



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.

# Inefficacité et dangerosité potentielle de l'hydroxychloroquine pour traiter une infection par le coronavirus Sars-Cov2



P. Lechat

## *Treatment of Sars-Cov2 with hydroxychloroquine is ineffective and potentially harmful*

**P. Lechat**

*CIC, service de pharmacologie clinique, Groupe hospitalier Saint-Louis, Lariboisière, Fernand Widal, AP-HP, site Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France*

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 28 juillet 2020

La polémique suscitée par l'irruption médiatique d'un désormais célèbre infectiologue marseillais a jeté le trouble dans les esprits médicaux habitués à plus de rigueur scientifique. Cet épisode illustre, ô combien, la nécessité d'une méthodologie rigoureuse d'évaluation des effets d'un traitement quel qu'il soit face à un nouvel agent pathogène tel que le sars-Cov2.

Aucun effet bénéfique thérapeutique de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine dans les infections virales aiguës ou chroniques n'a été mis en évidence auparavant.

L'étude des effets antiviraux des antipaludéens tels la chloroquine et l'hydroxychloroquine n'a pas démarré avec la pandémie COVID-19, mais remonte aux années 1960 comme rappelé dans la revue de Touret et de Lamballerie [1]. Dès cette époque, des effets inhibiteurs de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sur la multiplication in vitro de différents virus ont été identifiés (coronavirus, entérovirus, virus Zika, H5N1, chikungunya) et en particulier sur le coronavirus SARS responsable des syndromes de détresse respiratoire lors de l'épidémie de 2004 en Asie [2]. Cependant, parmi les essais cliniques contrôlés réalisés chez l'homme ou expérimentalement chez l'animal, aucune efficacité de la chloroquine n'a été retrouvée,

illustrant l'impossibilité d'extrapolation sans démonstration scientifique valide des résultats obtenus in vitro sur la multiplication virale sur cultures cellulaires à la situation clinique d'une infection virale chez l'homme. Cela a été le cas notamment pour prévenir la grippe ou contre la dengue au Vietnam.

Dans le cas du chikungunya, une activité prometteuse antivirale de la chloroquine avait été mise en évidence in vitro, mais augmentait la réplication virale dans différents modèles animaux expérimentaux probablement en relation avec les propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices de la chloroquine. Un essai clinique entrepris en 2006 dans l'île de la Réunion à l'occasion d'une résurgence de l'épidémie de chikungunya a montré que la chloroquine non seulement ne modifiait pas l'évolution clinique initiale de l'infection, mais qu'elle augmentait l'incidence des arthralgies post-infection par rapport au groupe témoin [3]. Au total, aucun effet bénéfique thérapeutique de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine dans les infections aiguës virales n'a été mis en évidence.

Dans les infections virales chroniques, aucun effet bénéfique non plus n'a été retrouvé [1]. Cela a été le cas vis-à-vis de l'infection par le VIH. Seul un effet modeste a été retrouvé dans le traitement de l'hépatite C, avec une potentialisation de l'effet antiviral de l'association ribavirine-interféron ou encore une réduction transitoire de la charge virale au cours d'un essai pilote chez les non-répondeurs au traitement ribavirine-interféron. Ces résultats

Adresse e-mail :  
philippe.lechat@aphp.fr

n'ont pas été suffisants pour inclure un tel traitement dans les recommandations thérapeutiques et sont largement devenus inutiles et obsolètes avec l'avènement des traitements antiviraux à action directe qui eux guérissent complètement les patients de l'infection.

## PANDÉMIE COVID-19 : EFFETS DE LA CHLOROQUINE ET DE L'HYDROXYCHLOROQUINE

Au début de la pandémie COVID-19, des publications chinoises ont évoqué un effet bénéfique de la chloroquine tant in vitro qu'in vivo, avec, d'une part, une inhibition de la réplication virale in vitro et, d'autre part, des effets bénéfiques sur la clairance virale ainsi que sur l'évolution clinique des patients atteints par le coronavirus [4]. Mais cette dernière publication n'est qu'une simple affirmation « results have demonstrated that chloroquine phosphate is superior to the control treatment inhibiting the exacerbation of pneumonia etc. . . » sans aucune présentation de résultats chiffrés. . . Pas moins de 14 essais cliniques ont été entrepris en Chine d'après cette publication : aucun de leurs résultats n'avait encore été publié en juin 2020. . .

