

Convaincu, convainquant ?



A. Leenhardt

Convinced, convincing?

A. Leenhardt

Service de cardiologie et maladies vasculaires,
hôpital Bichat, Nord université de Paris, AP-HP, 46,
rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 10 juillet
2021

Le bénéfice des thérapeutiques en médecine doit être démontré scientifiquement et les polémiques de ces derniers mois durant cette pandémie, ont largement alimenté les discussions sur la nécessité d'études randomisées rigoureuses, seules méthodes acceptables permettant de démontrer l'efficacité d'un traitement vis-à-vis d'une pathologie donnée.

Il est néanmoins des cas, en particulier dans le cadre des maladies rares, où l'observation de quelques patients laisse peu de place au doute alors que l'étude randomisée bien réalisée peine à convaincre ou se révèle même non réalisable.

Je souhaite prendre comme exemple l'utilisation de l'hydroquinidine dans le syndrome de Brugada. Le syndrome de Brugada est une canalopathie d'origine génétique qui peut se compliquer de troubles du rythme ventriculaire sévères. L'implantation d'un défibrillateur est recommandée chez les patients ayant fait une syncope suspecte d'être d'origine rythmique ou chez ceux ayant présenté des troubles du rythme cardiaque sévères. Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de patients vont présenter des arythmies ventriculaires qui vont être choquées et que la répétition des chocs est toujours un traumatisme important, en plus d'être potentiellement dangereuse. Des techniques d'ablation épicaudique dans la région de l'infundibulum pulmonaire ont été proposées avec des résultats préliminaires intéressants rapportés par Brugada et Pappone dès 2015. Néanmoins, une confirmation à long terme est attendue avec impatience.

Nous avons eu, à l'occasion de deux observations très privilégiées, la possibilité de vérifier l'intérêt thérapeutique préventif de l'hydroquinidine chez des patients porteurs d'un syndrome de Brugada. À chaque fois, il s'agissait de patients porteurs de défibrillateur en prévention secondaire et qui avaient présenté des récurrences de fibrillation ventriculaire.

L'utilisation de l'hydroquinidine peut paraître contre-intuitive dans la mesure où cet anti-arythmique est un bloqueur sodique, pouvant ainsi aggraver les troubles de conduction et donc le phénotype d'un patient porteur d'un syndrome de Brugada. Mais l'hydroquinidine a des effets plus complexes et est en particulier, un bloqueur du canal Ito. Ce blocage va augmenter la durée du potentiel d'action et ainsi modifier favorablement le phénotype dans l'infundibulum pulmonaire, suivant le même mécanisme que celui décrit après une stimulation adrénergique dont on sait qu'elle est efficace dans le syndrome de Brugada. Ces deux patients ont donc été mis sous hydroquinidine après avoir présenté chacun, deux épisodes de fibrillation ventriculaire correctement choqués par le défibrillateur. Nous avons donc pour chacun de ces patients une période de temps sans arythmie de quelques mois (12 à 18 mois) entre deux épisodes rythmiques graves. L'hydroquinidine à la posologie de 300 mg 2 à 3 fois par jour (fonction de l'hydroquinidinémie) a donc été prescrite avec une parfaite efficacité clinique avec plus de 24 mois de recul chez le premier patient. Puis, ce patient, âgé d'une quarantaine d'années, est parti à l'étranger et s'est retrouvé sans hydroquinidine, faute de pouvoir s'en procurer dans le pays où il se trouvait. Il a alors présenté une fibrillation ventriculaire après 10 jours de sevrage d'hydroquinidine, correctement choquée par le défibrillateur. Il a ensuite pu se procurer de l'hydroquinidine et tout est rentré dans l'ordre pendant 18 mois jusqu'à ce qu'il interrompe à nouveau l'hydroquinidine, à l'occasion d'un oubli du traitement, pendant plusieurs jours et qu'il soit à nouveau choqué sur une fibrillation ventriculaire. Depuis, il prend l'hydroquinidine avec une observance remarquable, avec une bonne tolérance clinique et électrocardiographique et il n'a pas pris de choc avec près de 10 ans de recul.

