

REVUE DE LITTERATURE SCIENTIFIQUE SUR
LE COVID-19 ET LA CHLOROQUINE

Dr MONATTE Pierre
30 Mars 2020

Notes de l'auteur :

Devant la rapidité de propagation de l'épidémie de COVID-19, et devant les controverses médiatiques et scientifiques au sujet d'un traitement possible basé sur un vieux médicament antipaludique, la chloroquine, j'ai souhaité de manière impartiale, relever les différentes études scientifiques sur le sujet afin de construire un avis personnel sur la base d'éléments irréfutables sans parti pris scientifique, pharmacologique, économique ou médiatique.

Les recherches sont basées sur la saisie de mots-clés selon le thésaurus de référence biomédical (Mesh) dans la base de données PubMed et MedRxiv.

PARTIE 1
ETUDES IN VITRO :
Biologie du coronavirus SRAS-Cov-2
Essais thérapeutiques

Origine, Transmission et traitements cliniques de l'épidémie de CoVid-19 (Coronavirus Disease 2019) : une mise à jour des données.

[Yan-Rong Guo¹](#), [Qing-Dong Cao²](#), [Zhong-Si Hong³](#), [Yuan-Yang Tan¹](#), [Shou-Deng Chen¹](#), [Hong-Jun Jin¹](#), [Kai-Sen Tan⁴](#), [De-Yun Wang⁵](#), [Yan Yan^{6,7}](#)

[Guangdong- 13 Mars 2020](#)

L'émergence du SARS-Cov-2 constitue la troisième apparition d'un coronavirus hautement pathogène et hautement contagieux dans l'espèce humaine au XXIème siècle depuis le coronavirus responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère en 2002 (SARS-Cov) et le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Middle East en 2012 (MERS),.

Présentation du SARS-Cov-2

Le SARS-Cov-2 est un β coronavirus utilisant le même récepteur cellulaire que le SARS-Cov (Le récepteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine 2)

Les coronavirus sont classés en 4 groupes :

-Les α et β coronavirus touchent les mammifères (les α ont une pathogénécité faible, les β regroupant le deux SARS et le MERS peuvent engendrer une infection respiratoire potentiellement mortelle)

-Les γ et δ coronavirus touchent les oiseaux.

Le séquençage du génôme du SARS-Cov-2 est identique à 96,2% au CovRaTG13 de la chauve-souris ce qui laisse penser que le SARS-Cov-2 aurait pu être transmis à partir de la chauve-souris via un hôte intermédiaire.

Le SARS-Cov-2 est un coronavirus à ARN monobrin :

*2/3 de l'ARN code 16 protéines intrinsèquement désordonnées, c'est-à-dire des protéines possédant une forte plasticité pouvant donc interagir avec un grand nombre d'autres protéines.

*Le 1/3 restant code 4 protéines de structure essentielles (et plusieurs protéines accessoires) :

-Spike glycoprotein (S)