Au vue de ces données in vitro et affirmations préliminaires sur l'évolution clinique, l'équipe de l'IHU de Marseille a entrepris de tester l'effet de l'hydroxychloroquine seule ou associée à l'azithromycine (antibiotique du groupe des macrolides réputée pour avoir des propriétés antivirales) sur l'évolution des patients COVID+, le traitement étant initié dès le diagnostic établi par PCR sur écouvillon nasal ou buccal. Deux études successives [5] ont été réalisées, toutes deux souffrant des mêmes faiblesses méthodologiques : absence de groupe témoin digne de ce nom, faible nombre et bon pronostic a priori des patients inclus (sur les critères d'âge et sexe), patients non hospitalisés, absence d'évaluation des critères d'évolution clinique, multiple données manquantes, déséquilibre des caractéristiques cliniques initiales entre les groupes comparés, etc. Le résultat mis en avant a été celui d'une clairance virale (mesurée par l'évolution de la détection de l'ARN viral par PCR sur écouvillon nasal) plus rapidement obtenue avec l'hydroxychloroquine, surtout lorsqu'associée à l'azithromycine.

Un débat médiatique sans précédent s'en est suivi en mars 2020, portant sur la réalité (compte tenu des biais méthodologiques) de la différence rapportée versus groupe témoin de cette clairance virale plus rapide et surtout de son impact sur l'évolution clinique et la prévention de l'évolution vers les formes sévères de COVID, question de la plus haute importance. La chloroquine ou l'hydroxychloroquine a alors été positionnée par les promoteurs de l'étude marseillaise comme traitement « miracle » de l'infection par le Sars-Covid2. Ce débat a été progressivement clôturé par la publication de plusieurs études contrôlées [7], soit par d'autres études observationnelles [8,9] démontrant l'absence d'effet thérapeutique sur l'évolution et le pronostic de l'infection, quelles que soit les modalités d'administration précoces (dès le diagnostic effectué par PCR), voire en préventif.

Le *Lancet* a publié le 22 mai 2020 [6] une vaste étude américaine et internationale, rétrospective sur la base de données hospitalières (incluant 96 032 patients hospitalisés sur les six continents pour suspicion d'infection par le coronavirus Sars-Cov2). Malheureusement et de manière assez problématique, les données de cette étude n'ont pas pu être vérifiées et donc

validées. Une enquête est en cours à ce sujet. Si elle était validée (ou partiellement validée), l'étude montre l'absence de bénéfice de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine, prise isolément ou en association avec un macrolide (administrés dans les 48 h suivant le diagnostic par PCR sur écouvillon naso-buccal), sur l'évolution de la maladie (aucun impact sur le pourcentage de patients nécessitant une assistance ventilatoire, 7,7 % dans le groupe témoin versus 21 % dans les différents groupes chloroquine et hydroxychloroquine) et avec de surcroît une surmortalité majeure (augmentation de 18 à 23 % du taux de mortalité hospitalière) et une augmentation parallèle des troubles du rythme ventriculaire. On connaît les recommandations thérapeutiques qui ont suivi tant au niveau national que par l'OMS, recommandant de ne pas utiliser ces deux antipaludéens pour traiter l'infection par le COVID. L'essai « Discovery » [10] (incluant un bras avec l'hydroxychloroquine), lancé en Europe par l'Inserm en mars 2020 s'est heurté aux difficultés d'inclusion compte tenu en particulier des contraintes réglementaires et aussi de la compétition entre pays et entre chercheurs pour la conduite de l'essai et la publication des résultats. Moins de 1000 patients sur les 4000 prévus ont ainsi pu être recrutés fin mai 2020 au moment de la décrue de l'épidémie et du déconfinement. Le bras hydroxychloroquine a cependant été interrompu en juin 2020 pour absence d'efficacité sur l'évolution clinique des patients inclus.

