

Le bilan sur l'hydroxychloroquine

Publié le 12 mai 2020.

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

Equipe « Mécanismes d'immunité et stratégies thérapeutiques » : Marie Grandjean, Yoann Santin, Boris Taillefer, Eric Cascales.

Directeurs de publication : Tâm Mignot & Yann Vacher

A retenir : Il y a quelques mois, une étude chinoise proposait l'usage de l'hydroxychloroquine (HCQ) pour traiter le Covid-19. Dès le début de l'épidémie en France, le Pr Didier Raoult a appliqué ce traitement à son tour en y associant l'azithromycine (AZM). Bien que les premiers résultats cliniques soient controversés, de nombreux pays ont adoptés ce traitement de référence en plus des soins classiques. Depuis, le doute persiste quant au bénéfice du traitement associant HCQ et AZM contre le Covid-19 alors que de nouvelles études vont à l'encontre des premières conclusions. Avec plus de recul sur la pandémie, le bilan sur l'utilisation de l'HCQ dans traitement de la maladie est mitigé.

Dans notre premier épisode, nous parlions de la polémique chloroquine en décrivant les résultats des premiers essais cliniques chinois et français (voir [thème 3 – épisode 1](#)). Nous avons conclu de l'incertitude sur l'efficacité de ce traitement du fait des nombreux biais que comportent ces premières études. Nous avons également mentionné les risques de toxicité liés à la prise d'HCQ. Mais au lieu d'abandonner ce traitement, une centaine d'essais cliniques a été lancé à travers le monde pour tester l'efficacité et la toxicité de l'HCQ en association ou non avec l'AZM, en même temps que beaucoup d'autres molécules (voir [thème 3 - épisode 5](#)). Alors que des essais plus importants comme les essais Discovery et Solidarity – ou les tests menés par l'assistance publiques-hôpitaux de Paris - sont encore en cours, d'autres ont déjà donné leurs résultats (Figure 1).

LE RISQUE DE TOXICITÉ : TOUT EST POISON Toute molécule possède des effets cytotoxiques indésirables dont l'intensité dépend de la dose administrée (la posologie). D'ailleurs, au XVIe siècle, Paracelse notait déjà que « tout est poison, rien n'est sans poison, c'est la dose qui fait le poison ». Une molécule peut agir différemment selon l'état physiologique d'un individu, mais aussi selon qu'elle est associée avec d'autres molécules. L'interaction de plusieurs médicaments peut mener à un effet synergique positif, ou au contraire négatif, c'est-à-dire que les bénéfices de chacun sont cumulés (voire augmentés), s'annulent (antagonistes) ou ont un effet néfaste. C'est la raison pour laquelle, à chaque nouvelle maladie, des essais rigoureux de l'application d'un traitement doivent être réalisés sur des patients avec des caractéristiques physiologiques variées.

L'HCQ est un dérivé de la chloroquine, un antipaludéen, qui possède une toxicité moindre mais aussi différentes propriétés puisqu'elle est principalement indiquée contre les maladies auto-immunes. L'HCQ a remplacé la chloroquine qui était initialement utilisée pour son activité antivirale potentielle^{1,2} mais cependant très toxique^{3,4}. L'HCQ a aussi montré une activité antivirale in vitro^{5,6} et pourrait être bénéfique par son effet anti-inflammatoire pour contrer l'orage cytokinique responsable des formes graves du Covid-19 (voir [thème 2 - épisode 5](#)). Ces effets indésirables graves concernent des atteintes de la rétine et des troubles cardiaques, mais sont généralement observés à long terme et avec une faible incidence, comme dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes ou des lupus⁷. Ce médicament est largement prescrit à titre préventif contre le paludisme, ce qui correspond à un

traitement de court terme n'ayant jamais fait l'objet de risques inquiétants de toxicité. Toutefois, l'HCQ est connue pour persister longtemps dans l'organisme avant d'être éliminée, pouvant ainsi causer des effets à retardement. Du fait de sa faible absorption par l'organisme, la dose nécessaire pour obtenir ses effets bénéfiques est proche de la dose critique de cytotoxicité⁸. Si la toxicité de l'HCQ chez les individus sains est limitée, on ne connaît pas son activité chez les individus dont l'état physiologique est fragile, pouvant être un terrain antagoniste au médicament. Des études rapportent d'ailleurs l'importance d'un dosage strict de l'HCQ sous réserve d'effets délétères comme des troubles cardiaques et des diarrhées⁹⁻¹², notamment chez les cas sévères atteints de pneumonie. A l'inverse, une étude rétrospective sur les données de presque 2 millions de patients ayant consommés de l'HCQ semble indiquer son innocuité pour l'organisme à court terme¹³. De la même manière, peu d'effets secondaires dus à la prise d'HCQ n'ont été observés sur un public de moins de 65 ans¹⁴.

