



## Bientôt un antidépresseur contre Covid-19? On vous dit tout

par Yvan Pandelé



Pixabay / Lucija Rasonja

Bientôt un nouveau venu dans l'arsenal thérapeutique contre Covid-19? La fluvoxamine, un antidépresseur classique, permet de réduire d'un tiers le passage à l'hôpital pour des patients à risque. C'est la conclusion d'une vaste étude brésilienne, de bonne qualité, qui vient d'être publiée le 28 octobre 2021 dans le *Lancet Global Health*. De là à changer la pratique clinique?

**Pourquoi on vous en parle.** On dispose de quelques traitements contre Covid-19 à l'hôpital, mais les progrès de prise en charge en début de maladie – lorsqu'une dégradation est possible mais assez peu probable – sont encore limités. D'autant que les anticorps monoclonaux, très efficaces mais rares et onéreux, sont réservés aux patients à haut risque.

**L'étude.** La fluvoxamine est un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS). En début de pandémie, une équipe de médecins-chercheurs de l'Université de Saint-Louis l'identifie comme un candidat au repositionnement contre Covid-19 et le teste sur un petit groupe de 150 patients, avec des résultats suggestifs publiés en novembre 2020.

Mais il manquait le type de confirmation propre à convaincre les cliniciens: un essai contrôlé randomisé de bonne taille et de bonne facture. C'est ce qu'a réussi à mener un groupe de médecins américains et brésiliens, en intégrant le médicament à une plateforme d'essai brésilienne baptisée Together.

La fluvoxamine a été testée auprès de quelque 1500 patients brésiliens, répartis autour de 11 centres de la région de Belo Horizonte, dans le sud du Brésil.

Les patients étaient recrutés dans les centres de soins locaux, positifs à Covid-19 et souffrant d'un facteur de vulnérabilité (maladie cardiaque, asthme non contrôlé, obésité...).

Les volontaires tirés au sort dans le groupe idoine ont reçu un traitement à base de fluvoxamine, sous forme de pilules à avaler deux fois par jour pendant dix jours.

Connecté.

756 volontaires ayant reçu un placebo (16%). En somme, l'antidépresseur a permis de réduire d'un tiers le recours au système hospitalier pour Covid-19.

**Les avis.** Interrogés par *Heidi.news*, les Prs Thierry Calandra, chef du service des maladies infectieuses du CHUV, et Alexandra Calmy, infectiologue aux HUG et responsable du groupe «traitement clinique» de la task force Covid-19 de la Confédération, jugent tous deux l'étude solide et intéressante.

Thierry Calandra (CHUV):

«Je trouve très intéressants ces résultats dans une perspective ambulatoire. C'est important parce qu'on s'est principalement concentré sur les traitements hospitaliers pour l'instant. Et la molécule est donnée de façon assez précoce: dans les 7 jours qui suivent les premiers symptômes.»

«Nous en avons déjà beaucoup discuté lors de la sortie du 'preprint' il y a quelques mois», précise Alexandra Calmy (HUG), qui loue «une très bonne étude». L'infectiologue genevoise a elle-même dirigé des recherches sur le repositionnement de médicaments en prévention contre Covid-19.

**Des incertitudes à lever.** Ces résultats sont-ils assez décisifs pour intégrer la fluvoxamine au répertoire des médecins de ville? Alexandra Calmy se dit partagée:

«Je suis convaincue que l'étude est de bonne qualité, mais cela ne suffit pas forcément pour modifier ou adapter de suite les recommandations de traitement en Suisse. Nous allons en débattre avec les collègues de la société suisse d'infectiologie.»

Les deux infectiologues soulignent qu'il reste des points à éclaircir, qui demanderont sans doute de nouveaux travaux avant de voir la fluvoxamine arriver en pratique courante. C'est aussi l'avis du Pr Otavio Berwanger, qui supervise la recherche clinique de l'Hospital Israelita Albert Einstein de Sao Paulo et s'est exprimé dans un [éditorial au \*Lancet Global Health\*](#).

### **Un mécanisme mystérieux**

Dans leur article, publié en novembre 2020 [dans \*Jama\*](#), les chercheurs américains ont lancé la piste de la fluvoxamine

Connecté.

Pour autant, le mécanisme en jeu n'est pas clair. Alexandra Calmy:

«Le mode d'action est encore incertain: les investigateurs mentionnent un possible effet anti-inflammatoire, mais il est possible aussi que l'inactivation des plaquettes soit en cause, ou encore une variation du niveau de mélatonine. Force est de reconnaître que l'on ne peut à ce stade qu'émettre des hypothèses.»

