



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Editorial

Chloroquine and COVID-19, where do we stand?☆

Chloroquine et COVID 19, où en sommes nous ?



English version

It has been known for a while that chloroquine (C) and its derivative hydroxychloroquine (HC) inhibit in vitro the replication of viruses which envelope fuses with that of the acidified endosome. These drugs indeed prevent endosome acidification and virologists and cell biologists are well aware of this. The in vitro antiviral activity of C and HC against SARS-CoV-2 reported a few weeks ago was therefore expected [1,2]. C and HC may have other mechanisms of action to block SARS-CoV-2 replication, which will need to be deciphered.

However, in vitro results do not necessarily translate in vivo. Indeed, numerous clinical trials with disappointing results have been reported with C, including on dengue (no benefit) and chikungunya (deleterious effect). Therefore, concluding before testing it in humans that this treatment will be effective in COVID-19 is premature. This is well explained in the recently published article by the virologist X. de Lamballerie [3].

A two-page article published a few weeks ago indicated—without presenting results—that clinical trials performed in China have shown the effectiveness of this treatment in COVID-19 [4]. If these clinical trials have been adequately performed and their results are convincing, they are either in press or will be published very soon in a top-tier scientific journal, just like the recent article evaluating lopinavir and ritonavir published in the *New England Journal of Medicine*. This latter clinical trial failed to prove the effectiveness of this treatment [5].

In the following video (<https://www.youtube.com/watch?v=8L6ehRif-v8>), Didier Raoult mentions that clinical trials conducted in China evaluating C/HC in COVID-19 were successful, although their results are yet to be published. Didier Raoult suggested prescribing this treatment on a large scale, and decided to perform a study aimed at demonstrating that HC is effective in vivo against SARS-CoV-2. The results of this study have just been published [6]. The Supplementary Figure 1 from Raoult's publication illustrates that they are preliminary. The viral load of asymptomatic patients or patients presenting with mild disease was the only parameter evaluated, and some of these patients seemed to be at the end of the infectious process [7]. The publication conditions of this article also raised issues [8].

This does not by any mean imply that HC is not beneficial in patients with COVID-19. But to assess its potential benefits, HC

has to be scientifically evaluated in compliance with the methodology of clinical trials. This is currently ongoing as clinical trials are being performed, but this requires a bit of time because of the necessary methodological constraints, even in an emergency setting. If HC/C antiviral effectiveness against SARS-CoV-2 is proven in human—which we all wish for—its positioning will have to be defined: as a preventive treatment, to treat all cases and case contacts at the end of a containment period to prevent a new wave of transmission? As a preventive treatment for severe infection in at-risk patients (population to be defined)? As a curative treatment of severe presentations? Perhaps not only as the sudden worsening of patients with COVID-19 (ARDS) is probably not only due to uncontrolled viral replication, but also to intense inflammation leading to alveolar tissue destruction. This is why drugs such as anti-IL6 are currently being tested, and may end-up being proven beneficial at this late stage of the disease.

Another issue lies in the currently limited availability of these drugs, although pharmaceutical laboratories have started their mass production in anticipation of a potentially large use. Advising everyone via YouTube, Twitter, and mainstream media to take this potentially miracle cure seems dangerous because it could lead to shortage, with a potential negative impact on patients who would benefit the most from this treatment. Moreover, although successfully used by Didier Raoult's team and others for many years for other purposes, these molecules are not without toxicity, especially when used on a large scale. C/HC is known for inducing QT interval prolongation and may thus lead to cardiac arrests. It could thus be dangerous to use it without careful clinical supervision. Besides, azithromycin—suggested to act in combination with C/HC against SARS-CoV-2 [6]—is also known for inducing QT interval prolongation. Suggesting a mass combination therapy without prior evaluation of its potential toxicity when used on a large scale seems potentially dangerous.

This does not prevent many clinicians, in France and throughout the world, from using HC in the management of COVID-19 while waiting for clinical trials results, considering the seriousness of the situation and the current absence of proven efficacy of any antiviral therapy for COVID-19. This approach differs from communicating information that seems definitive to the general public, when it is actually only preliminary.

Version française

Il est connu depuis bien longtemps que la chloroquine (C) et son dérivé l'hydroxychloroquine (HC) inhibent in vitro la réplication

☆ This article is available in English and French.

des virus enveloppés dont le relargage du génome dans le cytosol par fusion de la membrane virale avec celle de l'endosome requiert une acidification. En effet, ces drogues bloquent l'acidification du pH endosomal. Ces données sont bien connues des virologues et biologistes cellulaires. Il a été montré il y a quelques semaines que, comme attendu, la C et l'HC ont une activité antivirale sur le SARS-CoV-2 in vitro [1,2].

Il est possible que la C et l'HC agissent également par d'autres mécanismes, et cela doit être étudié. Cela n'implique pas nécessairement cependant que ces drogues ont une activité antivirale in vivo chez l'être humain. Il y a eu en effet moult essais décevants, concernant le virus de la dengue (pas de bénéfice) ou du chikungunya (effet délétère), donc conclure que ce traitement va être efficace avant de l'avoir testé est problématique. L'article du virologue X. de Lamballerie explique bien cela [3].

