

Chloroquine, Azithromycine et COVID-19

(1/04/2020)

Le contraste entre l'absence d'une thérapeutique dont l'efficacité est prouvée et la gravité de la pandémie COVID-19 invite à rechercher tous les traitements potentiellement efficaces. La nivaquine (et ses dérivés) associée à l'azithromycine fait partie des solutions envisagées, mais contrairement aux autres, fait l'objet de polémiques stériles embrasant toute la population.

Si le traitement hydroxychloroquine (HC) associé à l'azithromycine (Az) n'est pas recommandé aujourd'hui en France, la responsabilité en incombe aussi à la qualité médiocre des études le préconisant : certaines défont toutes les règles de la méthodologie des études cliniques. En l'absence d'une évaluation bien conduite, pour un schéma thérapeutique susceptible de toucher des millions de patients, la société risque d'être entraînée vers des impasses dangereuses.

Reprenons le fil de l'histoire et gardons raison.

1) Pourquoi l'hydroxychloroquine (et l'azithromycine) pourrait être efficace ?

Comme tous les virus cytolitiques, le Sars-CoV-2 a besoin, pour se multiplier, d'utiliser « l'ingénierie » et le métabolisme des cellules infectées pour répliquer son ARN, reconstituer des virions et lyser les cellules hôtes. C'est pour cela, qu'au delà des anti-viraux « vrais » agissant spécifiquement sur l'ARN ou les protéines du virus, des médicaments déjà connus pour leur efficacité dans d'autres maladies, mais agissant sur le cycle intracellulaire des virus, pourraient jouer un rôle. C'est le « repositionnement » de certaines molécules connues pour d'autres effets thérapeutiques et qui pourrait avoir une action anti-virale . C'est dans cette perspective qu'il faut placer l'utilisation de l'HC et l'Az, mais bien d'autres molécules connues et largement prescrites pourraient être utiles dans le même objectif. (statines, metformin, propranolol...)[1,2]

L'activité antivirale *in vitro* ou *ex-vivo* de la chloroquine a été mise en évidence depuis plus de 50 ans [3]. On sait que la croissance de nombreux virus peut être inhibée en culture cellulaire par la chloroquine : enterovirus, virus grippaux, Zika, Chikungunya, Ebola et différents coronavirus...

Pour Sars-CoV-1 et Mers, il y a quelques années, des études avaient montré que ces molécules avaient une activité *in vitro* et des publications récentes ont confirmé que c'était aussi le cas pour le Sars-CoV-2.

2) Pourquoi la Chloroquine pourrait ne pas être efficace ?

Pour tous les virus cités plus haut et pour lesquels était suggérée une activité *in vitro* de la chloroquine, aucune étude n'a réussi à démontrer une efficacité clinique. Pour le Chikungunya même l'évolution clinique a été significativement moins favorable dans le groupe traité.[3]

L'éradication bactérienne ou virale est à juste titre un objectif recherché par les traitements anti-infectieux. Elle n'est pas toujours corrélée avec l'amélioration

clinique. Pour de nombreuses maladies virales aiguës pour lesquelles on dispose de traitements antiviraux efficaces (comme la grippe ou l'herpès simplex ou la varicelle), l'évolution clinique est modifiée que s'ils sont prescrits très tôt, dans les 2 ou 3 premiers jours de la maladie.

Néanmoins, la diminution du pourcentage de patients dont la PCR est négative, telle qu'elle a été suggérée par les études marseillaises, peut avoir un intérêt pour diminuer la contagiosité des patients.

