



AVIS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS

A Paris, le 27 Mars 2020,

Covid-19 : y a-t-il une place pour l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) en médecine générale ?

La pandémie de Covid-19 soulève des questions scientifiques, médicales, et sociales fortement accentuées par les médias. Compte tenu de l'incidence cumulée de certaines formes graves de cette maladie, un traitement efficace est impatientement attendu par la communauté des soignants comme par la population. Aujourd'hui, aucune thérapeutique spécifique n'est validée pour traiter cette infection quel qu'en soit le stade.

Récemment, une étude française a été prépubliée dans une revue internationale (1). Cette étude, monocentrique non randomisée, en ouvert, a comparé un groupe traité par l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) et un groupe témoin (ayant refusé le traitement). Ses résultats suggèrent que ce principe actif augmente significativement et fortement le taux de patients ayant une charge virale de Covid-19 négative au sixième jour, et que cette augmentation est amplifiée par l'ajout d'azithromycine. Ces résultats très préliminaires encouragent à poursuivre l'évaluation de ce médicament dans cette indication, ce qui est le cas dans un essai randomisé international en cours (2). Cependant, les résultats de l'étude française ont un niveau de preuve insuffisant inhérent à de nombreux et sérieux biais méthodologiques dont les principaux sont :

- L'absence de randomisation, de double insu et de placebo dans le groupe témoin (16 patients) avec un effectif traité limité à 26 patients Covid+ à des stades différents de la maladie.
- Une comparabilité incertaine des 2 groupes à l'inclusion, ce qui entrave tout jugement.
- Le choix d'un critère de jugement principal biologique (charge virale), critère intermédiaire non solidement corrélé aux complications cliniques (3).
- Un prélèvement et une mesure de la charge virale non centralisés et une date d'analyse finale au sixième jour critiquable (2 patients positifs à J6, négatifs à J9, et 1 patient négatif à J6, positif à J9).
- Une analyse statistique non ajustée qui a écarté 6 (23%) des 26 patients du groupe traité : 3 hospitalisations en soins intensifs, 1 décès, 1 arrêt pour nausées et 1 perdu de vue (biais d'attrition).
- Le rationnel inconnu de l'association à l'azithromycine pour certains patients rendant la comparabilité des groupes avec ou sans cet antibiotique impossible.

L'urgence et l'étendue de la pandémie n'autorisent pas à s'affranchir totalement des principes fondamentaux et des exigences de la méthode des essais thérapeutiques.

Par ailleurs, un essai randomisé de qualité moyenne a échoué à démontrer un bénéfice biologique ou clinique de l'hydroxychloroquine (4). A contrario, les recommandations chinoises préconisent l'utilisation du Plaquénil® ou de la chloroquine (Nivaquine®) sans fournir les données scientifiques sur lesquelles elles s'appuient (5).

Compte tenu de l'absence de preuves scientifiques solides de l'efficacité de l'hydrochloroquine et de ses effets indésirables cardiaques rares mais graves, **le conseil scientifique du CNGE recommande aux médecins généralistes de ne pas prescrire ce médicament en ambulatoire**. Cette prescription serait contraire à l'éthique médicale car le risque (connu) est potentiellement supérieur à l'efficacité (non établie) dans une population ambulatoire qui guérira spontanément dans plus de 80% des cas (6). En l'état actuel des connaissances, l'utilisation de l'hydroxychloroquine doit être réservée aux essais thérapeutiques correctement menés pour en évaluer la balance bénéfices/risques (7).

CNGE Collège académique

155 rue de Charonne – 75011 PARIS

Tél. 01 75 62 22 90 – courriel : cnge@cnge.fr – site : www.cnge.fr

Références

1. Gautret P, Lagier JC, Raoult D, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents (2020) <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
2. ClinicalTrials.gov. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
3. Jin X, Pang B, Zhang J, et al. Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COS-COVID). Engineering (2020) <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.002>
4. Chen J, Liu D, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University (2020). <http://www.zjujournal.com/med>
5. Gao JJ, Tian ZX, Yang X. Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioScience Trends 2020;14-72-3. www.biosciencetrends.com
6. Haut conseil de la santé publique. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques du 23/03/2020. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

CNGE Collège académique

155 rue de Charonne – 75011 PARIS

Tél. 01 75 62 22 90 – courriel : cnge@cnge.fr – site : www.cnge.fr