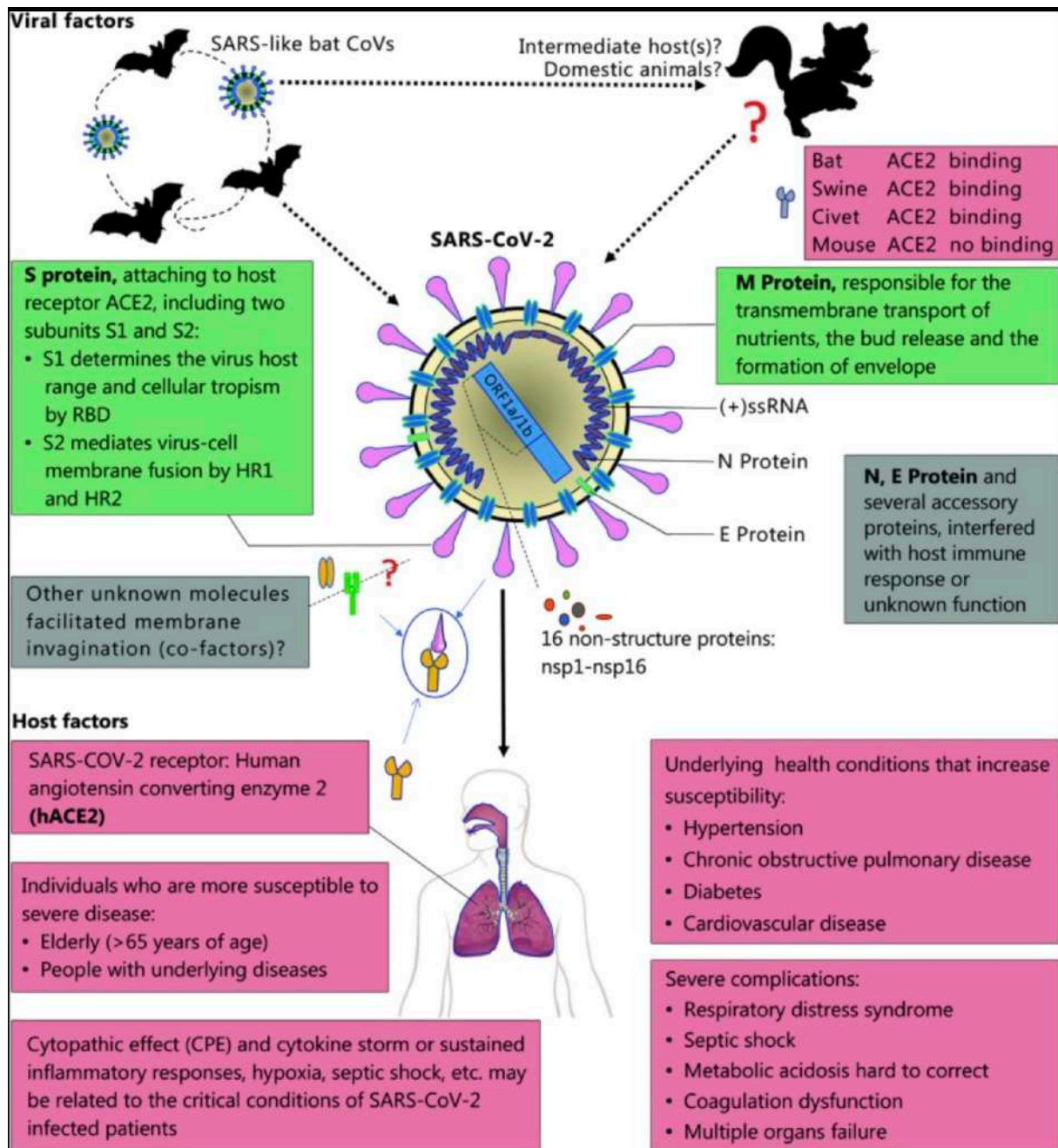
-Small Envelop protein (E)

-Matrix Protein (M)

-Nucleocapsid protein (N)

La S glycoprotéine se lie aux récepteurs de la cellule hôte : les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine 2. Ceci correspond à l'étape critique de l'entrée du virus.

L'action de molécules facilitant le passage de la membrane plasmique n'est pas encore clarifiée.



Mécanisme de contagion du SARS-Cov-2

Traitement :

*Suite aux deux épidémies précédentes (SARS-Cov et MERS-Cov), des enseignements ont été retenus :

-Les antiviraux (les inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir, peramivir, zanamivir, etc ; le ganciclovir, acyclovir et ribarivine) et corticoïdes (methylprednisolone) associés utilisés cliniquement de manière classique ne sont pas recommandés et ne fonctionnent pas sur le COVID-19

-Le Remdesivir (GS-5734), analogue du nucléotide Adénine, démontre une activité antivirale sur plusieurs virus à ARN

-La Chloroquine, utilisée comme anti-paludique, possède un mécanisme antiviral encore mal connu :

- *Elle pourrait jouer sur le pH endosomal durant la réplication du virus
- *Elle possède des effets immuno modulateurs en supprimant la production de TNF- α et d'IL-6
- *Elle serait une nouvelle classe d'inhibiteur autophagique, interférant avec l'infection et la réplication
- *Enfin plusieurs études ont démontré que la chloroquine interférerait sur la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-Cov-2.

Seuls le Remdesivir et la Chloroquine ont démontré une efficacité sur la réplication du virus in vitro.

Effet de la chloroquine sur les infections virales : un vieux médicament contre des infections modernes ?.

[Andrea Savarino](#)¹, [Johan R Boelaert](#), [Antonio Cassone](#), [Giancarlo Majori](#), [Roberto Cauda](#)
Rome-Novembre 2003

- La Chloroquine est une 9-aminoquinoline connue depuis 1934
- Bien connue pour ses propriétés antipaludiques, la molécule a des effets biochimiques intéressants qui pourraient être utilisés contre des infections des infections virales : elle inhiberait les étapes pH-dépendantes de la réplication virale de nombreux flavivirus, rétrovirus et coronavirus.
- Les effets les plus étudiés sont ceux obtenus sur la réplication du HIV
- De plus, la chloroquine a des effets modulateurs sur la réponse immunitaire en supprimant la production et l'excrétion du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et de l'Interleukine 6 (IL-6), ce qui contribue à réduire les complications inflammatoires de plusieurs infections virales.