Le deuxième patient avait lui aussi été implanté d'un défibrillateur en prévention secondaire et

Adresse e-mail :
antoine.leenhardt@aphp.fr

prenait de l'hydroquinidine après deux épisodes de fibrillation ventriculaire espacés d'un an environ. Après 8 ans de suivi sous hydroquinidine sans aucune récurrence, il interrompt le traitement trois jours, en raison d'une rupture d'approvisionnement de l'antiarythmique chez son pharmacien. Il est choqué efficacement par son défibrillateur sur une fibrillation ventriculaire qui survient après ces trois jours de rupture thérapeutique. La reprise de l'hydroquinidine permettra un retour à la situation antérieure, sans récurrence avec deux ans de recul.

Ces deux observations sont absolument démonstratives de l'efficacité antiarythmique de l'hydroquinidine sur les arythmies ventriculaires de ces deux patients porteurs d'un syndrome de Brugada. La première observation est extrêmement privilégiée par le fait que le patient a fait deux fois la même expérience, ce que l'on n'aurait jamais pu réaliser expérimentalement, pour des raisons éthiques évidentes.

Ce sont des observations faites par différentes équipes sur l'intérêt de l'hydroquinidine, qui ont conduit à proposer une étude randomisée pour évaluer l'efficacité de cet antiarythmique dans le syndrome de Brugada, étude multicentrique française intitulée Quidam, publiée en 2017 par le Professeur Probst. Il s'agissait d'évaluer l'hydroquinidine chez des patients appareillés d'un défibrillateur qui prendraient soit l'hydroquinidine, soit un placebo pendant deux phases de 18 mois, randomisées en double aveugle. Sur les 50 patients inclus, 26 seulement ont terminé l'étude, les autres la stoppant pour des raisons de mauvaise tolérance digestive ou électrocardiographique de l'hydroquinidine. Dans le groupe placebo, une fibrillation ventriculaire choquée et une fibrillation ventriculaire spontanément avortée ont été observées alors qu'aucun événement rythmique n'a été observé sous hydroquinidine. On ne peut tirer aucune conclusion, à partir de cette étude, sur l'efficacité de l'hydroquinidine dans le syndrome de Brugada et ceci est lié au trop faible nombre

d'évènements observés chez les patients randomisés. Il va sans dire que les deux patients évoqués plus haut n'ont pas participé à cette étude, car ils ne souhaitaient pas être à nouveau choqués par leur défibrillateur. En fait, les auteurs rapportent dans leur publication que compte tenu de la faible incidence d'évènements chez ces patients et du taux élevé d'arrêt de traitement par hydroquinidine en rapport avec des troubles digestifs, il aurait fallu randomiser 1800 patients, ce qui était irréaliste et qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

Ainsi, même si je suis intimement convaincu de l'efficacité de l'hydroquinidine à partir de quelques observations, qui se sont reproduites depuis, avec maintenant un suivi prolongé, la seule étude randomisée ayant été tentée ne se montre pas convaincante, pour des raisons non liées directement au traitement comme expliqué plus haut. Il est très clair qu'aucune autre étude randomisée de cette nature ne sera tentée. Cela n'empêche pas que l'hydroquinidine a une recommandation européenne de classe IIA de niveau C (recommandation d'experts), pour traiter un orage rythmique dans le cadre du syndrome de Brugada et chez les patients ayant une indication de défibrillateur et qui le refuseraient.

Ceci illustre la difficulté qu'il y a parfois de démontrer scientifiquement et de manière indiscutable l'efficacité d'une thérapeutique, surtout dans le cadre des maladies rares. Les études randomisées en double aveugle doivent rester le « *gold standard* ». Elles se heurtent parfois à la réalité plus complexe de notre pratique médicale où l'observation et le bon sens clinique n'ont certainement pas perdu toute leur place.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.