)	652 (20.7)
Sex — no. (%)		
Male	960 (61.5)	1974 (62.6)
Female†	601 (38.5)	1181 (37.4)
Race or ethnic group — no. (%):‡		
White	1181 (75.7)	2298 (72.8)
Black, Asian, or minority ethnic group	264 (16.9)	593 (18.8)
Unknown	116 (7.4)	264 (8.4)
Median no. of days since symptom onset (IQR):§	9 (5–14)	9 (5–13)
Median no. of days since hospitalization (IQR)	3 (1–6)	3 (1–5)
Respiratory support — no. (%)		
No oxygen received	362 (23.2)	750 (23.8)
Oxygen only	938 (60.1)	1873 (59.4)
Invasive mechanical ventilation	261 (16.7)	532 (16.9)



ORIGINAL ARTICLE

# Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results

## WHO Solidarity Trial Consortium\*

## ABSTRACT

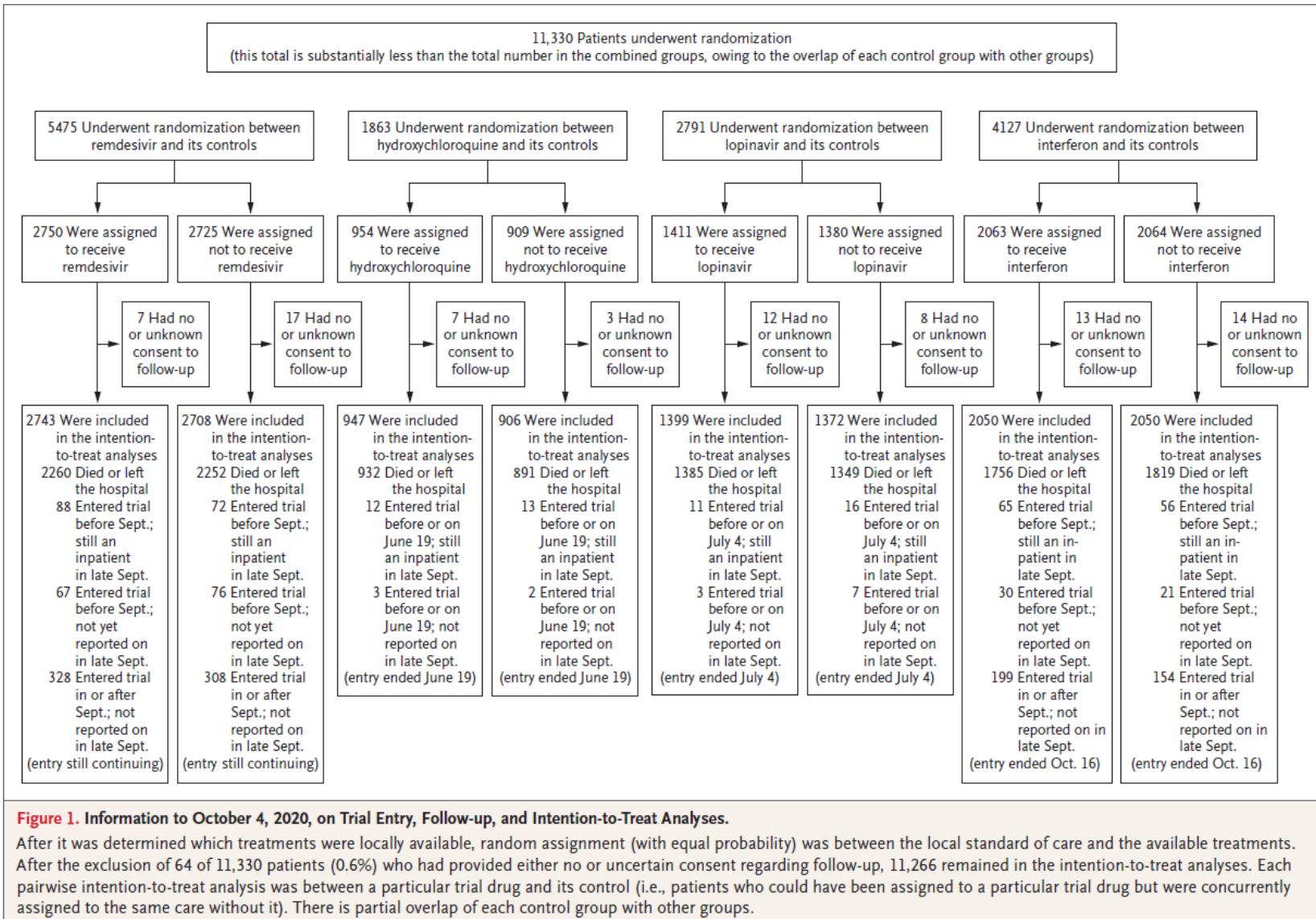
## BACKGROUND

World Health Organization expert groups recommended mortality trials of four repurposed antiviral drugs — remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon beta-1a — in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (Covid-19).