La Chloroquine est un puissant inhibiteur de la dissémination des infections à coronavirus SARS

[Martin J Vincent](#)¹, [Eric Bergeron](#), [Suzanne Benjannet](#), [Bobbie R Erickson](#), [Pierre E Rollin](#), [Thomas G Ksiazek](#), [Nabil G Seidah](#), [Stuart T Nichol](#)

Atlanta, Géorgie. 22 Août 2005

Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) est dû à une infection par un nouveau virus (SARS-Cov). Aucun traitement prophylactique ou thérapeutique n'est actuellement disponible. Cependant nous rapportons l'effet antiviral puissant de la chloroquine sur l'infection au SARS-Cov sur des cellules de singes.

En plus des effets bien connus de la chloroquine (élévation du pH endosomal), la molécule pourrait interférer avec la glycosylation terminale des récepteurs cellulaires à l'enzyme de conversion de l'Angiotensine 2.

Ceci serait à l'origine d'une impossibilité d'adhésion entre le virus et le récepteur, coupant ainsi l'infection en plus de l'élévation du pH endosomal avec des doses cliniquement acceptables.

Le Remdesivir et la Chloroquine inhibent efficacement le nouveau coronavirus (2019-nCov) in Vitro

[Manli Wang](#)¹, [Ruiyuan Cao](#)², [Leike Zhang](#)¹, [Xinglou Yang](#)¹, [Jia Liu](#)¹, [Mingyue Xu](#)¹, [Zhengli Shi](#)¹, [Zhihong Hu](#)³, [Wu Zhong](#)⁴, [Gengfu Xiao](#)⁵

Wuhan-Beijing. Mars 2020

Essai d'agent antiviraux pour combattre la nouvelle épidémie COVID-19.

cinq antiviraux : Ribarivine, penciclovir, nitazoxanide, nafamostat, chloroquine

+ deux antiviraux à large spectre bien connus : le Remdésivir (GS-5734) et le favipiravir (T-705) sur le 2019-n-Cov (=SRAS-Cov-2) in vitro.

Le Remdesivir et la Chloroquine bloquent l'infection virale à des concentrations micromolaires très faibles en comparaison des autres molécules.

- Le Remdesivir a été reconnu récemment comme un antiviral prometteur contre de nombreux virus à ARN que ce soit in vitro chez la souris ou chez le singe. Il est actuellement en essai clinique contre le virus Ebola.

Le Remdesivir est un analogue de l'adénosine qui s'incorpore dans la chaîne de l'ARN viral naissant bloquant prématurément la réplication.

Nos données préliminaires démontrent que le remdesivir inhibe efficacement l'infection de cellules humaines sensible au SRAS-Cov-2

-La chloroquine est connue pour bloquer l'infection virale en augmentant le pH endosomal nécessaire à la fusion du virus et de la cellule et en interférant sur la glycolysation des récepteurs cellulaires au SRAS-Cov.

Notre étude démontre que la chloroquine fonctionne aux deux stades d'infection cellulaire sur des cellules Vero E6 à l'entrée et juste après l'entrée.

En plus de cette activité antivirale, la chloroquine possède une activité de médiation immunitaire ce qui décuplerait ses effets in vivo.

La chloroquine après administration orale est largement distribué dans tout l'organisme dont les poumons.

90 % de la concentration effective maximale est atteinte à 6,90 µM. Ceci se traduit cliniquement par une administration de 500 mg intra-orale (démontré dans le plasma de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde).

La chloroquine est bon marché, utilisée avec sûreté depuis plus de 70 ans, elle pourrait être cliniquement utilisé contre le SARS-Cov-2.

Données nanotechnologiques dans l'efficacité de la chloroquine contre le COVID-19.

[Tony Y Hu](#)¹, [Matthew Frieman](#)², [Joy Wolfram](#)^{3,4,5,6}

Nouvelle Orléans, Baltimore, Jacksonville, Houston. USA. 23Mars 2020

La chloroquine a été utilisée dans le domaine de la nanomédecine avec l'absorption de nanoparticules dans les cellules. L'objectif est de montrer les interactions de la chloroquine avec des nanoparticules synthétiques pour éventuellement révéler les mécanismes antérieurs à

la réplication virale. Les études nanotechnologiques pourraient ainsi donner des indices sur les altérations d'absorption cellulaire du virus SARS-Cov-2.

Il ressort que la chloroquine inhibe l'endocytose des nanoparticules.

Dans le cas où les données cliniques confirment l'activité de la chloroquine sur les patients atteints de COVID-19, les études suivantes devront permettre de comprendre le protocole le plus efficace en terme de prophylaxie et de thérapeutique en prenant en compte par exemple la population de patients, le stade de la maladie, et le dosage.

De plus, des études comparatives sont nécessaires entre la chloroquine et l'hydroxychloroquine, cette dernière étant considérée plus sûre et ayant démontrée la même efficacité in vitro sur le SARS-Cov-2.

