

Hydroxychloroquine dans la Covid-19 : point final ?

[jim.fr/medecine/actualites/medicale/e-docs/hydroxychloroquine dans la covid 19 point final 183083/document actu med.phtml](http://jim.fr/medecine/actualites/medicale/e-docs/hydroxychloroquine%20dans%20la%20covid%2019%20point%20final%20183083/document%20actu%20med.phtml)

Dr Bernard-Alex Gaüzère, *JIM*, 23 mai 2020

Sur la base d'un petit nombre d'expériences anecdotiques qui ont montré des réponses variables dans des analyses d'observation non contrôlées, et de petits essais ouverts et randomisés qui ont été aussi largement non concluants que sur-médiatisés et sur-politisés, l'hydroxychloroquine (HCQ) ou la chloroquine (CQ)- souvent en combinaison avec un macrolide de deuxième génération (azithromycine ou clarithromycine) - sont largement utilisées pour le traitement de la Covid-19, bien qu'il n'existe aucune preuve concluante d'un bénéfice.

Habituellement anodins lorsqu'ils sont utilisés dans des indications approuvées telles que les maladies auto-immunes ou le paludisme (et à de moindres posologies), le rapport bénéfice-risque de ces schémas thérapeutiques est mal évalué dans le cadre de la Covid-19. De plus, des études antérieures ont montré que le traitement par CQ, HCQ combiné ou non à un macrolide peut allonger l'intervalle QT, ce qui pourrait être un mécanisme de survenue d'arythmies ventriculaires avec leurs funestes conséquences, comme le font remonter les données de la pharmacovigilance.

Un travail de Bénédictin

Des auteurs ont compulsé un registre multinational sur l'utilisation de l'HCQ ou de la CQ avec ou sans macrolide, embrassant les données provenant de 671 hôpitaux de six continents, des patients hospitalisés entre le 20 décembre 2019 et le 14 avril 2020, avec le diagnostic de Covid-19 confirmé par laboratoire. Les patients qui ont reçu l'un des traitements susmentionnés dans les 48 heures suivant le diagnostic virologique ont été inclus dans l'un des quatre groupes de traitement (CQ seule, CQ + macrolide, HCQ seule, HCQ + macrolide). Le groupe de contrôle comprenait les patients n'ayant reçu aucun de ces 4 traitements. Ont été exclus les patients chez lesquels l'un de ces traitements avait été initié plus de 48 heures après le diagnostic ou alors qu'ils étaient déjà sous ventilation mécanique, ainsi que ceux qui avaient reçu du remdesivir (un antiviral). Les objectifs principaux étaient la mesure du taux de mortalité hospitalière et l'apparition d'arythmies ventriculaires de-novo (tachycardie ventriculaire soutenue ou non, ou fibrillation ventriculaire).

Plus de décès et plus d'arythmies dans les groupes CQ et HCQ ± macrolides

Au total 96 032 patients (âge moyen 53,8 ans, 46,3 % de femmes) répondaient aux critères d'inclusion. Parmi eux, 14 888 faisaient partie des groupes de traitement (1 868 CQ, 3 783 CQ + macrolide, 3 016 HCQ, 6 221 HCQ + macrolide) et 81 144 faisaient partie du groupe contrôle ; 10 698 (11,1 %) patients sont décédés à l'hôpital. Après contrôle des multiples facteurs de confusion (âge, sexe, race, ethnicité, IMC, pathologie cardiovasculaire sous-jacente, diabète, pathologie pulmonaire sous-jacente, tabagisme, immunodépression et gravité initiale de la maladie) et comparé à la mortalité dans le groupe contrôle égale à 9,3 %, les 4 schémas thérapeutiques ont été chacun indépendamment associés à un risque accru de mortalité hospitalière. HCQ (18,0 %), rapport de risque 1,335, intervalle de confiance à 95 % IC 95 % 1,223 – 1,457) ; HCQ + macrolide (23,8 %, 1,447, 1,368 – 1,531) ; CQ (16,4 %, 1,365, 1,218 – 1,531) ; CQ + macrolide (22,2 % ; 1,368, 1,273 – 1,469). De plus, par rapport au groupe contrôle (0,3 %), les 4 schémas thérapeutiques ont été indépendamment associées à un risque accru d'arythmies ventriculaires de-novo pendant l'hospitalisation : HCQ (6,1 %, 2,369, 1,935 – 2,900), HCQ + macrolide (8,1 %, 5,106, 4,106 – 5,983), CQ (4,3 %, 3,561, 2,760 – 4,596) et CQ + macrolide (6,5 %, 4,011, 3,344 – 4,812). L'âge, l'IMC, la race noire ou l'origine hispanique (par rapport à la race blanche), les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque congestive, les antécédents d'arythmie, le diabète, l'HTA, l'hyperlipidémie, la BPCO, le tabagisme et l'immunodépression ont été associés à un risque plus élevé de décès hospitaliers. Inversement, le sexe féminin, l'origine asiatique, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ACE (mais pas de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine) et l'utilisation de statines ont été associés à un risque réduit de mortalité hospitalière.

Des limites

Bien que portant sur de vastes effectifs internationaux sur six continents, cette étude n'en présente pas moins plusieurs limites. Rétrospective et observationnelle, toute constatation d'une diminution de la survie sous CQ ou HCQ doit donc être interprétée avec prudence. Bien qu'il existe une cohérence entre l'analyse primaire et les analyses appariées par score de propension, la possibilité de facteurs confondants non mesurés ne peut être formellement exclue. Ainsi, ne peut en être formellement déduite une relation de cause à effet entre pharmacothérapie et survie. De plus, cette étude ne s'applique pas aux patients non hospitalisés. Enfin, bien que la relation entre les traitements médicamenteux et l'apparition d'arythmies ventriculaires ait été évaluée, les auteurs n'ont pas mesuré les intervalles QT, ni stratifié le schéma d'arythmie (comme la torsade de pointes par exemple). Ils n'ont pas non plus établi si l'association entre le risque accru de décès hospitalier et les traitements médicamenteux était directement liée au risque cardiovasculaire, ni effectué une analyse dose-réponse des risques observés. Des essais cliniques randomisés seront nécessaires avant de pouvoir tirer une conclusion sur les avantages ou les inconvénients de ces molécules chez les patients atteints de Covid-19. Cette étude observationnelle multinationale en situation réelle de patients atteints de Covid-19 hospitalisés, révèle que le recours à l'hydroxychloroquine ou à la chloroquine (avec ou sans macrolide) n'a été associée à aucune preuve de bénéfice, mais a plutôt été associée à une augmentation du risque d'arythmies

ventriculaires et à un plus grand risque de décès hospitaliers. Ces résultats confirment que ces traitements ne sont guère anodins, ne devraient pas être utilisés en dehors des essais cliniques et qu'une confirmation urgente par des essais cliniques randomisés est nécessaire (Discovery, où es-tu ?).

Dr Bernard-Alex Gaüzère