Thierry Calandra:

«Covid a deux phases: une phase virale initiale, où il faut cibler les antiviraux très rapidement et une deuxième phase d'hospitalisation, plus inflammatoire. Mais le médicament semble plutôt avoir un impact en début d'infection. Pour quelles raisons? Peut-être parce qu'il y a un peu d'inflammation avant même la nécessité d'admettre à l'hôpital, ou peut-être parce qu'un autre mécanisme est en jeu. Pour l'instant c'est difficile à dire.»

### **Un bénéfice à préciser**

Pour quantifier l'effet de leur molécule, les chercheurs brésiliens ont mis au point un critère de jugement dit «composite», qui combine deux cas de figure: le fait d'être hospitalisé pour Covid-19, et le fait de s'être rendu aux urgences Covid-19 pour une durée supérieure à 6 heures.

Ce choix atypique résulte de la situation sanitaire au Brésil, indiquent les auteurs:

«Beaucoup de patients qui auraient normalement dû être hospitalisés n'ont pas pu l'être à cause de la saturation des hôpitaux au plus fort des deux vagues épidémiques. Le

critère composite permet de prendre en compte à la fois les hospitalisations et un critère de substitution, à savoir le fait d'être gardé aux urgences Covid-19 en contexte hospitalier.»

Mais ce choix contraint introduit une faille dans l'étude, estime Alexandra Calmy, dans la mesure où l'essentiel du bénéfice significatif de la fluvoxamine porte sur les visites aux urgences. Et pas sur les admissions à l'hôpital. «Leur choix est compréhensible et justifié, mais il pose question.»

Connecté.

entre les groupes. Ce pourrait être lié à un manque de puissance statistique, mais une absence d'effet de la molécule sur l'évolution de la maladie n'est pas à exclure.

**Portrait d'une molécule.** La fluvoxamine est un inhibiteur de la recapture de sérotonine (IRS), une classe d'antidépresseurs très communément employée dans le monde – il en existe six autorisés en Suisse. La Dre Marie Besson, psychopharmacologue aux HUG:

«Les IRS agissent sur la dépression et sont plutôt stimulants pour le système nerveux central. En termes d'effets indésirables, ça peut se traduire par une recrudescence de l'anxiété et des troubles du sommeil, surtout à l'initiation du traitement.»

La fluvoxamine est un médicament facile d'accès et peu onéreux: environ 1 francs par jour en Suisse. Elle ne figure pas sur [la liste des médicaments essentiels de l'OMS](#), qui facilite l'accès pour les pays pauvres, mais c'est le cas d'un proche cousin: la fluoxétine – plus connu sous son nom de Prozac...

Mais de nos jours, la fluvoxamine compte parmi les IRS les moins utilisés de sa classe. «C'est un médicament développé il y a longtemps, et qui est beaucoup moins utilisé dans la dépression, précise Marie Besson. Mais il reste certaines niches, notamment les troubles obsessionnels compulsifs.»

La raison de cet abandon progressif réside dans le risque d'interactions avec d'autres médicaments assez communs. Ce qui rend l'antidépresseur «difficile à utiliser chez les patients polymédiqués et avec comorbidité», précise la pharmacologue. Constat analogue chez Alexandra Calmy:

«Quand on regarde le protocole de l'essai, il y a beaucoup de critères d'exclusion qui me font penser que ce n'est pas une molécule si facile à manier. On exclut les personnes à

facteur de risque cardiovasculaire, les femmes enceintes et allaitantes, celles avec une pathologie psychiatrique, des troubles du rythme...»

Autant de questions à régler dans le cadre d'une utilisation en ambulatoire, qui a vocation à concerner un grand nombre de patients.

**Quelle place.** Une autre question se pose: quelle place pour l'antidépresseur, dans un contexte où de nouveaux traitements commencent à faire leur arrivée pour prévenir les formes graves

Connecté.

Alexandra Calmy, n'a pas lieu d'être: très efficaces (réduction de 70% des hospitalisations), ils sont très onéreux, disponibles en nombre très restreint (quelques milliers en Suisse) et sont administrés en intraveineuse, et donc dans un cadre hospitalier.

L'antidépresseur pourrait en revanche se retrouver sur le terrain de médicaments destinés à un plus large emploi contre Covid-19, comme la pilule antivirale de Merck (réduction de 50% des hospitalisations) ou les corticoïdes inhalés (réduction de 20%) utilisés dans l'asthme.

**Lire aussi: Colchicine, ivermectine, anticorps... Où en est la recherche sur les traitements Covid-19?**

Les corticoïdes inhalés sont sur le point d'être recommandés en Suisse contre Covid-19. Se pose ainsi la question d'un possible effet additif avec la fluvoxamine. «Combiner ces molécules qui agissent de façon différente aurait du sens, estime Marie Besson. Mais on est parfois surpris en médecine: la pertinence ça doit se démontrer.»

Médicaments Covid-19 Recherche Clinique Antidépresseurs

---