Des précautions sont à prendre avant d'avancer des conclusions hâtives sur les données préclinique et cliniques. La chloroquine avait par exemple montré une efficacité in vitro sur le virus Ebola mais les études animales ont contredit les résultats. Par exemple encore, le virus du Chikungunya était atteint in vitro par la chloroquine, mais a exacerbé l'infection chez l'animal tout en augmentant les douleurs articulaires dans les études cliniques.

Cependant, il existe de vraies raisons d'être optimiste sur les effets prophylactiques ou thérapeutiques de l'hydroxychloroquine sur le COVID-19. Comprendre les mécanismes serait un plus pour optimiser les stratégies thérapeutiques et préventives.

Ce qu'il faut retenir :

L'épidémie de COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) est due à l'infection virale par un coronavirus (le SRAS-Cov-2) pouvant engendrer un syndrome respiratoire aigu sévère.

Il s'agit d'un β coronavirus affectant les mammifères qui aurait pu être transmis à partir de la chauve-souris via un hôte intermédiaire.

Le SARS-Cov-2 est un virus à ARN monobrin qui par l'intermédiaire de la synthèse d'une glycoprotéine de spicule (S glycoprotein) va se lier aux récepteurs cellulaires de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

Deux molécules antivirales démontrent leur efficacité in vitro :

-le remdesivir, actuellement en cours d'essai clinique contre le virus Ebola, est efficace contre de nombreux virus à ARN en bloquant prématurément la réplication virale. Il vient se substituer au nucléotide analogue, l'adénine, coupant ainsi la réplication du virus.

-La chloroquine agit à plusieurs niveaux :

*sur la liaison cellulaire du virus en bloquant la glycolysation des récepteurs cellulaires (récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

*sur le pH endosomal, c'est une molécule alcalinisante qui va bloquer la réplication du virus

*sur la réaction immunitaire en bloquant la production de TNF- α et IL-6, elle contribue ainsi à réduire la réaction inflammatoire.

Ce double niveau d'action (sur l'adhésion et la réplication virale) associé à la médiation immunitaire permettant de réduire une réaction inflammatoire (orage « cytokinique ») à l'origine des complications respiratoires aiguës en ferait une molécule de choix. S'ajoute à cela un coût réduit et une sécurité d'emploi lié à une utilisation de plus de 70 ans.

Reste à voir les études in vivo sur idéalement modèle animal et modèle humain.

PARTIE 2 :
Essais cliniques In Vivo de la Chloroquine et de
l'Hydroxychloroquine sur le COVID-19

Examen sur des cultures cellulaires de molécules inhibitrices de la réplication du MERS par la FDA

[Adriaan H de Wilde](#)¹, [Dirk Jochmans](#)², [Clara C Posthuma](#)¹, [Jessika C Zevenhoven-Dobbe](#)¹, [Stefan van Nieuwkoop](#)³, [Theo M Bestebroer](#)³, [Bernadette G van den Hoogen](#)³, [Johan Neyts](#)⁴, [Eric J Snijder](#)

Pays-bas/Belgique. Aout 2014

Nous avons recensé une bibliothèque de 348 substances approuvées par la FDA pour leur activité antivirale in vitro contre le MERS. Si de tels composés se révèlent suffisamment puissants à faibles doses, leur efficacité pourrait être évaluée sans attendre chez des patients. Nous avons identifié 4 composés (la Chloroquine, le chlorpromazine, le loperamide et le lopinavir) inhibant la réplication du MERS à des doses micro-molaires faibles ((EC50) de 3 à 8 µM). Ces molécules inhibent en plus la réplication des SARS virus et du coronavirus humain 229E. Bien que leur activité reste à évaluer dans les modèles animaux, nos données offrent un point de départ pour traiter les patients infectés par des coronavirus zoonotiques tels que le MERS.

Consensus d'experts sur le traitement par le phosphate de chloroquine sur le nouveau coronavirus.

[multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia](#)

12Mars 2020

Le département de sciences et technologies de la province de Guangdong et la commission pour la santé de la province du Guangdong ont établi une collaboration multicentrique pour établir un consensus d'experts.

La recommandation consiste en la prise deux fois par jour de 500 mg de phosphate de chloroquine pendant 10 jours pour les patients diagnostiqués légers, modérés, ou sévères atteints d'une pneumonie au Coronavirus et sans contre-indication à la chloroquine.

Découverte : le phosphate de chloroquine a démontré son efficacité dans le traitement du Covid-19 à l'origine d'une pneumonie sur différentes études.

[Jianjun Gao](#)¹, [Zhenxue Tian](#)², [Xu Yang](#)

Qingdao, Chine. 16 Mars 2020.

Le phosphate de chloroquine, un vieux médicament utilisé contre le paludisme, montre une efficacité apparente et une utilisation d'une sûreté acceptable contre le COVID-19 associé à une pneumonie lors de tests multicentriques conduits en Chine.

