

Mise au point : la chloroquine à l'heure de l'épidémie de COVID-19 : un espoir thérapeutique ?

Berrut G^{1,2}, Gavazzi, G^{3,4}

1 : Pole de Gériatologie Clinique, CHU Nantes

2 : Ancien président de la Société Française de Gériatrie et Gériatologie

3 : Service Gériatrie Clinique, Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes

4 : Président du Collège National des Enseignants de Gériatries

À l'heure d'une épidémie qui s'annonce majeure du coronavirus COVID-19, tout espoir thérapeutique doit être considéré avec intérêt et rigueur.

La chloroquine (CQ) est un ancien traitement du paludisme commercialisé depuis 1949 [1]. C'est sans doute une des molécules qui a été la plus prescrite dans le monde [2]. Plus récemment, il a été repositionné par certains chercheurs comme traitement antiviral dans des contextes d'épidémie [3].

Arguments pour une action anti-virale.

Une synthèse va être publiée très prochainement sur les qualités anti-virales de la CQ [4]. Les propriétés d'immunomodulation et anti-inflammatoire ont été rapportées [5]. Son action antivirale est connue depuis une cinquantaine d'années [6].

Les arguments d'efficacité antivirale ont été décrits dans des études in vitro [7], et son mécanisme d'action directe serait l'inhibition de l'entrée du virus dans la cellule et l'inhibition de la maturation de l'enveloppe virale [8]. Cette action se ferait via une modification du pH intracellulaire, empêchant l'action des enzymes qui nécessitent un équilibre acido-basique précis [5]. Cette action d'inhibition de l'entrée du virus dans la cellule en fait une molécule idéale pour une activité prophylactique. Cette action a été démontrée in vitro contre le virus Ebola, influenza et Marburg [9]. Par son action sur l'acidité intracellulaire, il a été utilisé contre la dengue et contre le Chikungunya.

Le CQ interfère avec l'extrémité glycosylée du récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion ce qui réduirait potentiellement la fixation du virus sur un récepteur dans le cadre des syndromes de détresse respiratoire aiguë du Coronavirus, empêchant la diffusion de l'infection [10]. Sur des modèles de culture, la CQ aurait une action à la fois prophylactique, mais également thérapeutique à condition que le traitement soit débuté 24 heures avant l'infection jusqu'à cinq heures après le début d'infection. La CQ montrerait son intérêt sur le COVID-19, MERS-CoV ; HCoV-229E et HCoV-OC43. Dans des modèles animaux une efficacité a été montrée avec l'entérovirus EV-A71 [11], le virus Zika [12], influenza A H5N1 [13] une inhibition de la diffusion virale.

Données cliniques disponibles

Les données cliniques sont pauvres.

Dans une étude sur les formes actives d'hépatite B, on observe sous CQ une normalisation des transaminases. Une autre étude a montré une réduction des formes hémorragiques de la dengue avec une diminution des douleurs [14]. Comme le souligne une récente synthèse bibliographique [15] De manière, paradoxale, il convient de rapporter que dans le cas du Chikungunya, les travaux in vitro ont montré une action antivirale [16,17], mais chez l'animal, la CQ augmentait la réplication virale, sans doute à cause de ses effets anti-inflammatoires [18], et chez le primate on constatait une élévation de la fièvre. En pratique clinique, une étude à la Réunion, n'a pas montré de bénéfice. Ces résultats discordants entre les études in vitro et en études cliniques [19] sont particulièrement informatifs dans la période actuelle.

Une récente revue de la littérature [20] rapporte que 23 études cliniques ont été inscrites sur le registre des protocoles en Chine, portant sur l'utilisation de la CQ comme traitement des infections par COVID-19. Dans ces études, les groupes interventions comprennent soit de l'hydroxychloroquine soit de la chloroquine phosphates. Deux études n'ont pas de groupe contrôle. Pour quatre études, le groupe contrôle est représenté par une association lopinavir/ ritonavir, ou de la carrimycine, et pour les autres il s'agit d'un traitement qualifié de standard. Les auteurs de cette revue littérature signalent les conditions particulières de réalisation de ces études avec une méthodologie qui est très variable posant question sur la qualité de leurs futurs résultats. Actuellement aucun résultat n'est publié ou accessible.

De même, le 16 mars a été publié une lettre scientifique [21] qui rapporte une étude de 100 patients qui montrerait une diminution de l'exacerbation des signes pulmonaires, une normalisation de l'imagerie pulmonaire, une conversion négative de la charge virale, et une réduction de la durée la maladie. Il n'y aurait pas eu d'effets indésirables graves rapportés. Cette étude a fait l'objet d'une conférence le 15 février « *state council* » Chinois qui a décidé un agrément pour l'utilisation de la chloroquine contre l'infection par le COVID-19 [22]. L'étude n'est pas décrite précisément et aucun résultat n'est publié.