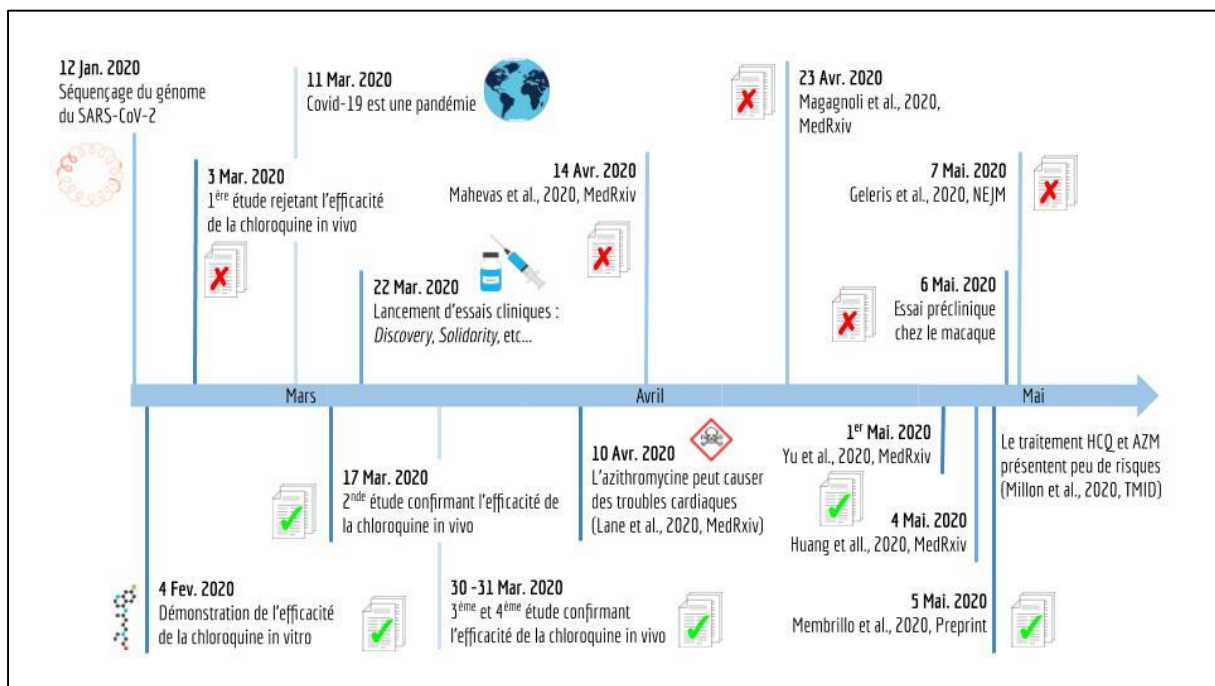


Figure 1. Frise chronologique représentative des études publiées concernant les traitements avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine

L'**AZM** est un antibiotique utilisé dans le traitement de diverses infections bactériennes, notamment respiratoires, vaginales ou dermatologiques, mais aussi à titre préventif pour prévenir des infections nosocomiales¹⁵. Ce type d'antibiotique peut être utilisé pour traiter les infections virales i) pour empêcher la surinfection liée à la diminution des défenses de l'organisme et ii) parce que certains antibiotiques peuvent avoir une activité antivirale. De plus, l'AZM pourrait avoir un effet anti-inflammatoire, ce qui peut être utile pour des stades avancés du Covid-19. Cette molécule possède une bonne absorption et distribution dans l'organisme, ce qui semble faire son succès contre les infections bactériennes mais pourrait être la cause de ses nombreux effets secondaires bien qu'elle soit efficacement éliminée par l'organisme^{15,16}. Les risques liés à cette molécule sont mineurs mais on peut noter un risque cardiovasculaire prédominant¹⁷. En ce qui concerne son application contre le Covid-19, il semble que l'AZM soit responsable des bénéfices observés sur l'état des patients mais aussi d'effets secondaires¹³. Les utilisateurs de l'AZM avertissent d'ailleurs des risques potentiels de son utilisation³¹ mais ne rapportent aucun effet secondaire dans leurs essais¹⁸. En outre, aucune augmentation du risque n'a été observée dans l'association de l'AZM avec l'HCQ chez le modèle animal