Un nombre conséquent d'essais ont été conduits rapidement en Chine (<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>: ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029559, and ChiCTR2000029542 ...) afin de tester l'efficacité et l'innocuité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans le traitement de pneumonies associée au COVID-19 dans plus de 10 hopitaux (Wuhan, Jingzhou, Guangzhou, Beijing, Shanghai, Chongqing et Ningbo). Ce sont plus de 100 patients qui ont démontré que le phosphate de chloroquine était supérieur au groupe contrôle en stoppant l'exacerbation de la pneumonie, en améliorant la situation radiologique des poumons, en coupant les signes d'infection virale et en raccourcissant la durée des symptômes. Aucun effet indésirable sévère n'a été relevé avec le phosphate de chloroquine.

Le médicament est désormais recommandé dans le guide de bonnes pratiques pour la prévention, le diagnostic et le traitement de pneumonies causées par le COVID-19 par la commission nationale pour la santé de la république populaire de Chine.

COVID-19 : recommandations d'études sur les effets de l'hydroxychloroquine sur la prévention et la propagation de l'infection.

[Dan Zhou](#)^{1,2}, [Sheng-Ming Dai](#)³, [Qiang Tong](#)

Shanghai. 20 Mars 2020

Une nouvelle infection au coronavirus (COVID-19), causée par l'infection au SRAS-Cov-2 s'est développée dans 31 provinces chinoises et plus de 40 pays autour du monde. La transition entre les premiers symptômes et le syndrome de détresse respiratoire est en relation directe avec le relargage incontrôlée de cytokines. Il y a un besoin urgent de trouver un traitement sûr et efficace. La chloroquine a présenté un effet inhibiteur prometteur. Cependant son utilisation entraîne potentiellement de nombreux effets indésirables. Nous proposons l'utilisation de l'hydroxychloroquine, ayant des effets très similaire à la chloroquine, comme approche thérapeutique. L'hydroxychloroquine permet d'atténuer la sévère progression du COVID-19 en inhibant l'orage de cytokines par suppression de l'activation des cellules T. Son utilisation est plus sûre, elle est très bon marché. Nous devons effectuer d'urgence des études cliniques pour encadrer les effets préventifs de l'hydroxychloroquine sur l'infection et sa progression.

Essai de la chloroquine dans le traitement du Covid-19 et progrès de la recherche en toxicologie légale.

[Y J Duan](#)¹, [Q Liu](#)¹, [S Q Zhao](#)¹, [F Huang](#)¹, [L Ren](#)¹, [L Liu](#)¹, [Y W Zhou](#)¹

Wuhan, 25 Mars 2020

Le phosphate de chloroquine, médicament antipaludique utilisé de longue date, confirme ses effets sur le virus SRAS-Cov-2 et a été inclus dans des directives diagnostiques et thérapeutiques.

Cependant, les effets indésirables de la chloroquine nécessitent de la prudence. Les dosages recommandés dépassent l'utilisation classique contre le paludisme. Cette étude a pour objectif de contribuer à l'établissement de bonnes pratiques.

Traitement du COVID-19 avec une association Hydroxychloroquine et Azythromycine : résultat d'un essai clinique non randomisé.

[Philippe Gautret](#)¹, [Jean-Christophe Lagier](#)², [Philippe Parola](#)¹, [Van Thuan Hoang](#)³, [Line Meddeb](#)⁴, [Morgane Mailhe](#)⁴, [Barbara Doudier](#)⁴, [Johan Courjon](#)⁵, [Valérie Giordanengo](#)⁶, [Vera Esteves Vieira](#)⁴, [Hervé Tissot Dupont](#)², [Stéphane Honoré](#)⁷, [Philippe Colson](#)², [Eric Chabrière](#)², [Bernard La Scola](#)², [Jean-Marc Rolain](#)², [Philippe Brouqui](#)², [Didier Raoult](#)

Marseille. 20 Mars 2020

Méthodes et patients.

De début mars jusqu'au 16 mars, des patients confirmés atteints du COVID-19 ont été inclus dans un protocole de prescription de 600 mg d'hydroxychloroquine par jour. La charge virale dans les mucosités nasales a été mesurée tous les jours. En fonction de leur état clinique, l'azithromycine a été adjointe au traitement. Des patients non traités pris en charge dans d'autres centres et d'autres ayant refusé le traitement ont servi de groupe contrôle. La présence ou l'absence du virus à J+6 constituait la fin de l'étude.

Résultats.

6 patients étaient asymptomatiques, 22 avait des symptômes des voies aériennes respiratoires supérieures, huit avait des symptômes des voies aériennes profondes. 24 ont été traités et ont montré une réduction significative de la charge virale à J+6 comparé au groupe contrôle et ont montré une diminution de la durée moyenne des symptômes que les patients non traités dans la littérature. L'azithromycine jointe à l'hydroxychloroquine est apparue plus efficace dans l'élimination du virus.