The members of the writing and steering committees (H. Pan, R. Peto, A.-M. Henao-Restrepo, M.-P. Preziosi, V. Sathyamoorthy, Q. Abdool Karim, M.M. Ale-

DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

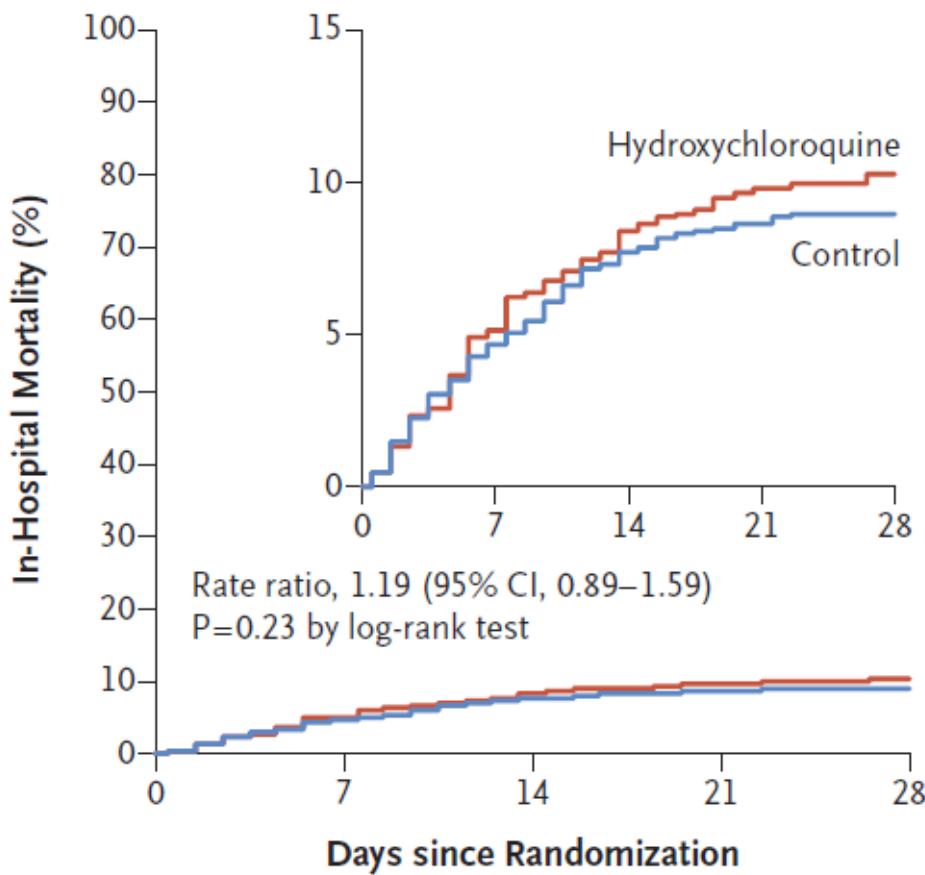
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.



**Figure 1. Information to October 4, 2020, on Trial Entry, Follow-up, and Intention-to-Treat Analyses.**

After it was determined which treatments were locally available, random assignment (with equal probability) was between the local standard of care and the available treatments. After the exclusion of 64 of 11,330 patients (0.6%) who had provided either no or uncertain consent regarding follow-up, 11,266 remained in the intention-to-treat analyses. Each pairwise intention-to-treat analysis was between a particular trial drug and its control (i.e., patients who could have been assigned to a particular trial drug but were concurrently assigned to the same care without it). There is partial overlap of each control group with other groups.

