

LES MEDICAMENTS PROPOSES POUR TRAITER LE COVID-19 SONT-ILS DANGEREUX POUR LE CŒUR ?

Les vrais traitements du COVID-19, vaccin qui viendra efficacement protéger les populations contre une résurgence du virus et/ou médicaments antiviraux spécifiques **arriveront, on l'espère, dans quelques mois.**

Dans l'attente, l'espoir repose sur **des médicaments déjà existants**, pour la plupart anciens, utilisés dans d'autres indications cliniques. Ils pourraient avoir des **effets bénéfiques sur la réplication et donc la charge virale, la prévention et le traitement des surinfections bactériennes, la maîtrise de la réaction immunologique qui suit l'agression virale et l'inflammation qui en résulte.** Parmi les multiples médicaments actuellement testés, les candidats les plus sérieux sont :

- Des **antiviraux**, dont :

- Le Kelatra*association fixe de deux antiviraux, ritonavir et lopinavir administrée par voie orale. Introduit il y a plus de 20 ans, il a une AMM en France dans le traitement de l'infection à VIH chez l'enfant et l'adulte. A ce jour, Il n'a fait l'objet que d'un essai clinique randomisé en Chine (Cao et al.), récemment publié dans le N Engl J Med et qui n'a pas permis de démontrer d'efficacité chez des patients COVID-19 graves avec atteinte respiratoire. Malgré ces premiers résultats décevants, l'association ritonavir/lopinavir est actuellement testée dans plusieurs essais cliniques de grande taille dont l'essai européen Discovery.
- Le Remdesivir est un antiviral administré par voie intraveineuse, initialement développé dans la maladie à virus Ebola. Son activité sur le COVID-19 a été récemment montrée in-vitro. Il a été identifié par l'OMS en janvier 2020 comme une option à évaluer dans le développement clinique de la maladie. Des résultats encourageants viennent d'être publiés à grand renfort de publicité et ont fait bondir Wall Street, mais il s'agit d'études observationnelles sans comparateur, de même niveau de preuve que les études sur chloroquine/hydroxychloroquine réalisées à l'IHU de Marseille. Il faut donc rester prudent et attendre les premiers résultats des essais randomisés en cours (n=7), dont les

études Discovery (Europe et UK).

Il faut noter que l'emploi de ce médicament est associé à un risque d'hypotension artérielle sévère

- Des **antipaludéens analogues de la quinine** (extrait du quinquina), la chloroquine et son dérivé hydroxylé, l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL*). Ce médicament est bien connu pour ses propriétés antimalariques, anti-inflammatoires et antalgiques. Il dispose d'une AMM dans le traitement de maladies articulaires d'origine inflammatoire, dont la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lucites. Son intérêt potentiel dans le COVID-19 est suggéré par les travaux de l'IHU de Marseille, mettant en évidence une incidence de négativation du prélèvement nasal à J6 plus importante chez des patients traités par hydroxychloroquine par rapport à des patients ne recevant pas ce traitement. Ces résultats intéressants mais de nature observationnelle nécessitent d'être confirmés dans les essais randomisés en cours, avec des données cliniques robustes. Dans le protocole du Prof Raoult, l'hydroxychloroquine a été le plus souvent associée à un antibiotique du groupe des macrolides, l'azythromycine.
- Des **immunomodulateurs** visant à moduler une réponse immunologique inadaptée en réponse à l'infection virale, et de prévenir l'orage cytokinique responsable d'une aggravation brutale de la maladie vers de la deuxième semaine d'évolution. Le tocilizumab, mais aussi l'interféron alpha 2 et l'interféron bêta (médicament utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque) sont en cours d'évaluation. L'interféron bêta est associé au Kaletra* dans un des bras de l'étude européenne Discovery.
- Des **anti-inflammatoires**, la colchicine et des corticostéroïdes dont la dexaméthasone (testée dans un des bras de l'étude Discovery UK) avec pour objectif de contrôler la réaction inflammatoire
- A cette longue liste, s'ajoutent **plasmaphérèse, anticorps monoclonaux, inhibiteurs du**

système rénine-angiotensine (Losartan et Telmisartan, testé dans Discovery UK) et autres ...

