

*Mini review***Efficacité de l'hydroxychloroquine avec ou sans Azithromycine au cours de l'infection à SARS-Cov 2 :
Où en sommes-nous ?**

Efficacy of Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in SARS-Cov 2 infection: Where are we now?

PN Ayonga, BS Wembulua*, AB Bardiguyo, F Wone, L Diallo, CG Ngo Ngai, AD Diallo, J Ipangba, MB Mufalume, NM Faye, O. Tshabola, RR Olouwakemi, NA Lakhe, K Diallo Mbaye, VMP Cisse Diallo, D Ka, L Fortes Déguénonvo, M Seydi

Résumé

La question autour de l'efficacité clinique de l'Hydroxychloroquine (HCQ) avec ou sans Azithromycine (AZ) dans le traitement de la Covid-19 reste un sujet de controverse. Des séries d'études cliniques menées à cet effet ont aboutis à des résultats divers dont certains sont remis en question au vu des erreurs méthodologiques flagrantes. Il n'y a actuellement aucune donnée scientifique qui affirme formellement l'efficacité clinique de l'HCQ avec ou sans AZ. Toutefois, l'utilisation précoce chez des patients atteints des formes simples à modérées semble donner des bons résultats. Les mesures préventives associant l'isolement des cas positifs et le respect des mesures barrières restent de mise. Par ailleurs, le suivi au long cours des cas graves devra être systématique pour prévenir et ou traiter les séquelles pulmonaires.

Mots-clés : Covid-19, Hydroxychloroquine, Azithromycine, revue de la littérature.

Abstract

The clinical efficacy of Hydroxychloroquine (HCQ) with or without Azithromycin (AZ) in the treatment of Covid-19 remains a subject of controversy. Series

of clinical studies conducted for this purpose have produced various results, some of which are called into question in view of flagrant methodological errors. Currently no scientific data formally supports the clinical efficacy of HCQ with or without AZ. However, early use in patients with simple to moderate forms appears to give good results. Preventive measures combining the isolation of positive cases and compliance with barrier measures remain necessary. In addition, long-term follow-up of serious cases should be systematic to prevent and / or treat pulmonary sequelae.

Keywords: Covid-19, Hydroxychloroquine, Azithromycin, review of the literature.

Introduction

Depuis l'émergence du SARS-Cov-2, virus responsable de la Covid-19 isolé en Chine le 07 janvier 2020, le monde traverse désespérément une crise globale [1,2]. Avec plus de 100 millions de cas dont 2,3 millions de décès, la covid-19 constitue une urgence de santé publique de portée internationale, la première pandémie de grande envergure du XXIe

siècle [2,3]. Bien que bénigne dans 80-85% des cas, des tableaux de détresse respiratoire sévère et mortel ont été décrits principalement chez les personnes âgées et ceux présentant des comorbidités [3,4]. Paradoxalement, pour une maladie aussi grave, aucun traitement antiviral n'a, à ce jour, été validé.

La question au tour de l'efficacité de la chloroquine, molécule largement utilisée, a fait l'objet d'une série des publications aux conclusions controversées [5-8,9,10]. A cela s'ajoute la pertinence de son association à l'Azithromycine dont les vertus antivirales sont de plus en plus évidentes [11-14]. Cette revue de la littérature résume l'état actuel des connaissances scientifiques sur l'utilisation de ces molécules dans la prise en charge de la Covid-19.

Plausibilité biologique et données précliniques

La chloroquine (CQ) est un antipaludéen dont l'utilisation est actuellement restreinte à la chimioprophylaxie vu sa toxicité et surtout l'émergence des souches plasmodiales résistante [15,16]. Elle a connu un regain d'intérêt depuis l'avènement de la Covid 19. Des études antérieures démontraient déjà sa capacité à réduire la réplication de diverses souches de coronavirus [17]. En février 2020, Wang M et al ont confirmé son efficacité in vitro sur le SARS-Cov 2 [18]. L'hydroxychloroquine (HCQ), un de ses dérivés, s'est avérée aussi efficace avec une toxicité relativement faible [16]. Une étude chinoise a même conclu à sa supériorité sur la CQ [9]. Elle est actuellement au centre du traitement de la Covid-19 dans plusieurs pays, en association avec l'Azithromycine (AZ) [19]. Plus de 36 millions de comprimés ont été distribués en France, en 2019 [20]. D'après the American College of cardiology, elle constitue un des médicaments les plus largement utilisés de l'histoire [21].

Les propriétés thérapeutiques de la CQ et ses dérivés seraient principalement liées au blocage du processus d'autophagie des cellules infectés en favorisant l'alcalisation des compartiments membranaires intracellulaires du système endosomal-lysosomal [22]. Dans leur étude sur les souris, Stuart Weston et al.