Efficacité de l'hydroxychloroquine sur des patients atteints de COVID-19 : résultats d'un test clinique randomisé. (étude en cours de pré-publication)

[Zhaowei Chen](#), [View ORCID ProfileJijia Hu](#), [Zongwei Zhang](#), [Shan Shan Jiang](#), [Shoumeng Han](#), [Dandan Yan](#), [Ruhong Zhuang](#), [Ben Hu](#), [View ORCID ProfileZhan Zhang](#)

Wuhan. Chine. 22 Mars 2020.

Cette étude randomisée de l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19 s'est déroulée entre le 04 et le 09 Février 2020 et porte sur un total de 142 patients. 19 patients positifs ont été admis à l'Hôpital Universitaire de Renmin à Wuhan. 62 patients entraient dans les critères d'inclusion et ont été inclus en double aveugle dans ce test clinique, 31 de chaque côté.

Critères d'inclusion :

1. Age \geq 18 ans
2. Diagnostique positif au COVID-19 par détection du SARS-Cov-2 par test RT-PCR.
3. Diagnostique de pneumonie par Scanner thoracique.
4. Syndrome respiratoire faible, défini par un ratio de SaO₂/SPO₂ > 93% ou ratio PaO₂/FIO₂ > 300mmHg dans les conditions hospitalières.
(l'hypoxie est définie à une SpO₂ de 85-94% ; l'hypoxie sévère à moins de 85%)

(Le ratio de la pression artérielle en oxygène sur la fraction d'oxygène dans l'air sec inspiré est utilisé pour classer la sévérité des syndromes respiratoires aigus sévères (SRAS). 200-300mmHg=SRAS faible. 100-200mmHg=SRAS modéré. <100mmHg= SRAS sévère)

5. Acceptation d'être affecté dans l'un des deux groupes. Pas de participation à d'autres tests simultanés.

Critères d'exclusion :

1. Altération respiratoire sévère ou critique (pire que mentionnée dans les critères d'inclusion ci-dessus)
2. Rétinopathies ou autres atteintes de la rétine.
3. Bloc de conduction ou autres arythmies
4. Affections hépatiques sévères (définies par le score de Child Pugh \geq C ou AST \geq deux fois la limite)
5. Femme enceinte ou allaitement
6. Insuffisance rénale sévère (eGFR \leq 30ml/min/1,73m²) ou dialyse
7. Possibilité de transfert à partir d'un autre hôpital dans un délai inférieur à 72h
8. Absence de traitement contre le COVID19 dans les 30 jours précédents

Tous les patients ont reçu le même niveau de soins : oxygénothérapie, agents antiviraux, agents antibactériens, et immunoglobuline avec ou sans corticoïdes.

Les patients du groupe Hydroxychloroquine ont reçu une dose de 400mg/jour (administrée en deux fois 200mg) du jour 1 au jour 5 de l'étude. L'évaluation principale a lieu à 5 jours ou après réaction sévère à l'hydroxychloroquine. La mesure d'évaluation finale est le temps de retour à la normale (température normale, arrêt de la toux sur plus de 72h). Un scanner thoracique est pratiqué à J0 et J6 pour les deux groupes. La température est relevée trois fois par jour chez les patients ayant les symptômes d'une toux de J0 à J6.

Enfin l'âge moyen et la répartition des sexes étaient comparables dans les deux groupes.

Résultats

2 patients ont manifesté des effets secondaires mineurs après le traitement à l'hydroxychloroquine.

Plus important : tandis que 4 patients ont évolué vers une forme sévère dans le groupe contrôle, aucun n'a eu d'évolution négative dans le groupe traité.

Le Temps de retour à la normale diminue significativement dans le groupe traité, la fièvre est également écourtée d'un jour (3,2 jours contre 2,2, $p=0,0008$). L'arrêt de la toux se réduit dans les mêmes proportions (3,1 jours contre 2,0 jours, $p=0,0016$).

D'une manière générale, le traitement par hydroxychloroquine a un effet modeste sur la rémission de signes (on gagne simplement 1 jour) mais pourrait être une arme puissante pour enrayer la progression d'un stade d'atteinte faible à un stade d'atteinte sévère.

Limites de l'étude

Les critères d'inclusion limitent l'étude aux patients atteints de syndrome respiratoire aigu faible en excluant tous les patients traités autrement qu'avec le standard de niveau de soin.

Il aurait été également souhaitable de mentionner les valeurs des tests de laboratoire positifs RT-PCR pour la détection du SARS-Cov-2 afin de pouvoir comparer l'évolution avec un référentiel.

