

Recommandations du Dr Orssaud,
CRMR OPHTARA, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Il n'existe pas à ce jour de traitement préventif ou curatif du Covid-19 ayant fait la preuve de son efficacité.

Il existe des débats dans la communauté médicale sur l'intérêt d'une molécule, l'hydroxychloroquine, disponible sous certaines conditions en France sous le nom de Plaquénil.

Différents travaux ont été réalisés "dans l'urgence" par plusieurs équipes dans le monde, y compris à Marseille par le Pr Raoult. Si les différentes publications laissent penser que cette molécule pourrait avoir un effet bénéfique, les méthodologies utilisées pour réaliser ces études posent problème. Aucune de ces études ne permet d'avoir de certitude quant au bénéfice de ce traitement qui présente par ailleurs des effets secondaires non négligeables.

Les travaux du Pr Raoult tendent à prouver que l'hydroxychloroquine puisse diminuer la quantité de virus présent dans l'organisme (ce qui est appelé la "charge virale"). Mais, il n'est pas certain qu'il existe une corrélation entre cette charge virale et la gravité de l'infection par Covid-19. De plus, sa série est peu importante avec un nombre non négligeable de patients qu'il n'a pas pu suivre assez longtemps. Un possible rôle "préventif" d'un traitement par le Plaquénil n'est donc pas certain.

La place du Plaquénil lors de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 reste encore discutée. Le Haut Conseil de Santé Publique a estimé que cette molécule ne peut être envisagée qu'en cas de détresse respiratoire aigüe chez des patients hospitalisés et nécessitant une ventilation. Ce traitement peut éventuellement être associé à des molécules antivirales dont l'intérêt n'a pas été totalement prouvé dans cette indication, mais qui semblent apporter un bénéfice. Par contre, le Haut Conseil de Santé Publique considère comme souhaitable l'utilisation du Plaquénil à titre préventif.

Mais, en l'absence de traitement curatif, il est admis que "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". Actuellement, plusieurs protocoles ont été initiés pour permettre de préciser l'intérêt et la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique permettant de lutter contre la pandémie au Covid-19.

L'hydroxychloroquine, sous forme de Plaquénil, est un médicament ancien, régulièrement prescrit dans certaines pathologies spécifiques. Les complications que ce traitement peut entraîner sont bien connues. Il peut être responsable de troubles cardiaques graves, potentiellement mortels, chez des patients présentant une anomalie particulière facilement identifiée sur l'électrocardiogramme.

Le Plaquénil est également responsable de complications oculaires. Mais ces complications peuvent être négligées dans le cadre d'une prise en charge du Covid-19. En effet, elles ne surviennent qu'après plusieurs mois de traitement (alors que celui-ci ne dépasse pas 2 à 3 semaines dans le cadre du Covid-19). De plus, ces complications oculaires portent sur la

rétine (et plus spécifiquement sur la région maculaire) et ne concernent donc pas le nerf optique.

Enfin, de nombreuses données démontrent que cette molécule peut être responsable d'atteintes musculaires réalisant des « myopathies » de forme nécrotique immune ou de myosites. Leur évolution à l'arrêt du traitement est encore mal connue. Des atteintes du muscle cardiaque ont également été rapportées. Le rôle direct de l'hydroxychloroquine sur les mitochondries dans la survenue de ces atteintes musculaires explique très probable. Cet effet négatif serait plus important en cas d'altération mitochondriale pré existante. Il est donc logique de penser que le risque de complications musculaires augmente en présence de mutations mitochondriales ou de mutations portant sur des gènes nucléaires impliqués dans le fonctionnement des mitochondries.

C'est pourquoi l'utilisation de Plaquénil dans le cadre de la prise en charge du Covid-19 ne peut se faire que sur prescription médicale qu'après avoir pesé les bénéfices attendus et les éventuels risques de ce traitement. Dans tous les cas, il faut préciser aux équipes médicales l'existence d'une pathologie mitochondriale pré existante.

Néanmoins, il existe plusieurs cas différents :

- L'existence d'une neuropathie optique héréditaire isolée (maladie de Kjer, neuropathie optique héréditaire de Leber, ...) ne semble pas constituer un facteur de risque pouvant rendre plus fréquentes les complications générales liées à la prise de Plaquénil. L'existence d'une forme « plus » ne semble pas constituer un facteur de risque supplémentaire car les troubles neurologiques ne sont pas dus à une atteinte musculaire mais à une atteinte de la commande nerveuse. Il peut néanmoins être proposé dans le cadre du suivi de ce traitement, habituellement court pour le traitement du Covid-19, de doser les enzymes musculaires de façon régulière.
- En cas de pathologies mitochondriales au cours desquelles il existe des déficits musculaires, comme dans le syndrome de Kearns Sayre, l'Ophtalmoplégie externe chronique progressive mais aussi le MELAS, le risque de survenue de complications musculaires liées à l'hydroxychloroquine est théoriquement plus important que dans la population générale. En effet, cette molécule interagit avec les mitochondries. De fait, la présence de mutations perturbant leur fonctionnement et/ou des altérations musculaires constituent autant de facteur de risque de myopathies. Ce risque doit impérativement être pris en compte par les équipes médicales lors de la décision de prescrire ou non le Plaquénil.
- Dans tous les cas, l'existence de trouble du rythme cardiaque à type de syndrome de pré-excitation (dans les neuropathies optiques de Leber) ou de bloc de branche constituerait un facteur de risque de trouble du rythme cardiaque lié à l'hydroxychloroquine et doit faire peser la nécessité de recourir au Plaquénil. En effet, même si cette complication est plus fréquente en cas d'atteintes électrocardiographiques spécifiques (allongement du segment QT), elle a été rapportée en présence d'autres anomalies. De même, l'existence d'une myopathie d'origine mitochondriale, comme dans la maladie de Friedreich, doit faire contre indiquer ou tout au moins fortement discuter l'utilisation du Plaquénil.

L'application des gestes barrières et le confinement restent à ce jour les meilleures méthodes permettant de lutter contre la propagation du Covid-19 et d'éviter d'être contaminé.

Dr C. ORSSAUD