Une étude exploratoire ouverte a été réalisée en France. Celle-ci est constituée de 26 sujets traités par hydroxy chloroquine (200 mg/J ; 10j), et de 10 sujets qui avaient des critères d'exclusion pour être traité, et qui ont servi de contrôles. Parmi les 26 patients, 6 recevaient à la fois la chloroquine et azithromycine. Le principal résultat est une réduction de la charge virale dans le groupe traité par la CQ (56 %) ; dont 100 % des sujets traités à la fois par la CQ et l'azithromycine. Il faut rappeler que dans le groupe traités, 6 ont arrêté l'étude, dont 3 pour un départ en soins intensifs et un décès.

Cette étude préliminaire, ne répond pas aux exigences d'une études d'intervention thérapeutique médicamenteuse, mais dans le contexte de l'urgence de l'épidémie et en l'absence de tout traitement, a été considéré devant faire partie des molécules qui seraient étudiés dans une large étude européenne nommée Discovery.

Conclusion

Si les arguments in vitro et l'action intra-cellulaire montre une action concordante et démonstrative, les arguments d'une efficacité chez l'humain restent à confirmer, car les études réalisées en Chine ne sont pas accessibles selon les critères habituelles et vérifiables des travaux scientifiques et le travail exploratoire n'est pas suffisant pour aboutir à une recommandation de traitement.

Le Haut conseil de la santé publique a annoncé en date du 22 mars, le lancement d'une étude européenne (Discovery study) qui devrait inclure plus de 3000 patients dont 600 qui seront inclus en France, afin de préciser le bénéfice éventuelle clinique de la CQ dans le cadre de l'épidémie de COVID-19.

Bibliographie

- ¹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65130778>
- ² White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. (The Lancet 2014;383 723–735.
- ³ Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:297-308.
- ⁴ Chang R, Sun WZ. Repositioning chloroquine as an ideal antiviral prophylaxis against COVID-19 – Time is now. doi:10.20944/preprints202003.0279.v1
- ⁵ Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1608-21.
- ⁶ Shimizu Y, Yamamoto S, Homma M, Ishida N. Effect of chloroquine on the growth of animal viruses. *Archiv Fur Die Gesamte Virusforschung* 1972 :36:93–104.
- ⁷ Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297-308.
- ⁸ Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003;3:722-7.
- ⁹ Long J, Wright E, Molesti E, Temperton N, Barclay W. Antiviral therapies against Ebola and other emerging viral diseases using existing medicines that block virus entry. Version 2. *F1000Res*. 2015 [revised 2015 Jan 1];4:30.
- ¹⁰ Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG,

Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viol J.* 2005;2:69.

¹¹ Tan YW, YamWK, Sun J, Chu JJH. An evaluation of chloroquine as a broadacting antiviral against hand, foot and mouth disease. *Antivir Res* 2018 ;149 : 143–149.

¹² Li C, Zhu X, Ji X, Quanquin N, Deng Y-Q, Tian M, Aliyari R, Zuo X et al. Chloroquine, a FDA-approved drug, prevents Zika virus infection and its associated congenital microcephaly in mice. *EBioMedicine* 2017;24:189–194.

¹³ Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu K-F, Wei Y et al. Anti-malariadrug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res* 2013;23:300–302.

¹⁴ Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, Tran HT, Simmons CP, 2010. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Neglected Trop Dis* 2010;4, e785.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000785>.

15 Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762.

¹⁶ Coombs K, Mann E, Edwards J, Brown DT. Effects of chloroquine and cytochalasin B on the infection of cells by Sindbis virus and vesicular stomatitis virus. *J Virol* 1981;37:1060-1065.

¹⁷ Delogu I, de Lamballerie X. Chikungunya disease and chloroquine treatment. *J Med Virol* 2011;83:1058-1059.

¹⁸ Maheshwari RK, Srikantan V, Bhartiya D. Chloroquine enhances replication of Semliki Forest virus and encephalomyocarditis virus in mice. *J Virol* 1991;65:992-995.

¹⁹ De Lamballerie X, Boisson V, Reynier J-C, Enault S, Charrel RN, Flahault A, Roques P, Le Grand R. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic* 2008;8:837-839.

²⁰ Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *J Crit Care.* 2020; S0883-9441 :30390-7.

²¹ 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.* 2020;14:72-73.

²² <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-of-novel-cov.pdf> (consulté le 6 mars 2020)