Conclusions

Malgré ces limites, le déroulement de l'étude fait preuve de rigueur scientifique avec le test en double aveugle et le suivi quotidien des paramètres. Suite à l'approbation du traitement du COVID-19 par l'hydroxychloroquine par la FDA au Etats-unis, cette étude vient renforcer la

notion d'efficacité de l'hydroxychloroquine utilisée tôt chez les patients présentant une symptomatologie faible, à la fois pour réduire le temps des symptômes et à la fois pour contribuer à réduire les complications.

Cependant, l'usage le plus courant de l'hydroxychloroquine se fait sur des patients à la symptomatologie plus sévère ou malheureusement par compassion chez des patients condamnés. Les données sur ces patients ne sont malheureusement pas présentes dans cette étude. Plusieurs essais cliniques pour parfaire l'usage de l'hydroxychloroquine doivent être désormais menés ; leur résultats seront déterminants pour valider ces premiers constats.

Rôle de la Chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans le traitement de l'infection COVID-19 : revue systématique de littérature.

Krishan Mohan Kapoor, Aanandita Kapoor

Mohali, Bengaluru. Inde. 24 Mars 2020

La pandémie actuelle de coronavirus revêt un caractère d'urgence internationale. Désormais, plusieurs traitements pharmacologiques sont référencés mais il y a un besoin de réviser les traitements disponibles.

L'objectif de cette étude est de collecter des informations sur l'usage des désormais approuvées Chloroquine et Hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19

Cette revue systématique permet de faire ressortir les données désormais acquises sur l'observation des effets de la chloroquine sur l'infection.

Méthode : utilisation des critères de revue systématique des méta-analyses (PRISMA)

Résultats : 19 publications ont été incluses (5 articles publiés, 3 correspondances, un commentaire, 5 articles pré-acceptés, un résumé en attente de publication de l'article, et 4 manuscrits prêts pour impression). Toutes traitent de l'efficacité de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine sur l'infection au SRAS-Cov-2.

Conclusion : Il existe une évidence théorique, expérimentale, préclinique et clinique de l'efficacité de la chloroquine chez les patients touchés par le COVID-19. Il existe une même évidence sur la sécurité clinique de l'utilisation de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine en comparaison de son usage classique au long terme. Les données ultérieures éclaireront un peu plus le rôle de ces deux molécules sur le traitement du COVID-19.

Ce qu'il faut retenir :

De nombreux essais cliniques sur le traitement du COVID-19 par phosphate de Chloroquine ou Hydroxychloroquine ont été menés dans l'urgence d'une situation sanitaire mondiale inconnue jusqu'alors.

Ainsi que le laissaient entrevoir les résultats in vitro, les premiers résultats cliniques semblent prometteurs. Il semble se dégager un consensus sur les premières études menées avec :

- l'usage préférentiel de l'hydroxychloroquine, engendrant moins d'effets indésirables que la chloroquine,
- la mise en place du traitement dès les premiers signes d'affection respiratoire dans le sens où l'hydroxychloroquine permet de réduire légèrement la durée de la symptomatologie mais surtout semble éviter l'évolution vers une symptomatologie sévère (le fameux orage de cytokine).

Des études et une synergie scientifique internationale sur des cohortes de patients plus importantes en nombre, sur des stades plus avancés seront nécessaires afin de parfaire les indications et l'usage de l'hydroxychloroquine associée ou non à d'autres molécules.

La situation d'urgence sanitaire impose une généralisation de la proposition thérapeutique aux patients présentant les premiers signes d'affection respiratoire.

PARTIE 3
POSOLOGIE ET EFFETS INDESIRABLES

Activité antivirale in vitro et optimisation des dosages d'hydroxychloroquine dans le traitement de syndrome respiratoire aigu sévère dû au SARS-Cov-2

[Xueting Yao](#)¹, [Fei Ye](#)², [Miao Zhang](#)¹, [Cheng Cui](#)¹, [Baoying Huang](#)², [Peihua Niu](#)², [Xu Liu](#)¹, [Li Zhao](#)², [Erдан Dong](#)³, [Chunli Song](#)⁴, [Siyan Zhan](#)⁵, [Roujian Lu](#)², [Haiyan Li](#)^{1,3}, [Wenjie Tan](#)², [Dongyang Liu](#)

Beijing. Chine. 9 Mars 2020

L'hydroxychloroquine possède des effets comparables à la Chloroquine mais présente une bien meilleure tolérance qui la place comme un traitement de choix contre le paludisme et les affections auto-immunes. L'idée est que les effets modulateurs de l'hydroxychloroquine sur l'immunité pourraient être utiles afin de contrôler l'orage « cytokinique » qui se déclare en dernière phase des patients infectés au SARS-Cov-2.