porcin¹⁹. De même chez l'Homme, l'étude rétrospective de l'IHU de Marseille sur 1061 patients traités révèle un faible taux de patients potentiellement concernés par des effets indésirables dus au traitement HCQ+AZM (2,4%), avec aucun effet secondaire grave²⁰.

DES RÉSULTATS CONTRADICTOIRES Outre la toxicité potentielle de ces deux médicaments, seuls ou combinés, c'est d'abord leur réelle efficacité à traiter le Covid-19 qui est remise en question par une dizaine d'études publiées ou en cours de révision. En effet, si les essais menés par l'IHU de Marseille suggèrent un bénéfice du traitement HCQ+AZM, ceux-ci comportent des biais majeurs comme le faible nombre de patients testés¹⁸ ou encore l'absence de groupe contrôle à comparer avec plus de 1000 patients traités²⁰. Une étude américaine traitant 368 patients montre un taux plus élevé de mortalité chez les groupes recevant l'HCQ (28% n=97) ou la combinaison HCQ+AZM (22% n=113) que chez les patients non traités (11% n=158)²¹. Toutefois, ces résultats ont aussi été critiqués pour certains biais, comme par exemple le fait que 30% des patients du groupe contrôle aient reçu de l'AZM, ce qui pourrait avoir joué dans la diminution de la mortalité ; mais aussi le fait que les groupes n'ont pas les mêmes risques de co-morbidité et n'ont pas reçu le traitement au même stade de la maladie³². Une autre étude française vient cependant appuyer ce résultat avec un essai sur 181 patients dont la moitié a reçu le traitement à l'HCQ et l'autre moitié n'ayant reçu que les traitements classiques. Après 7 jours d'hospitalisation, un pourcentage similaire de patients dans les deux groupes sont morts ou ont nécessité des soins intensifs (20% HCQ vs 22% non traité)²². Par ailleurs, le taux de mortalité est très faible dans cette étude (3% HCQ et 5% non traité) et pourrait être attribué à une bonne efficacité de prise en charge des patients en réanimation par l'hôpital français. Une étude sur plus de 600 patients symptomatiques conclue de l'effet préventif du traitement HCQ+AZM, réduisant le risque d'hospitalisation à 2% (n=412) contre plus de 5% pour le groupe non traité (n=224)³³. Cette observation est toutefois biaisée par la non équivalence du nombre de patients dans chaque groupe. Elle est aussi contrebalancée par le fait que les personnes développant des symptômes ne nécessitent pas forcément un traitement médicamenteux. Cette dernière subtilité questionne sur le réel bénéfice de la prophylaxie par rapport aux risques liés à sa toxicité. Enfin, une énième étude américaine sur plus de 1300 patients ne révèle aucune influence de l'hydroxychloroquine dans l'évolution de la maladie²³.

A l'inverse, des résultats plus encourageants sont venus d'un essai sur un petit groupe de 10 patients traités à la chloroquine montrant une diminution de la charge virale plus rapide qu'un groupe de 12 patients traités au lopinavir²⁴. Par la suite, un essai sur 62 patients a montré une réduction de temps de rémission du groupe traité à l'HCQ par rapport au groupe non traité²⁵. Un autre essai sur 568 patients dans un état sévère a montré une réduction des marqueurs de l'inflammation chez ceux traités à l'HCQ, caractéristique qui pourrait être attribuable au plus faible taux de mortalité observé dans ce groupe (19% n=48), comparé au groupe non traité (46% n=520)²⁶. Bien que critiquable par son petit nombre de patients traités, cette étude semble montrer un effet anti-inflammatoire de l'HCQ pouvant agir contre l'orage cytokinique. Une étude similaire appuie la précédente en retrouvant les mêmes valeurs de mortalité (HCQ 22% n=123 ; non HCQ 49% n=43)²⁷. Une étude sur 373 patients montre une diminution de la période symptomatique et du temps de portage viral (temps pour lequel un individu est porteur du virus) par rapport au groupe non traité par l'HCQ¹⁴. Toutefois, le groupe testé (n=197) comprends des individus recevant 2 fois la dose recommandée en HCQ, ce qui a donné lieu à une incidence plus grande des effets secondaires. Pour finir, une étude d'observation de la dynamique épidémique dans plusieurs pays semble indiquer que l'usage de l'HCQ a permis de freiner l'épidémie et de réduire la mortalité²⁸. Cependant, cette étude se contente d'établir une corrélation sur 10 jours d'épidémie dans 16 pays et ne prend pas en compte les décisions politiques et les caractéristiques démographiques de chacun, comme sa stratégie sanitaire ou la taille de sa population.

