

La promesse de l'hydroxychloroquine : miracle ou mirage ?

Publié le 10 avril 2020.

Collectif « Diffusons la science, pas le virus » : <http://diffusonslascience.fr/>

Equipe « Mécanismes d'immunité et stratégies thérapeutiques » :

Eric Cascales, Marie Grandjean, Yoann Santin, Boris Taillefer

Directeurs de publication :

Tâm Mignot & Yann Vacher

A retenir : L'utilisation de l'hydroxychloroquine a été proposée comme thérapie possible au Covid-19 causé par le coronavirus SARS-CoV-2. Les résultats d'essais précliniques varient selon les équipes mais, du fait des limites de chaque étude, l'efficacité de ce traitement n'est pas encore prouvée. L'hydroxychloroquine doit rester un usage médical car un surdosage en cas d'automédication peut avoir des effets indésirables graves, voire mortels.

Depuis décembre 2019, le monde voit déferler une épidémie de coronavirus d'une ampleur inédite. Après les premiers cas déclarés dans la ville de Wuhan (Chine), cette épidémie s'est étendue rapidement en Asie, puis en Europe avant de se répandre dans le monde entier (**Figure 1**) du fait de la nature hautement contagieuse du SARS-CoV-2 responsable de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19)^{1,2}. Les analyses du génome du SARS-CoV-2 ont montré que ce virus est d'origine animale et est proche des coronavirus connus comme le MERS et le SARS³⁻⁵. L'émergence d'un nouveau virus nécessite donc de nouvelles thérapies.

QUELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES ? Dans l'attente de la production d'un vaccin ou la découverte d'un nouveau médicament, des processus longs et fastidieux, les consignes d'hygiène classiques (gestes barrière et confinement) semblent les plus efficaces pour ralentir le développement de l'épidémie⁶. Cependant une première stratégie pour traiter une nouvelle maladie consiste à tester des molécules connues et autorisées sur le marché. Ainsi, plusieurs pistes de traitements antiviraux ont été proposées, notamment l'association lopinavir/ritonavir (utilisées contre le VIH) qui s'est révélée de faible efficacité⁷ et la chloroquine, ou plus précisément son dérivé l'hydroxychloroquine, qui fait régulièrement la une de l'actualité ces derniers jours. Mais qu'en est-il réellement ?