## B Hydroxychloroquine vs. Its Control



### Denominator

Hydroxychloroquine	947	889	854	838	833
Control	906	853	823	814	809

### No. Who Died

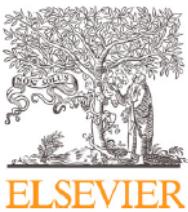
Hydroxychloroquine	48	31	13	6	6
Control	42	27	8	4	3

# ARTICLE IN PRESS

JID: ANTAGE

[m5G;July 18, 2020;12:48]

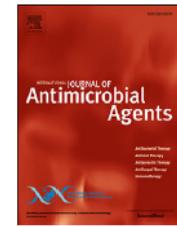
International Journal of Antimicrobial Agents xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



Review of: "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial  
Gautret et al 2010, DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Frits R. Rosendaal

*Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands*

- 1) le groupe traité et le groupe témoin proviennent de différents centres ; les informations fournies sur les caractéristiques des deux groupes sont minimales, et malgré cela, des différences importantes sont évidentes pour les trois variables présentées (âge, sexe, présence de symptômes) ; les auteurs ont effectué des tests statistiques sur ces caractéristiques de base, ce qui est inapproprié ; dans le texte, ils soulignent l'absence de différences statistiquement significatives entre les groupes, concluant que l'absence de signification statistique prouve leur égalité, ce qui montre un manque de compréhension des statistiques de base
  - 2) il est rapporté que 42 patients répondaient aux critères d'éligibilité, dont 16 dans le groupe témoin et 26 dans le groupe traité ; sur ces 26, six ont été exclus (et incorrectement étiquetés comme perdus de vue) : trois ont été transférés à l'USI, un est décédé et deux ont arrêté le traitement ou sont sortis ; donc 4/26 patients traités se sont détériorés contre 0/16 patients témoins, ce qui souligne que les groupes étaient différents ; **exclure des analyses les patients qui se sont détériorés introduit un biais de sélection sévère**, car il exclut sélectivement les mauvais cas
  - 3) l'évolution clinique et les effets secondaires font partie de l'objectif de l'étude mais les auteurs indiquent qu'ils ne les présenteront que dans une publication ultérieure, alors que c'était tout-à-fait publiable dans le même article, empêchant de tirer toute recommandation pratique, celle-ci imposant pour une aussi petite étude trois conditions non remplies ici : le pronostic de la maladie sans traitement doit être bien établi et très médiocre, un effet sur les résultats cliniques doit être démontré sans équivoque et les effets indésirables du traitement doivent également être présentés
  - 4) le choix de la charge virale dans les écouvillons nasopharyngés, ainsi que l'exactitude de sa mesure, n'est pas un critère d'évaluation clinique pertinent pour un objectif principal
  - 5) un argument a contrario qui pourrait être avancé est que le groupe témoin était plus jeune et donc en meilleure santé que le groupe cas, et que même si les groupes sont différents, il est remarquable que le groupe plus âgé, traité, fasse mieux, ce qui n'est pas correct **car les jeunes qui doivent être hospitalisés peuvent avoir un profil de risque particulier** qui les différencie des personnes âgées, que ce soit par la présence virale nasopharyngée ou les symptômes cliniques
- ;

6) dans le protocole enregistré dans le registre des essais cliniques de l'UE, le critère d'évaluation principal est décrit comme les résultats de la détection du virus SRAS-COV2 aux jours 1, 4, 7 et 14 ; dans le manuscrit, les résultats sont présentés pour les jours 3, 4, 5 et 6 : c'est incohérent et au jour 4, seul jour qui est cohérent avec le protocole, l'absence de virus est signalée chez 12/20 patients traités (12/24 si on ajoute les quatre patients qui se sont détériorés) contre 4/16 du groupe témoin, ce qui n'est pas statistiquement significatif même si la réalisation d'un tel test dans une telle étude est très discutable ; les auteurs semblent avoir choisi un moment opportun pour présenter les données, en violation du protocole

7) aucune tentative n'a été faite pour effectuer des ajustements, réaliser des analyses de sensibilité ou tenir compte des données manquantes, de sorte que le niveau de sophistication ne dépasse pas les pourcentages bruts, un test exact de Fisher et un test t de Student

8) dans le matériel supplémentaire sur le site web de la revue, il est indiqué que plusieurs patients étaient asymptomatiques, quatre dans le groupe témoin et deux dans le groupe traité ; le manuscrit décrit l'étude comme conduite chez des patients hospitalisés ; les auteurs auraient-ils admis des patients asymptomatiques ?