3) **Pourquoi prescrire l'association Hydroxychloroquine- Azithromycine n'est pas sans danger ?**

Un des arguments majeurs des promoteurs du traitement par C-A est la bonne tolérance de ces deux « vieux » médicaments et la connaissance de leurs effets indésirables. Mais la notion de « bonne tolérance » n'est qu'en partie juste : outre les effets indésirables mineurs, bénins ou réversibles de ces deux produits, ils ont été impliqués dans des troubles du rythme cardiaque parfois graves voire mortels. De plus, ces risques peuvent être augmentés lorsque deux produits susceptibles d'induire des troubles du rythme sont associés (c'est le cas), avec l'âge et en cas de comorbidité ou de troubles ioniques (comme une hypokaliémie...) des situations qui renforcent aussi le risque de survenue de formes graves de COVID-19, dans lesquelles on a le plus envie de prescrire cette association. Déjà, des rapports de pharmacovigilance évoquant des troubles du rythme graves ont été rapportés dans le cadre d'un traitement à visée anti-COVID-19. Ils sont généralement la conséquence d'un mésusage des produits. Pour prévenir ces complications rares mais graves, la meilleure solution est de les réserver aux patients dont le diagnostic est certain (prouvé par PCR ou au contact d'un sujet PCR +), au début de la maladie (au moment où il a le plus de probabilité d'être efficace) et après avoir réalisé un ECG et vérifié l'absence de contre-indication. Cela limitera le risque aux populations pouvant effectivement bénéficier du traitement. Enfin, il ne faut pas oublier que l'azithromycine est classée par l'OMS parmi les premiers antibiotiques ayant le plus d'impact sur les résistances bactériennes.

4) **Les études sont-elles convaincantes ? On vous laisse en juger...**

- a. La première étude de ***l'IHU-Méditerranée Infection de Marseille***, était une étude ouverte, non randomisée, comportant 24 patients, sur l'effet de l'hydroxychloroquine (associée ou non à l'azithromycine) sur la positivité des PCR. Cette étude suggèrait que le traitement par l'hydroxychloroquine était associé à la réduction/disparition de la charge virale chez les patients atteints de COVID-19 et que son effet était renforcé par l'azithromycine. Cet article a suscité des torrents de critiques méthodologiques, mais néanmoins, s'il ne permettait pas de traiter en routine les patients par ces schémas thérapeutiques, il invitait à réaliser en urgence des études cliniques randomisées contrôlées. Il faut noter cependant qu'un des vingt-quatre patients, était décédé avec des prélèvements négatifs.

- b. La seconde de ***l'IHU-Méditerranée Infection de Marseille***, étude publiée le 28 mars 2020 est aussi (malheureusement...) une étude ouverte, non randomisée utilisant la même association mais chez 80 patients traités relativement tôt, au début de leur maladie. Une chute rapide de la charge virale nasopharyngée évaluée par PCR quantitative a été observée : 83% étaient négatifs au 7^{ème} jour, et 93% au 8^{ème} jour. La culture des prélèvements respiratoires étaient négatives chez 97,5 % des patients au 5^{ème} jour. Cependant, en l'absence de groupe contrôle, on ne sait pas ce qu'aurait été cette clearance virale sans traitement dans les mêmes conditions. Sur le plan de l'évolution clinique, 15% des patients ont justifié une oxygénothérapie, 4% une réanimation et un patient de 86 ans est décédé. Ce qui correspond à peu près à ce que l'on connaît de la pyramide des patients COVID-19 symptomatiques vus précocément sans traitement anti-viral . Il n'y a donc pas d'argument décisif en faveur d'un bénéfice clinique de l'association C-A.
- c. Une ***première étude chinoise récente*** (publiée début Mars 2020, en chinois mais dont l'abstract est en anglais) chez des patients hospitalisés a évalué le pourcentage de sujets négatifs en PCR chez des patients traités par l'hydroxychloroquine (n = 15) et un groupe contrôle (N=15). A 7 jours, le pourcentage de sujets négatifs était de 86% dans le groupe HC et 93% dans le groupe contrôle (différence, bien entendu, non significative). On comprend bien que la clearance virale naturelle sans traitement dépend du stade de la maladie et que ces patients ont été traités plus tardivement. Mais ceci confirme qu'un groupe contrôle est nécessaire même quand le critère de jugement est robuste, comme le % de patients à 7 jours (7).
- d. Une ***étude française*** réalisée à Paris et comportant 11 patients hospitalisés avec co-morbidités et nécessitant de l'oxygène a été publiée le 31 Mars 2020. Ces patients présentant des formes graves et tardives de COVID-19 ont été traités par l'association HC-Az. Des prélèvements successifs par PCR ont montré que 8 patients sur 10 étaient encore positifs à J5-J6. De plus un patient a présenté un allongement du QT, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement. (8).
- e. Enfin une ***autre étude chinoise de l'hôpital Renmin*** randomisée et comportant une soixantaine de malades, suggère que, chez des patients présentant des formes modérées de COVID-19, l'administration de 400 mg/jour d'HQ pendant 5 jours a un effet bénéfique. Elle accélère modestement la disparition des symptômes (en moyenne, une journée de moins de fièvre et de toux sur 3 jours de symptômes) et pourrait limiter la progression de la maladie : les 4 patients ayant évolué vers une forme clinique sévère étaient tous dans le groupe contrôle. Cette étude n'a pas comporté de surveillance virologique (9).