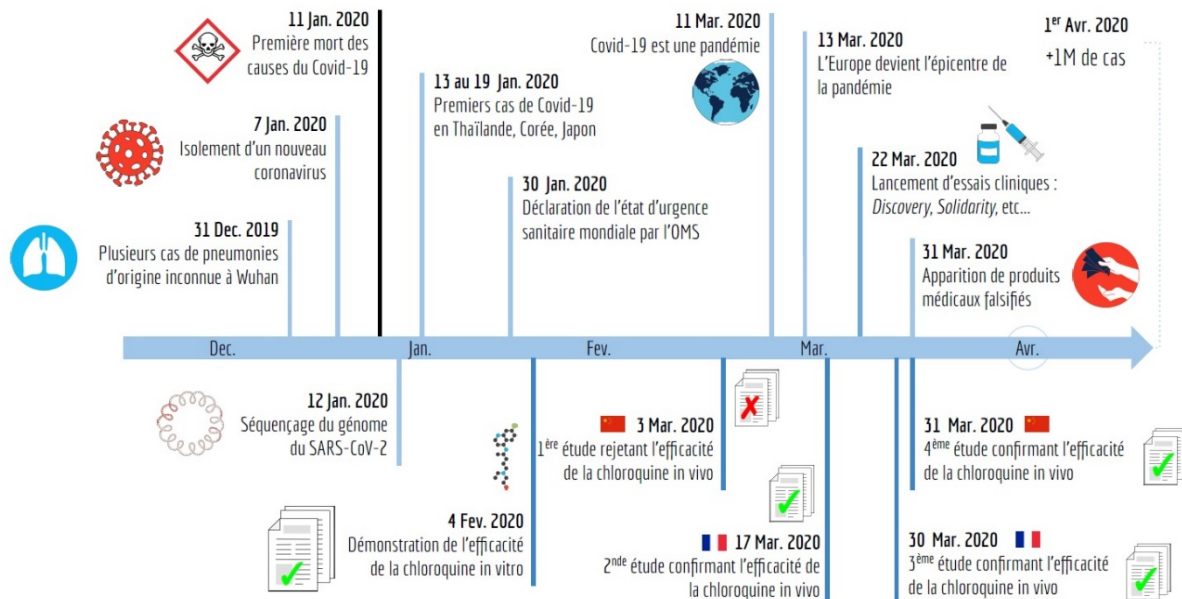


Figure 1. Frise chronologique de la pandémie de Covid-19. Cette figure est adaptée de Wang et *al.*, 2020, *The Lancet*² et a été complétée par des informations disponibles sur site de l'OMS (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>).

QU'EST-CE QUE L'HYDROXYCHLOROQUINE ? La chloroquine (CQ) est un dérivé de la quinine, une molécule présente dans l'écorce du quinquina, un arbuste originaire d'Amérique du Sud, et autrefois utilisée pour traiter divers maux de l'organisme en diminuant la sensation de douleur. A partir du XXe siècle, la CQ, moins toxique que la quinine, est spécifiquement utilisée à titre préventif et curatif contre l'infection à *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable du paludisme⁸. Un dérivé encore moins toxique, l'hydroxychloroquine (HCQ), est désormais privilégié dans le traitement des lupus ou de rhumatismes tels que la polyarthrite rhumatoïde. Les mécanismes d'action de ces molécules sont maintenant bien connus et permettent de lutter efficacement contre le parasite de la malaria et potentiellement contre plusieurs virus^{9,10}. C'est donc à ce titre que la CQ a déjà été étudiée en laboratoire (in vitro) contre les virus du VIH, de la grippe ou encore du SARS¹⁰⁻¹². Dès l'apparition du SARS-CoV-2, des résultats encourageants ont été observés sur ce virus in vitro¹³ laissant promettre une application contre le Covid-19¹⁴.

QUE DISENT LES ESSAIS PRÉCLINIQUES ? Suite à ces premiers résultats et dans l'urgence liée à la dissémination rapide du virus, plusieurs équipes médicales ont réalisé des tests précliniques sur l'homme avec la CQ ou l'HCQ. Une première équipe chinoise a annoncé l'efficacité de la CQ dans le traitement du Covid-19 sur 100 patients sans livrer les résultats détaillés de leur essai¹⁵. Une seconde équipe chinoise a ensuite annoncé un essai sur 30 personnes, où le traitement d'un groupe de patients à l'HCQ a montré une amélioration comparable au groupe non traité, suggérant que la CQ n'aurait donc pas d'effet¹⁶. En parallèle, des résultats opposés ont été présentés par une équipe française, celle du Pr. Didier Raoult basée à Marseille, qui a administré l'HCQ en combinaison avec l'azithromycine, un antibiotique utilisé contre les infections des voies respiratoires¹⁷. Sur une cohorte de 15 patients, ce traitement a permis une amélioration chez 70% d'entre eux contre 12,5% des patients ne l'ayant pas reçu (**Figure 2**). Cette même équipe a réalisé un second essai sur un échantillon plus large (80 patients) qui a montré une diminution de la charge virale, c'est à dire la quantité de virus dans le corps, chez les trois quarts des patients traités sans toutefois le comparer avec un groupe témoin non traité¹⁸. Enfin, une étude chinoise sur 62 patients a montré une réduction

des symptômes plus rapide de l'état des 31 patients traités à la HCQ par rapport au groupe témoin non traité¹⁹.