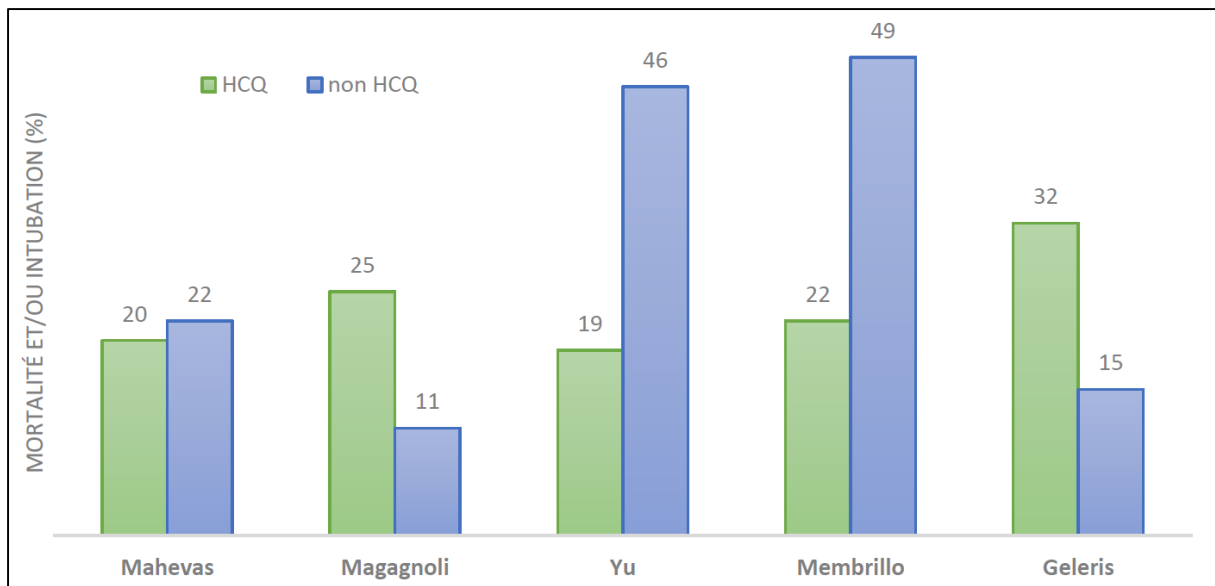


Figure 2. Taux de mortalité et/ou intubation chez le groupe de patient traité à l’HCQ ou HCQ+AZM (HCQ) ou chez le groupe de patient non traité (non HCQ) dans 5 études représentatives citées dans cet article.

LE BILAN DU TRAITEMENT HCQ-AZM L’hydroxychloroquine et l’azithromycine ont été proposées dans le traitement du Covid-19 sur la base de résultats montrant un effet antiviral contre le SARS-CoV-2 in vitro, comme elles l’avaient déjà montré sur de multiples autres virus. Cependant, l’HCQ n’a jamais dépassé les phases III d’essais cliniques pour l’indication antivirale, c’est à dire qu’elle n’a jamais prouvé d’efficacité à traiter des infections virales chez l’Homme, par exemple contre la grippe²⁹. Dans le cadre du Covid-19, une étude a montré l’inefficacité du traitement HCQ ou HCQ et AZM à prévenir ou soigner des singes infectés³⁰. Habituellement, de telles études précliniques sur modèle animal sont réalisées avant toute application à l’Homme. Dans l’urgence sanitaire, cette procédure n’a pas été appliquée pour l’HCQ, et conduit à une course à la publication sur le moindre bénéfice de cette molécule qui aurait probablement été abandonnée après quelques essais sur modèle animal. Les essais humains récents ayant testé l’efficacité de l’association HCQ et AZM rapportent souvent des effets neutres ou négatifs de l’une ou l’autre des molécules, faisant ainsi de l’ombre aux bénéfices du traitement montré par d’autres études. Enfin, ces études présentent aussi souvent un trop grand nombre de biais de fiabilité, ce qui n’a finalement pas permis de conclure quant à l’efficacité de l’hydroxychloroquine dans le traitement du Covid-19. Toutes ces observations suggèrent que la balance bénéfico-risque de ce traitement penche en sa défaveur d’application. Il devrait donc être abandonné au profit d’autres médicaments plus efficaces, bien évidemment évalués par des essais cliniques rigoureux.