9) pour l'azithromycine, il semble que tous les patients l'ayant reçu l'aient commencée à l'admission ; il est plus probable que, au moins chez certains patients, ce traitement ait été ajouté quelque part lors de leur évolution clinique

10) dans le matériel supplémentaire, de nombreuses données manquent, dont la date d'apparition de la maladie, mais surtout la présence de virus dans les écouvillons nasopharyngés qui est le principal critère de jugement : pour les 16 contrôles, il devait y avoir 96 écouvillons sur 6 jours, mais le test n'a pas été réalisé dans 43 d'entre eux et, au jour 6, sur lequel se concentre le rapport, des prélèvements n'ont pas été effectués chez cinq des 16 témoins et un des patients traités, le test ayant été considéré comme positif s'il l'était le jour précédent ; il y a donc des problèmes de données manquantes à différents niveaux (pour deux patients témoins, le test n'a pas été effectué à l'admission, donc ces deux cas n'auraient pas dû être inclus).

## **Conclusion**

This is a non-informative manuscript with gross methodological shortcomings. The results do not justify the far-reaching conclusions about the efficacy of hydroxychloroquine in Covid-19, and in the view of this reviewer do not justify any conclusion at all.

# Lecture critique : règles communes

1. Objectif de l'article ?
2. Votre intérêt pour l'article ?
3. Type d'article ?
4. Article « peer-reviewed » ?
5. Conflits d'intérêt ?

# Règles spécifiques : selon le type d'article

- Etudes randomisées
- Etudes de non infériorité
- Etudes interventionnelles (hors RCT) y compris Etude contrôlées non randomisées
- Études observationnelles (cohorte, rétrospectives)
- Casuistique (cas ou petite série de cas)
- Revues systématique et narrative
- Méta-analyses
- Recommandations de pratique clinique
- Etudes diagnostiques
- Etudes pronostiques
- Etudes d'exposition (effets secondaires, étiologiques)

# Pour être efficace, il faut s'initier à la lecture critique

Distinguer

- **documents primaires** (articles originaux)
- **documents secondaires** d'information fondés sur les preuves (revues systématiques, recommandations de pratique clinique)

## Remarque !

Ce ne sont **ni** le titre, **ni** l'abstract qui permettent d'analyser un article.

Ils ne peuvent qu'attirer l'intérêt du lecteur à lire le travail.

# Règles IMRAD

- consistent à **rapporter un travail de recherche**. En effet, un chercheur doit non seulement “faire” mais également “écrire” sa recherche : ce qu’il a fait, pourquoi il l’a fait, comment il l’a fait et quels enseignements il en a tirés.
- Structure obéit à la règle **IMRAD** :
  - INTRODUCTION
  - MATERIEL ET METHODES
  - RESULTATS
  - Que signifient les résultats ? Quels enseignements peut-on en tirer ? = **DISCUSSION**

# Introduction

Quel est le problème ?

- Ce qui est connu
- Ce qui est inconnu
- La question

# Matériel (patients) et méthode

Comment a-t-on étudié le problème ?

- Sélection
- Intervention
- Evaluation
- Objectifs principal et secondaires
- Méthodes statistiques

# Résultats

Qu'a-t-on trouvé ?

- Résultats originaux
- Tableaux & figures

# Discussion

- Fait principal du travail
- Forces et faiblesses (limites et biais)
- Comparaison avec les autres travaux
- Signification du travail: mécanisme, hypothèse, implication en santé publique, apport à la pratique, etc. (explication des résultats)
- Perspectives et questions sans réponse

# Observation

- Examen clinique
  - Anamnèse
  - Examen physique
- Diagnostic
  - Soit immédiat
  - Soit diagnostic différentiel par approche hypothéticodéductive
    - Diagnostics de première intention
    - Diagnostics de deuxième intention
- Prescription: tests et traitements
  - Connaissances
    - Personnelles
    - Niveau de preuve (médecine basée sur les faits)
    - Recherche de littérature
  - Lecture critique

# La préférence du patient

- Il faut connaître son patient
- Il faut savoir gagner sa confiance
- L'entretien lors de l'anamnèse a un rôle important
- L'histoire personnelle et sociale fait partie de l'anamnèse
- Il faut apprendre à détecter les préférences du patient

# Observation

- Examen clinique
  - Anamnèse
  - Examen physique
- Diagnostic
  - Soit immédiat
  - Soit diagnostic différentiel par approche hypothéticodéductive
    - Diagnostics de première intention
    - Diagnostics de deuxième intention
- Prescription: tests et traitements
  - Connaissances
    - Personnelles
    - Niveau de preuve (médecine basée sur les faits)
    - Recherche de littérature
    - Lecture critique
  - A adapter aux préférences du patient si possible

