

Folia Pharmacotherapeutica septembre 2020

Bon à savoir

COVID-19: l'initiation précoce d'hydroxychloroquine chez des patients ambulatoires n'avait aucun impact sur l'évolution des symptômes

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ) chez 423 **patients adultes ambulatoires présentant des symptômes récents de COVID-19** (principalement toux, fièvre, essoufflement, maux de tête, maux de gorge, fatigue, douleurs musculaires) [Annals of Internal Medicine, en ligne 16 juillet 2020]¹. L'HCQ a été initiée dans les 4 jours suivant l'apparition des symptômes (chez 40% des patients dans les 24 heures). Tous les patients présentaient des symptômes évocateurs de COVID-19 au début de l'étude. Le diagnostic a été confirmé chez seulement 58% des patients (en raison du manque de disponibilité des tests PCR) ; chez les autres patients, le diagnostic était probable (contact récent avec un patient atteint de COVID-19 confirmé par PCR) ou vraisemblable.

- Après 14 jours, il n'y avait **pas de différence pertinente en ce qui concerne la gravité des symptômes (critère d'évaluation primaire)** entre le groupe HCQ et le groupe placebo : une différence de 0,2 point en faveur de l'HCQ, sur une échelle visuelle analogique de 10 points (différence statistiquement non significative).
- Après 14 jours, 24% des patients du groupe HCQ présentaient encore des symptômes, contre 30% dans le groupe placebo (différence statistiquement non significative).
- On n'a pas non plus observé de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des hospitalisations (4% dans l'ensemble du groupe) ou des décès (0,4% dans l'ensemble du groupe). Dans le groupe HCQ, il y a eu 4 hospitalisations liées au COVID-19 (+ 1 décès lié au COVID-19 non hospitalier) contre 8 hospitalisations liées au COVID-19 (dont 1 décès à l'hôpital) dans le groupe placebo (statistiquement non significatif).
- Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe HCQ (43% contre 22%, principalement des effets indésirables gastro-intestinaux, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté).
- Le groupe HCQ a reçu une dose de 800 mg d'HCQ (sous forme de sulfate), suivie 6 à 8 heures après d'une dose de 600 mg, puis d'une dose quotidienne de 600 mg pendant les 4 jours suivants (5 jours de traitement au total).
- Réflexions du CBIP : il s'agissait d'une population relativement jeune (âge médian de 40 ans) et généralement en bonne santé : environ 30% des participants souffraient de troubles sous-jacents (surtout asthme, hypertension et diabète). L'absence de confirmation par PCR sur l'ensemble de la population étudiée et l'adaptation du critère d'évaluation primaire pendant l'étude sont les points faibles de cette étude toutefois solide.

Conclusion du CBIP

Dans cette étude randomisée menée auprès de patients adultes, ambulatoires, non gravement malades (nombre d'entre eux n'avaient pas de co-morbidité significative), présentant des symptômes récents de COVID-19, l'HCQ n'est pas associée à un effet protecteur. Cette étude s'ajoute aux autres études randomisées publiées précédemment (et révisées par des pairs), présentant toutes des résultats négatifs.

- **En soins ambulatoires:**
 - Dans une étude récemment publiée, portant sur des patients ambulatoires atteints d'une **forme légère de COVID-19**, étude non aveugle et ayant comme critère d'évaluation primaire la clairance virale, l'HCQ n'était pas associée à un effet protecteur².
 - Une étude dans laquelle l'HCQ avait été administrée **de manière préventive** à des **patients asymptomatiques après une exposition « à risque modéré » ou « à haut risque » au virus SARS-COV-2 (prophylaxie post-exposition)** n'a montré aucune protection avec l'HCQ (voir notre communiqué « Bon à savoir » dans les Folia de juillet 2020).
- **En milieu hospitalier (en dehors des soins intensifs) :**
 - Une étude récemment publiée, chez des patients hospitalisés présentant une **forme légère** à

modérément sévère de COVID-19 (40% ont été placés sous oxygène), n'a montré aucun effet avec l'HCQ (associée ou non à l'azithromycine) sur l'évolution clinique par rapport aux soins usuels ; un allongement de l'intervalle QT et une élévation des enzymes hépatiques ont été plus fréquemment rapportés dans les groupes traités³.

- Une étude antérieure menée chez des **patients hospitalisés atteints d'une forme légère de COVID-19** n'a pas non plus montré d'effet protecteur (voir notre communiqué "Bon à savoir" dans les Folia de mai 2020, cette étude a été publiée le 6 mai dans le British Medical Journal).

Ces études, même si elles ont leurs limites, ne présentent aucune donnée qui pourrait suggérer une efficacité de l'HCQ, que ce soit chez les patients dont les symptômes de COVID-19 viennent d'apparaître, ou de manière préventive chez les patients asymptomatiques après un contact à haut risque. Concernant l'effet de l'HCQ chez les **patients gravement malades et hospitalisés**, il faut attendre la publication, après examen par les pairs, des études randomisées sur l'HCQ. Les annonces préliminaires de deux études indiquent que les résultats sont négatifs (voir les communiqués de presse de l'étude Recovery et de l'étude NIH).

Sources spécifiques

1. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* online, 16 juillet 2020 (doi:10.7326/M20-4207), avec éditorial (doi: 10.7326/M20-5041). Discussion dans *La Revue Prescrire*
2. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* online, 16 juillet 2020 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>). Discussion dans *La Revue Prescrire*
3. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* online 23 juillet 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2019014). Discussion dans *La Revue Prescrire*

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.