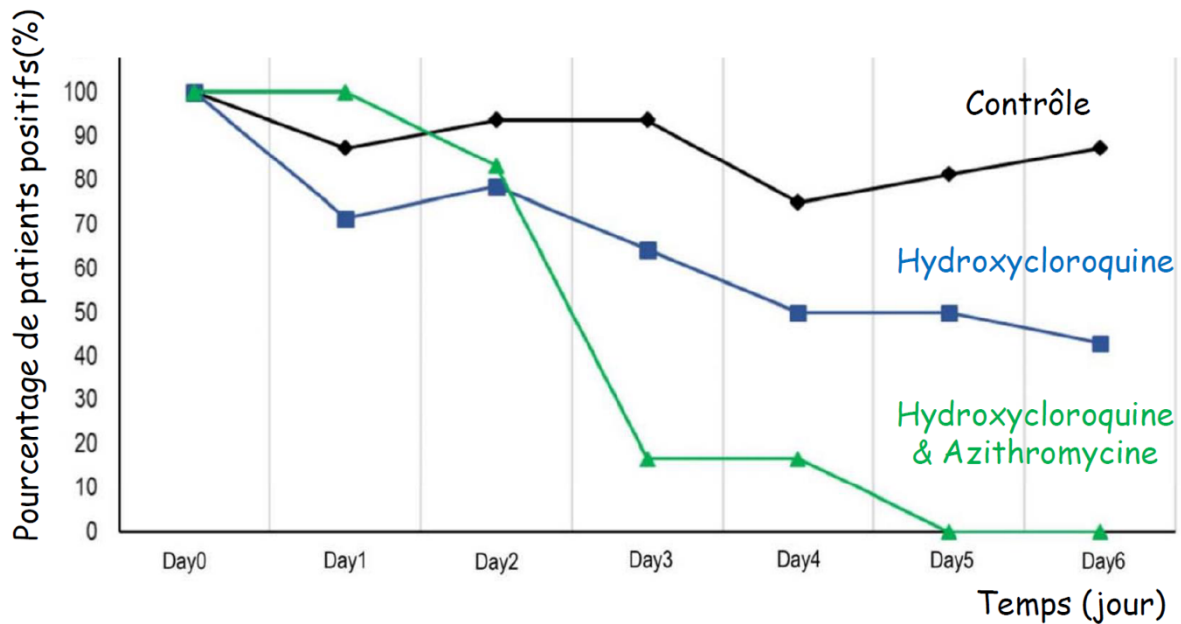


Figure 2. Pourcentage des patients positifs au Covid-19 en fonction du temps avec ou sans traitement. Le traitement à l'hydroxychloroquine (bleu) permet la rémission de 57 % du nombre de patients (n = 8 sur 14) au bout de 6 jours contre seulement 12,5 % pour le groupe contrôle non traité (noir, n = 2 sur 16). L'association d'azithromycine à l'hydroxychloroquine (vert) permet la rémission de 100 % des patients (n = 6 sur 6). Adapté de Gautret et al., 2020a, *Int J Antimicrob Agents*¹⁷

QUELLES SONT LES LIMITES DE CES ESSAIS ? Ces trois dernières études suggèrent que le traitement par l'HCQ semble prévenir l'évolution des symptômes légers à modérés du Covid-19 mais est inefficace contre les formes sévères de la maladie. Comme on le voit, ces données semblent encourageantes mais le manque de rigueur dans les approches utilisées, les différences dans les résultats ne permettent pas d'en tirer des conclusions indiscutables et font donc polémiques. En effet, outre la non-conformité du cadre éthique de ces essais rapides, les cohortes, c'est à dire le nombre de patients, sont faibles, ce qui ne permet pas de déterminer l'efficacité réelle du traitement. De nombreux médecins et scientifiques ont également noté des incohérences dans les résultats ou dans l'analyse : certains patients ont alterné entre des stades positifs et négatifs lors des tests remettant en cause l'outil et le critère de diagnostic ; certains patients dont l'état s'est détérioré malgré le traitement ont été exclus avant la fin de l'étude. Enfin, ces études ont révélé des cas ne répondant pas ou réagissant mal au traitement susceptibles d'engendrer des complications. L'ensemble de ces critiques fragilise donc le discours de l'équipe scientifique marseillaise concernant l'efficacité de l'hydroxychloroquine face au Covid-19. Malgré les doutes importants qui subsistent, certains états ont autorisé cette stratégie thérapeutique pour le traitement des patients infectés par le SARS-CoV-2.