# L'examen de la clinique médicale

- Examen d'un patient, y compris rédaction de la note avec conclusions (2h30)
  - Les conclusions avec prescription tests et traitement (à rédiger à temps)
- Examen oral (1h30) : en jury
  - Cas clinique : présentation écrite et orale, **sémiologie** (au lit), discussion du diagnostic (**éléments pivots**) et de la prescription
  - Cas du journalier
  - Connaissances (culture médicale) : évaluées dans une dizaine de disciplines au départ des cas

# *Les problèmes souvent rencontrés*

- Mauvaise maîtrise de l'examen clinique
  - Lenteur (déconcentration du patient)
  - Mauvaise méthode (interrogatoire systématique beaucoup trop précoce par non maîtrise de l'interrogatoire orienté)
  - Illogisme dans le raisonnement (peu ou pas de conclusions pertinentes)
- Manque de connaissances actives
  - Un bon médecin doit avoir un bon savoir

# Les épreuves du 3M (MED6)

- Mémoire
- Objectifs d'apprentissage généraux (exercice de synthèse et de FMC)

# Le mémoire : le sujet

- travail de recherche clinique
  - revue rétrospective de dossiers (hospitaliers ou de médecine générale)
  - travail de recherche (prospectif ou rétrospectif) en soins primaires
  - étude prospective en milieu hospitalier
  - exposé d'un cas clinique isolé, nécessairement original et accompagné d'une revue personnelle et originale de la littérature
- travail de recherche fondamentale
  - dans le cadre d'un stage de recherche réalisé au cours du 2e quadrimestre dans un des laboratoires de la faculté de médecine

# Le mémoire en pratique

- Choix d'un sujet et d'un promoteur
  - En principe non lié à la spécialité souhaitée
  - Le promoteur doit avoir une expertise suffisante dans le domaine du travail
- Rédaction d'un projet et accord du comité d'éthique éventuellement
- Etre réaliste (problème de gestion du temps)
  - Étude rétrospective
  - Travail de laboratoire
  - Casuistique avec RS
- Compétences méthodologiques
  - Savoir faire une recherche bibliographique
  - Savoir utiliser un logiciel de références (Zotero)
  - Avoir une certaine maîtrise des outils d'épidémiologie clinique et de statistiques nécessaires au travail ( R )
  - Savoir écrire en respectant les règles IMRAD
  - Maîtrise de la langue française

# Objectifs généraux médecine interne

- Amaigrissement
- Céphalées
- Asthénie
- Hypotension artérielle
- Douleurs thoraciques
- Dysphagie
- Dyspnée
- Fièvre aiguë
- Fièvre prolongée
- Œdèmes
- Syncope et lipothymies
- Syndrome inflammatoire
- Douleurs des jambes
- Ictère
- Arrêt cardiorespiratoire
- Risque cardiovasculaire
- Palpitations
- Hypertension artérielle
- Toux aiguë et chronique
- Nodule pulmonaire
- Abdomen aigu
- Douleurs abdominales
- Gros ventre
- Hémorragie digestive
- Paralysie faciale
- Fièvre au retour des tropiques
- Méningites
- Tuberculose
- Drépanocytose
- Troubles du transit
- Tests hépatiques perturbés
- Insuffisance rénale
- Diabète
- Nodule thyroïdien
- Troubles de la fonction sexuelle
- Masse surrénalienne
- interprétation de l'ionogramme et des gaz sanguins
- Douleurs vertébrales
- Arthralgies
- Adénopathies
- Anémie
- Anomalies de l'hémostase
- Immunodéficience
- Gammopathie monoclonale
- Dépistage
- hémiplégie/hémiplasie
- atteinte nerveuse périphérique
- coma
- confusion/ désorientation
- Corticothérapie
- Transfusion sanguine
- Traitement anticoagulant
- Traitement de la douleur

# Références pour le stage

- [www.oncorea.com](http://www.oncorea.com)
- [www.pneumocancero.com](http://www.pneumocancero.com)
- Revue Prescrire
- Revue du Praticien
- ROUSSERT H. SEVE P.:  
Diagnostics difficiles en médecine interne. Maloine, Paris, 2017 et 2018 (4<sup>ème</sup> édition)
- B Coustet. Sémiologie médicale.  
Estem Vuibert, Paris, 2016.
- Site Orphanet
- Site EMA
- Site CEBAM