Les objectifs des multiples essais cliniques en cours (plus de 70 répertoriés sur le site *ClinicalTrials.gov.*) **sont variés allant de la « prévention »** (risque de positivation du prélèvement nasopharyngé chez des sujets ayant eu un contact COVID), **en passant par l'effet sur les symptômes** (délai d'amélioration clinique dans les formes sans signes de gravité), **jusqu'aux critères « durs » de morbi-mortalité ou de mortalité** (essai norvégien). Dans le contexte sanitaire actuel, les résultats des études de morbi-mortalité sont attendus avec grande impatience. Elles ont débuté pour la plupart dans la deuxième quinzaine de Mars. Des résultats intermédiaires étaient espérés après 3-4 semaines. Nous restons en attente, ce qui ne peut être interprété comme un signal positif !

Si un bénéfice clinique (possiblement modéré ou faible) **peut être démontré avec un ou plusieurs de ces médicaments, il restera à évaluer le rapport bénéfice-risque et la sécurité d'utilisation sachant que les conditions de sécurité ne sont pas identiques chez des patients hospitalisés sous surveillance permanente et en cas d'usage ambulatoire.**

Tout médicament a des effets secondaires, potentiellement graves. Les effets secondaires des médicaments testés contre le COVID-19 sont théoriquement connus puisqu'il s'agit de produits anciens, pour la plupart commercialisés, certains génériques. Le problème est que leur sécurité d'emploi a été évaluée dans leurs indications d'AMM, le plus souvent des situations chroniques, bien différentes de la maladie aiguë à laquelle nous sommes aujourd'hui confrontés. L'infection, l'inflammation, l'hypospoxie due aux troubles respiratoires, l'altération possible des fonctions rénale et hépatique, les troubles métaboliques fréquents en particulier l'hypokaliémie, les associations médicamenteuses à risque... **tous ces facteurs peuvent profondément modifier la tolérance du produit et exposer le patient à des effets secondaires graves, voire mortels.**

Un exemple est l'hydroxychloroquine, en particulier lorsqu'elle est associée à l'azithromycine. Comme tous les analogues de la quinine, l'hydroxychloroquine modifie l'activité électrique du

cœur en allongeant le temps de repolarisation, c'est-à-dire le temps de retour à l'état de repos de la cellule cardiaque, suivant une excitation. Le temps de repolarisation se mesure sur l'électrocardiogramme par l'intervalle QT qui sépare le début du complexe QRS (dépolarisation du ventricule) de la fin de l'onde T (repolarisation du ventricule). Il est compris normalement entre 350 et 400 millisecondes (msec). Son allongement au-delà d'une valeur critique d'environ 500 msec expose à la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire très particulier, la « torsade de pointe ». Les épisodes de torsades peuvent être spontanément résolutifs, n'entraînant qu'un malaise passager ou une brève perte de connaissance. Ils peuvent aussi dégénérer en fibrillation ventriculaire, anarchie électrique complète qui provoque l'arrêt cardiaque et la mort si le patient n'est pas immédiatement secouru. Dans les conditions de prescription habituelle (AMM), l'hydroxychloroquine n'allonge que modérément l'intervalle QT (20-30 msec en moyenne) et le risque de torsades de pointe est exceptionnel. Dans le cadre de l'infection à COVID-19, les données sont moins rassurantes. Depuis l'arrivée de la pandémie en France et la publicité faite autour de ce médicament, 7 cas d'arrêt cardiaque dont 4 mortels ont été rapportés. L'hydroxychloroquine était le plus souvent associée à l'azithromycine, autre médicament connu pour allonger QT et exposer aux torsades de pointe, ainsi qu'à une hypokaliémie qui elle aussi allonge la repolarisation ventriculaire.

Bien qu'encore peu nombreux, ces cas alertent et invitent à la prudence. **Tant qu'un rapport bénéfico-risque favorable n'aura pas été démontré dans des essais cliniques de méthodologie robuste, l'usage de ces médicaments devra rester limité au cadre dérogatoire défini par les décrets du 26 Mars 2020** « Par dérogation à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique, l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ ritonavir peuvent être prescrits, dispensés et administrés sous la responsabilité d'un médecin aux patients atteints par le covid-19, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et sur autorisation du prescripteur initial, à domicile ».

Ce cadre limité pourra t'il s'élargir ensuite ?

Pr Jean-Claude Daubert

Président du Conseil scientifique de la Fondation Cœur & Recherche