Méthode : l'activité pharmacologique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine a été testée en utilisant des cellules Vero E6 infectées au SARS-Cov-2. Un modèle mathématique pharmacocinétique (PBPK) a été mis en place pour chaque molécule. En utilisant ce modèle mathématique, 5 concentrations d'hydroxychloroquine ont été testées afin de déterminer le dosage minimal le plus efficace dans le seuil de tolérance.

Résultats : L'hydroxychloroquine s'est montrée plus puissante que la chloroquine (EC50= 072µM contre 5,47µM) in vitro. Sur la base des modèles mathématiques PBPK, une dose de charge de 400mg deux fois par jour le premier jour, suivie d'une dose de maintien à 200mg deux fois par jour d'hydroxychloroquine per os sont recommandées. Cette posologie équivaut à 500mg deux fois par jour de chloroquine pendant cinq jours (soit trois fois plus).

Complications cardiaques attribuées à la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine : revue systématique de littérature.

[Clotilde Chatre](#)¹, [François Roubille](#)^{2,3}, [Hélène Vernhet](#)⁴, [Christian Jorgensen](#)^{1,5}, [Yves-Marie Pers](#)⁶

Montpellier. Octobre 2018

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont très largement utilisées pour le traitement au long cours d'affections touchant les tissus conjonctifs et sont classiquement considérées comme des molécules sûres. Cependant les deux peuvent être à l'origine de troubles cardiaques rares mais sévères voire létaux.

N'ont été recensées que les études antérieures au 31 Juillet 2017 à partir d'une recherche effectuée sur les bases de données Pubmed, Embase et Cochrane.

66 articles ont été ainsi identifiés, rapportant des cas individuels ou des études sur des cohortes très faibles. L'ensemble représente un total de 127 patients (dont 65,4% de femmes). 58,3% étaient traités par la chloroquine, 39,4% par l'hydroxychloroquine ou par les deux successivement.

La plupart des cas ont été traités sur du long terme (en moyenne 7 ans avec un minimum de 3 jour et un maximum de 35 ans) avec de fortes doses en cumulé (une moyenne de 1235g pour l'hydroxychloroquine et de 803g pour la chloroquine).

Les troubles du rythme sont les cas les plus rapportés avec 85% de patients atteints. D'autres problèmes cardiaques non spécifiques sont également rapportés : hypertrophie ventriculaire (22%), hypokinésie (9,4%), insuffisance cardiaque (26,8%), hypertension artérielle pulmonaire (3,9%) et insuffisance valvulaire (7,1%).

Sur les 78 patients pour lesquels le traitement a été stoppé, 44,9% ont retrouvé une fonction cardiaque normale, 12,9% ont présenté des séquelles irréversibles et 30,8% sont décédés.

Cependant, l'objectif de notre étude a des limites : le risque de complications cardiaques liées à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine n'est pas quantifiable par le manque d'études randomisées.

Les cliniciens doivent donc être conscients que ces deux molécules peuvent entraîner des complications cardiaques allant d'un simple trouble du rythme sans répercussion jusqu'à des affections irréversibles. Il faut donc stopper tout traitement si de tels troubles se manifestent.

L'hydroxychloroquine dans le traitement du Lupus Erythémateux.

[C Ponticelli](#)¹, [G Moroni](#)²

Milan. Italie. Mars 2017

L'hydroxychloroquine est un médicament alcalinisant s'accumulant dans les lysosomes où il va inhiber d'importantes fonctions par augmentation du pH. Cependant des précautions sont nécessaires pour prévenir les rétinopathies, complication rare mais sévère de l'utilisation prolongée d'hydroxychloroquine.

Hydroxychloroquine : recherche d'un équilibre des doses thérapeutiques en prévention des risques de rétinopathie : mise à jour.

[Nada Abdulaziz](#)¹, [Anjali R Shah](#)², [William J McCune](#)

Michigan, USA. Mai 2018.

L'objectif de l'étude est de résumer la littérature actuelle sur l'administration en sécurité d'hydroxychloroquine dans les affections rhumatologiques en prenant en compte les guides de bonne pratique revus par l'Académie Américaine d'Ophthalmologie pour prévenir et détecter les risques de rétinopathies

Le risque de rétinopathie est atteint avec une dose quotidienne de 5 mg/Kg plutôt qu'avec une dose de 6,5mg/Kg du poids corporel maigre. Il faut considérer les patients à risque comme les insuffisants rénaux chez lesquels la dose devra être encore réduite. Le risque de rétinopathie augmente fortement après cinq ans dès que ces doses sont atteintes d'où la nécessité de prévoir les dosages sur du long terme.

Ce qu'il faut retenir :

Les risques d'effets indésirables concernent classiquement une médication au long cours entraînant des doses cumulées à l'origine essentiellement d'affections cardiaques et oculaires. Cependant, la prescription de chloroquine ou hydroxychloroquine doit être réalisée avec la connaissance de tels risques et n'est pas recommandée chez les patients présentant un terrain à risque.