Folia Pharmacotherapeutica mai 2020

Bon à savoir

COVID-19: l'efficacité de l'hydroxychloroquine reste incertaine. Son profil d'innocuité reste une préoccupation importante! [mise à jour du communiqué du 18/03/20: ne pas prescrire d'hydroxychloroquine ou de chloroquine pour la prévention du COVID-19 ou pour le traitement à domicile des patients COVID-19]

Les premiers résultats d'études randomisées sur l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), menées auprès de patients modérément malades, sont disponibles, mais ils **ne permettent pas encore de se prononcer sur son efficacité**, et le profil d'innocuité reste une préoccupation importante.

- Une première étude chinoise (n = 30) auprès de patients COVID-19 présentant des formes modérées de la maladie ("pas de problèmes respiratoires graves") n'a pas constaté de différence dans le délai de rétablissement [voir l'analyse sur Vidal.fr et dans *La Revue Prescrire*].
- Une deuxième étude chinoise (n = 62), également réalisée chez des patients COVID-19 présentant des formes modérées de la maladie (saturation en oxygène encore > 93%), suggère une amélioration plus rapide de la toux et de la fièvre, sans progression vers une forme grave, chez les patients sous hydroxychloroquine. L'étude présente toutefois des limites méthodologiques importantes (notamment le changement des critères d'évaluation en cours d'étude). Cette étude n'est actuellement disponible qu'en *preprint* (avant le *peer reviewing*) [voir l'analyse sur Vidal.fr et dans *La Revue Prescrire*].
- Dans les deux études, l'hydroxychloroquine à 400 mg par jour a été comparée aux soins courants pendant 5 jours. Les patients gravement malades et les patients souffrant de maladies cardiaques ont été exclus. Il existe peu de données de base sur les patients, notamment en ce qui concerne les traitements concomitants, ce qui peut avoir faussé les résultats.
- La question de savoir si le traitement à l'hydroxychloroquine doit être initié dans un stade précoce de la maladie ou s'il peut encore être utile chez les patients gravement malades, reste sans réponse.
- Actuellement, l'utilisation de l'hydroxychloroquine n'est justifiée qu'en milieu hospitalier, où son efficacité peut être contrôlée (de préférence dans le cadre d'une étude clinique) et où les effets indésirables peuvent être rapidement détectés [voir aussi Sciensano > > Procédure pour les hôpitaux et les spécialistes "Traitement des patients hospitalisés" (dernière version (en anglais) du 31/03/2020), voir aussi Informations plus détaillées].

L'utilisation de l'hydroxychloroquine pose **d'importants problèmes d'innocuité**. Des cas de toxicité cardiaque après automédication à l'hydroxychloroquine dans le cadre du COVID-19 ont déjà été identifiés en France (cliquez ici).
Il faut être vigilant quant à:

- un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, surtout en présence de facteurs de risque (hypokaliémie p.ex.) ou en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (p.ex. azithromycine et autres macrolides [voir Répertoire Intro.6.2.2.];
- un risque d'hypoglycémie en cas d'association à l'insuline et autres médicaments hypoglycémiants;
- un abaissement du seuil de convulsion.
- La prudence est de mise en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) [voir Répertoire Intro.6.2.11.].

Notre communiqué "Bon à savoir" du 18/03/20:

Les autorités sanitaires belges appellent à **ne pas prescrire d'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ou de chloroquine (uniquement disponible comme matière première) en prévention du COVID-19, ni chez les patients COVID-19 traités à domicile.**
L'hydroxychloroquine et la chloroquine doivent être **réservées** durant la pandémie COVID-19 **au traitement des patients hospitalisés, dans le cadre d'études**. L'accès à l'hydroxychloroquine doit en outre

être sécurisé pour les **patients qui en bénéficient pour leur traitement chronique, par exemple en raison de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux disséminé**.
L'AFMPS a donc décidé de mettre en quarantaine Plaquenil® et la matière première chloroquine afin de constituer un stock stratégique durant la pandémie COVID-19 (voir site Web Ophaco). Les pharmacies ne pourront se faire livrer ce médicament que pour les patients traités de façon chronique avec Plaquenil®.

Informations plus détaillées

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine montrent *in vitro* une bonne activité contre le virus SARS-CoV-2, mais il n'y a actuellement aucune preuve d'efficacité clinique. Des études cliniques sont actuellement en cours.
- La procédure pour les **médecins généralistes** en cas de suspicion de maladie COVID-19 (version du 17/03/20) [Sciensano] mentionne: *Donnez un traitement selon les symptômes du patient.* ***L'usage des médicaments hors indication ou des médicaments expérimentaux pour traiter le COVID-19 est réservé aux patients hospitalisés.***"
- **[Mise à jour du 02/04/20:]** La procédure pour les **hôpitaux** et les **spécialistes "**Traitement des patients hospitalisés" (version (anglaise) du 31/03/2020)" [Sciensano] mentionne : "... At this moment , any of these drug candidates should ONLY be evaluated in clinical trials (see below) and ideally in a coordinated way in Belgium..." et "... Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit replication of SARS-CoV-2 in vitro. Chloroquine inhibits the virus at concentrations (EC50 = 1.13 µM, equivalent to 360 ng/mL) that cannot be achieved in human plasma [7], but possibly in the intracellular compartment." This drug has been used for decades (at a total of 25 mg/kg within 3 days) for malaria treatment without any monitoring and side effects, including in pregnant women. However, the therapeutic window is quite narrow (cardiotoxicity/arrhythmia), requiring caution for use at higher cumulative dosages. For this reason, we strongly recommend that its use in suspected/confirmed COVID-19 be restricted to hospitalized patients. A very recent article suggests that hydroxychloroquine (drug marketed in Belgium as Plaquenil®) is more potent than chloroquine in vitro, so that lower dosages (than initially recommended) could be used [15]. It has also a better safety profile than chloroquine (larger therapeutic window). This option has been therefore preferred in this guideline since therapy will be required mostly in older patients and/or in case of severe disease. Since availability of hydroxychloroquine in sufficient quantity might become a problem, instructions for the chloroquine use will be also provided, but more caution will be required." ***[note de la rédaction du CBIP: pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine, tenir compte d'un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, voir Répertoire, chapitre 9.2.1.]***

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.