QUELS SONT LES RISQUES LIÉS À SON APPLICATION ? L'intense médiatisation de l'efficacité potentielle de l'hydroxychloroquine contre le Covid-19 a stimulé une ruée vers les stocks en pharmacie et un comportement d'automédication partout dans le monde, entraînant deux problèmes majeurs. Premièrement, la CQ et l'HCQ peuvent provoquer des effets secondaires indésirables importants, tels que des troubles de la vision, des troubles hépatiques ou des insuffisances cardiaques. Pour éviter ces problèmes, il est préconisé que la CQ et l'HCQ ne soient fournies que sur avis médical après des examens approfondis, avec une posologie stricte. Malheureusement, des cas graves d'intoxication, nécessitant des hospitalisations en réanimation,

ont été reportés ces derniers jours chez des personnes ayant ingéré des quantités importantes de CQ ou d’HCQ sans avis médical. Deuxièmement, cette médiatisation a également favorisé l’émergence d’un marché noir de la CQ et de l’HCQ, mais également des achats irraisonnés de médicaments contenant ces molécules, entraînant ainsi une pénurie qui pourrait affecter le traitement des personnes atteintes de rhumatismes, de lupus, ou des populations africaines utilisant ces médicaments comme antipaludiques.

QUOI CONCLURE DE LA POLÉMIQUE « CHLOROQUINE » ? Malgré des résultats contrastés, la formule thérapeutique associant l’HCQ à l’azithromycine reste une stratégie à exploiter pour lutter contre la propagation du virus causant le Covid-19, en plus des règles d’hygiène et de confinement strictes. Cependant, avant une application à grande échelle, il est indispensable de s’assurer de son innocuité dans le traitement de patients infectés par le SARS-CoV-2 par l’obtention de résultats cliniques fiables et robustes. Dans ce sens, une dizaine d’essais cliniques a été lancée à travers le monde, dont les programmes internationaux *Discovery* et *Solidarity*, dont les objectifs sont de tester l’effet de l’HCQ et de 3 combinaisons d’antiviraux sur plusieurs milliers de patients. Les premiers résultats sont attendus aux alentours de la fin avril 2020.

RÉFÉRENCES

1. Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J. & Hsueh, P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents* **55**, 105924 (2020).
2. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet* **395**, 470–473 (2020).
3. Phan, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect. Genet. Evol.* **81**, 104260 (2020).
4. Wu, D., Wu, T., Liu, Q. & Yang, Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int. J. Infect. Dis.* (2020) doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004.
5. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* (2020) doi:10.1038/s41591-020-0820-9.
6. Khan, S. *et al.* The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J. Clin. Microbiol.* (2020) doi:10.1128/JCM.00187-20.
7. Cao, B. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2001282.
8. Kouznetsov, V. V. & Torres, D. F. A. Antimaláricos: construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. *Univ. Sci.* **13**, 15 (2008).
9. Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G. & Cauda, R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today’s diseases. *Lancet Infect. Dis.* **3**, 722–727 (2003).
10. Vincent, M. J. *et al.* [No title found]. *Viol. J.* **2**, 69 (2005).
11. Tsai, W.-P., Nara, P. L., Kung, H.-F. & Oroszlan, S. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Infectivity by Chloroquine. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **6**, 481–489 (1990).
12. Yan, Y. *et al.* Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* **23**, 300–302 (2013).
13. Wang, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **30**, 269–271 (2020).
14. Colson, P., Rolain, J.-M., Lagier, J.-C., Brouqui, P. & Raoult, D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents* 105932 (2020) doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
15. Gao, J., Tian, Z. & Yang, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* **14**, 72–73 (2020).
16. Chen, J. *et al.*, A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) *J.Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020, **Vol. 49** Issue (1): 0-0 (2020) doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
17. Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 105949 (2020) doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
18. Gautret, P. *et al.*, Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study (2020) <https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/>
19. Chen, Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. (2020) doi:10.1101/2020.03.22.20040758.