RÉFÉRENCES

1. Keyaerts, E. *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 3416–3421 (2009).
2. 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).
3. Braga, C. B. e *et al.* Side effects of chloroquine and primaquine and symptom reduction in malaria endemic area (Mâncio Lima, Acre, Brazil). *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* **2015**, 1–7 (2015).
4. Cabral, R. T. de S., Klumb, E. M., Couto, M. I. N. N. & Carneiro, S. Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. *Arq. Bras. Oftalmol.* **82**, (2019).
5. Rolain, J.-M., 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* **30**, 297–308 (2007).
6. Liu, J. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* **6**, (2020).

7. Wolfe, F. & Marmor, M. F. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* **62**, 775–784 (2010).
8. Marmor, M. F., Kellner, U., Lai, T. Y. Y., Melles, R. B. & Mieler, W. F. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* **123**, 1386–1394 (2016).
9. Borba, M. G. S. *et al.* Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.07.20056424> (2020) doi:10.1101/2020.04.07.20056424.
10. Tang, W. *et al.* Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.10.20060558> (2020) doi:10.1101/2020.04.10.20060558.
11. Mercurio, N. J. *et al.* Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
12. Bessi re, F. *et al.* Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.* (2020) doi:10.1001/jamacardio.2020.1787.
13. Lane, J. C. E. *et al.* Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.08.20054551> (2020) doi:10.1101/2020.04.08.20054551.
14. Huang, M. *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.26.20081059> (2020) doi:10.1101/2020.04.26.20081059.
15. Bakheit, A. H. H., Al-Hadiya, B. M. H. & Abd-Elgalil, A. A. Azithromycin. in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* vol. 39 1–40 (Elsevier, 2014).
16. Blumer, J. L. Evolution of a new drug formulation: the rationale for high-dose, short-course therapy with azithromycin. *Int. J. Antimicrob. Agents* **26**, S143–S147 (2005).
17. Ray, W. A. & Arbogast, P. G. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N. Engl. J. Med.* **10** (2012).
18. 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.
19. Dunne, M., Deng, S., Wisnialowski, T., Duncan, J. N. & Fossa, A. A. Azithromycin/Chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **77**, 929–938 (2007).
20. Million, M. *et al.* Full-length title: Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med. Infect. Dis.* 101738 (2020) doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738.
21. Magagnoli, J. *et al.* Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.16.20065920> (2020) doi:10.1101/2020.04.16.20065920.
22. Mahevas, M. *et al.* No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.10.20060699> (2020) doi:10.1101/2020.04.10.20060699.
23. Geleris, J. *et al.* Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2012410.
24. Huang, M. *et al.* Treating COVID-19 with Chloroquine. *J. Mol. Cell Biol.* (2020) doi:10.1093/jmcb/mjaa014.
25. Chen, Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758> (2020) doi:10.1101/2020.03.22.20040758.
26. Yu, B., Wang, D. W. & Li, C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.27.20073379> (2020) doi:10.1101/2020.04.27.20073379.
27. Membrillo de Novales, F. J. *et al.* Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1> (2020) doi:10.20944/preprints202005.0057.v1.
28. Izoulet, M. Countries which primarily use antimalarial drugs as COVID-19 treatment see slower dynamic of daily deaths.
29. Paton, N. I. *et al.* Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* **11**, 677–683 (2011).
30. Maisonnasse, P. *et al.* Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates. 26.
31. Hache *et al.* https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/azithroquine_manuscript-soumis.pdf
32. Million *et al.* <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Response-to-Magagnoli.pdf>
33. Barbosa Esper *et al.* <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>