La large étude « Discovery » comportant un groupe de patients traités par HC et dont les résultats parviendront prochainement, ne changera probablement pas la donne car elle intéresse des patients sévères. Si elle montre une absence de bénéfice de HC, les défenseurs de ce traitement diront qu'à ce stade, les anti-viraux ont peu de chance d'être efficaces...et ils auront raison. ***Fort heureusement, en France et dans différents pays, de très nombreuses études sont en cours.***

Enfin, beaucoup s'étonnent que pour l'instant les autorités de santé aient réservé la prescription de chloroquine aux patients vus dans les hôpitaux. Cela peut se justifier par le fait que la majorité des diagnostics par PCR ont été faits jusqu'à présent en milieu hospitalier et qu'il est nécessaire que la prescription soit précédée et suivi d'un électro-cardiogramme, ce qui dans le contexte médical ambulatoire actuel de COVID-19, n'est pas si simple à programmer. Enfin, les stocks disponibles de ces deux médicaments ne sont probablement pas infinis et dans la situation d'inquiétude que l'on connaît aujourd'hui, ils pourraient être utilisés en quelques jours. Les patients présentant des pathologies chroniques pour lesquelles l'hydroxychloroquine est utile doivent continuer à en bénéficier en priorité.

Références

- 1) Nabirothckin S, Peluffo AE, Bouaziz J, Cohen D. Focusing on the Unfolded Protein. Response and Autophagy Related Pathways to Reposition Common Approved Drugs against COVID-19. Preprints 2020;doi: 10.20944/preprints202003.0302.v1.
- 2) Gordon D, Jang G Bouhaddou M et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug- Repurposing <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.002386v3.full.pdf>
- 3) Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Research 2020;177:104762
- 4) Ray WA, Murray KT, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med. 2012 May 17;366(20):1881-90. doi: 10.1056/NEJMoa1003833
- 5) Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- 6) Gautret et al. (2020) Clinical and microbiological effect of a combination of Hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least six-day follow up.

- 7) Chen J, Liu D, Liu P et al. A pilot study of hydroxy chloroquine in treatment of patients with common coronavirus infections. Department of Infection and Immunity, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China
- 8) Molina JF, Delaugerre C, Le Goff J et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection *Med Mal Infect* 2020 à paraître
- 9) Chen ZW, Hu JJ, Zhang ZW et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxIV*, 30 mars 2020.

Robert Cohen, Catherine Weil-Olivier, Didier Pinquier, Hervé Haas, François Vie Le Sage, Andreas Werner, Olivier Romain, Nathalie Gelbert, Joël Gaudelus, Véronique Hentgen, Elise Launay, Isabelle Hau et l'ensemble du GPIP et des experts Infovac.