Dans l'étude britannique « Recovery » [11], sur les 1542 patients hospitalisés tirés au sort pour recevoir de l'hydroxychloroquine, le taux de décès après 28 jours était de 25,7 % et il était de 23,5 % sur les 3132 patients recevant des soins courants (la différence apparente en défaveur de l'hydroxychloroquine n'est pas statistiquement significative), sans différence non plus pour la durée d'hospitalisation.

L'hypothèse que suggéraient les travaux de l'étude de l'IHU de Marseille est qu'une administration très précoce lors de l'infection COVID d'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine pourrait réduire la charge virale expulsée dans les gouttelettes expectorées, ce qui pourrait participer à la prévention de l'extension de l'épidémie (indépendamment de l'évolution individuelle de l'infection). Encore aurait-il fallu que les groupes testés par l'équipe de l'IHU de Marseille aient été comparables, ce qui n'a absolument pas été le cas, empêchant toute conclusion valide d'être émise sur ce point. Tester à nouveau cette hypothèse n'a plus beaucoup d'intérêt, car, ce qui est certain, c'est que, d'une part, le simple port du masque empêche la diffusion des gouttelettes expectorées et que, d'autre part, la chloroquine, l'hydroxychloroquine avec ou sans macrolide administrées à des patients hospitalisés et dans les 48 h du diagnostic, non seulement n'ont apporté aucun bénéfice thérapeutique, mais ont exposé les patients à un sur-risque de mortalité par arythmies ventriculaires (risque augmentant avec les doses utilisées). Il n'est donc pas forcément nécessaire d'exposer des patients COVID à faible risque (non hospitalisés) à un risque fatal démontré notamment avec l'hydroxychloroquine. C'est un des sujets qui fait d'ailleurs débats avec les doses de charge d'hydroxychloroquine utilisées dans les études « Recovery », dans l'étude « Solidarity » de l'OMS ainsi que dans une étude brésilienne rapidement interrompue pour cause de surmortalité avec l'hydroxychloroquine.

De plus, l'étude américaine randomisée réalisée par l'université du Minnesota [12] visant à tester l'hydroxychloroquine en prévention ou en phase d'incubation chez des personnes-contacts n'a montré non plus aucun bénéfice significatif : 821 patients asymptomatiques ont été étudiés. Au total,

87,6 % des participants (719 des 821) ont rapporté un risque important de contamination avec un sujet confirmé infecté par la COVID-19. L'incidence de nouvelle maladie compatible avec la COVID-19 a été similaire entre ceux recevant de l'hydroxychloroquine (49/144, 11,8 %) et ceux recevant un placebo (58/407, 14,3 %), différence non statistiquement significative. Les effets indésirables ont été plus fréquents avec l'hydroxychloroquine qu'avec le placebo (40,1 % versus 16,8 %), mais aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Cette folie médiatique autour du sujet de l'hydroxychloroquine (plaquenil) a eu des effets secondaires particulièrement délétères, car un bon nombre de patients détectés COVID+ ont demandé à recevoir un tel traitement et ont également refusé de rentrer dans les différents essais cliniques, retardant ainsi leur mise en œuvre. Pire, l'engouement pour ce médicament a induit une pénurie d'approvisionnement, venant priver de ce traitement les patients pour lesquels il est indispensable (patients traités pour lupus ou polyarthrite rhumatoïde). En conclusion : pas de chloroquine ou d'hydroxychloroquine pour traiter les patients COVID+.

### En pratique

L'engouement médiatique a entraîné un retard à la réalisation des essais cliniques et un manque d'approvisionnement pour les indications reconnues (maladies auto-immunes).

### Déclaration de liens d'intérêts

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

## RÉFÉRENCES

- [1] Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antivir Res* 2020;177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762> [Article sous presse].
- [2] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst MV. In vitro inhibition of severe acute respiration syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:264–8.
- [3] Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses* 2018;10:268.
- [4] 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;14:72–3 [Article sous presse].
- [5] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agent* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> [Article sous presse].
- [6] Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) [Article sous presse].
- [7] Chen J, Liu D, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling YH, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49:215–9 [Article sous presse].
- [8] Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699> [Article sous presse].
- [9] Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in veterans hospitalized with COVID-19. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920> [Article sous presse].
- [10] Publication de l'étude. RECOVERY en cours.
- [11] Publication de l'étude Discovery en cours.
- [12] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N E J Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2016638> [Article sous presse].