Il y a quelques semaines un article de deux pages a été publié, qui dit sans montrer aucun résultat que des essais cliniques conduits en Chine ont montré une efficacité [4].

Si ces essais ont été bien conduits et les résultats probants, ils ont toutes chances d'être sous presse dans une grande revue (ou sont en voie de l'être), comme cela vient d'être le cas pour l'article sur lopinavir et ritonavir dans le *New England Journal of Medicine*. Cet essai n'a pas montré d'efficacité [5].

Dans la vidéo suivante (<https://www.youtube.com/watch?v=8L6ehRif-v8>) Didier Raoult fait référence à ces essais sur C/HC conduits en Chine, dont les résultats ne sont toujours pas à ce jour disponibles, et propose que ce traitement soit utilisé à large échelle. Il a également décidé de démontrer que l'HC a une efficacité in vivo contre le SARS-CoV-2 en conduisant une étude, dont les résultats viennent d'être publiés [6].

La Suppl. Fig. 1 illustre que ces résultats sont préliminaires. Seule la charge virale chez des patients asymptomatiques ou peu graves a été évaluée. Il semble que certains de ces malades étaient en fin d'infection [7].

D'autre part les conditions de la publication de cet article ont soulevé des questions [8].

Ces interrogations n'impliquent pas que l'HC n'a pas d'intérêt dans le traitement du COVID. Il faut évaluer scientifiquement son efficacité éventuelle en suivant la méthodologie des essais cliniques. Ceci est en cours dans des essais qui prennent un peu de temps car travailler avec méthode le nécessite, même dans l'urgence. Au cas où une réelle efficacité antivirale sur le SARS-CoV-2 est prouvée chez l'être humain, ce que tous souhaitent, il faudra préciser les indications d'un tel traitement: En prévention, pour traiter tous les cas et leurs contacts en sortie de confinement et empêcher la reprise de la transmission? En prévention d'une infection grave chez les personnes à risque d'en développer (définir cette population). En traitement de la maladie grave? Peut-être pas uniquement car à ce stade, l'aggravation brutale qui survient (ARDS) n'est sans doute pas uniquement la résultante d'une répllication virale incontrôlée mais d'une réaction inflammatoire qui s'emballe. C'est la raison pour laquelle sont aujourd'hui testées des drogues telles que des anti IL1 et IL6, qui pourraient avoir un intérêt.

Enfin ces drogues sont en quantités limitées pour l'instant même si les laboratoires pharmaceutiques ont lancé en prévision d'un usage potentiel large une production massive. Dire à tous par You tube et Twitter interposés et dans la presse grand public

qu'il faut absolument prendre ce traitement miracle semble dangereux car cela risque engendrer une pénurie qui pourrait avoir un impact sur les patients qui en auraient le plus besoin. D'autre part ces molécules, quand bien même elles sont utilisées avec succès dans l'équipe de Didier Raoult et au-delà depuis de nombreuses années, ne sont pas dénuées de toxicité, surtout si elles sont utilisées à grande échelle. La C/HC allonge l'intervalle QT, et peut donc engendrer des arrêts cardiaques, et ainsi provoquer plus de morts que sauver de vies s'il est utilisé sans discernement. De plus l'azithromycine, qui est proposée en association et pourrait avoir un intérêt également, augmente également le QT. Il apparaît donc potentiellement dangereux de proposer ce traitement de masse sans en avoir évalué les conséquences éventuelles.

Ceci n'empêche pas de nombreux collègues cliniciens, en France et dans le monde, d'utiliser l'HC dans la prise en charge du COVID, dans l'attente des résultats des essais cliniques, compte tenu de la gravité de la situation. Cette approche est différente de la communication au grand public d'informations qui semblent définitives alors qu'elles ne le sont pas.

Disclosure of interest

The author declares that he has no competing interest.

References

- [1] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71.
- [2] Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
- [3] Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral research* 2020;177:104762.
- [4] Jianjun Gao, Zhenxue Tian, Xu Yang. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020;14:72–3.
- [5] Bin Cao, Yeming Wang, Danning Wen, Wen Liu, Jingli Wang, Guohui Fan, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
- [6] Gautret, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- [7] <https://www.lyonne.fr/paris-75000/actualites/plaquenil-contre-le-coronavirus-le-temoignage-d-une-patiente-du-docteur-raoult-qui-est-guerie.13768416/>. Consulté le 23/03/2020.
- [8] <https://www.redactionmedicale.fr/COVID-19-la-bagarre-pour-publier-vite-n'est-pas-acceptable-car-de-mauvais-articles-sont-diffusés-aux-journalistes-et-patients-Consulté-le-23/03/2020>.

M. Lecuit^{a,b,c}

^a Institut Pasteur, Biology of Infection Unit, 75015 Paris, France

^b Inserm U1117, 75015 Paris, France

^c Université de Paris, Necker-Enfants Malades University Hospital, Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine; Institut Imagine; APHP, 75006 Paris, France

E-mail address: marc.lecuit@pasteur.fr

Available online 27 March 2020