[11] ont noté que l'HCQ bloquait l'entrée du SRAS-Cov 2 par inhibition du récepteur ACE2 ainsi que la réplication grâce à la suppression de la production de RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) et la nucleoprotéine ARNm virale. Les résultats d'un essai in vitro récent ont révélé un effet synergique de l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine sur la réduction de la réplication du virus SRAS-Cov 2 [23]. Dans une étude utilisant une combinaison d'approches de modélisation structurale et moléculaire, Fantini D. et al [24], avaient révélé un nouveau mécanisme d'action de la CQ et de l'HCQ contre l'infection par le SARS-COV 2. Cette étude avait montré qu'en présence de la CQ (ou de son dérivé plus actif l'HCQ), la protéine virale S n'est plus capable de se lier aux gangliosides.

Données cliniques sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine

Du tollé médiatique aux ingérences politiques, la question autour de l'efficacité clinique de l'HCQ avec ou sans AZ dans le traitement de la Covid-19 reste un sujet de controverse. Des séries d'études cliniques menées à cet effet ont aboutis à des résultats divers, dont certains sont remis en question au vu des erreurs méthodologiques flagrantes.

• Efficacité clinique et Clearance virale

Plusieurs études se sont intéressées à l'efficacité de l'HCQ/ la CQ à la fois sur la charge virale, l'évolution clinique et paraclinique. Dans son étude portant sur l'efficacité de l'HCQ (400 mg/jour pendant 05 jours) chez 62 patients atteints de Covid-19 à Wuhan en Chine, Chen Z. et al [25], avaient noté dans le groupe HCQ, une rémission plus rapide de la fièvre et de la toux [2,2 (0.4) jours]. Dans la série de Min Seo K. et al. [26] menée en Corée du Sud, portant sur 270 patients atteints de Covid-19, dont 97 avec forme modérée, le temps de clairance virale était significativement raccourci dans le groupe HCQ plus antibiotique (Azithromycine ou Céfixime) par rapport aux groupe Lopinavir/Ritonavir (200 mg/50 mg) plus antibiotique (HR, 0.49 ; IC 95%, 0.28 à 0.87) et témoin (HR, 0.44 ; IC 95%, 0.25 à 0.78). La durée de séjour à l'hôpital

était également plus courte dans le groupe HCQ plus antibiotique (AB) par rapport aux groupes LPV/R + AB (HR, 0.53 ; IC 95%, 0.30 à 0.93) et témoin (HR, 0.49 ; IC 95%, 0.28 à 0.87). Ces résultats, corroborés par l'étude de Gautret P. et al. [27], sont en faveur de l'effet synergique in vivo de l'association HCQ + AZ. La régression des symptômes dans le bras HCQ de la série de Tang W. et al [28], était accompagnée d'une baisse significative de la protéine C-réactive (6,986 mg/l vs 2,723mg/l au 28ème jour). Toutefois, aucune différence significative sur le taux de conversion négatif global sur 28 jours n'a été observé entre le groupe HCQ [85.4% (IC à 95%, 73.8 à 93.8%)] et le groupe témoin [81.3% (IC à 95%, 71.2% à 89.6%)]. Il a été noté plus d'effets indésirables dans le groupe HCQ (30%) par rapport au groupe témoin (8.8%) dont deux graves (2.8%). Les fortes doses d'HCQ utilisés dans cette étude (1200 mg/jour pendant 03 jours, suivie de 800 mg/jour pour une durée totale de 02 à 03 semaines selon que la forme est légère, modérée ou sévère) pourrait expliquer ces résultats.

Par ailleurs, Chen J. et al. [29], dans leur essai clinique randomisé mené sur 30 patients atteints de Covid-19 modérée, aucune différence significative n'a été observée entre 13 patients (86.7%) traités par HCQ (400 mg/jour pendant 05 jours) comparés à 14 patients (93.3%) du groupe témoin ($p > 0.005$) concernant les symptômes, le portage pharyngé de l'ARN viral au jour 7 et la durée moyenne d'hospitalisation. Cependant, outre la faible puissance de l'étude, l'ambiguïté au tour du profil clinique des patients inclus rendent discutables ces résultats.

- Efficacité sur les formes graves et impact sur la mortalité

Une étude retrospective française portant sur 3737 patients diagnostiqués précocement et dont 3054 (81.7%) étaient traités par HCQ + AZ pendant au moins 03 jours [30], avait montré dans le bras HCQ, une clearance virale rapide avec raccourcissement de la durée d'hospitalisation < 10 jours (Odds ratio IC 95%, 0.37 ; 0.26 à 0.51), un moindre risque de transfert en unité des soins intensifs ainsi qu'une létalité plus faible (HR= 0.19 ; 0.12 à 0.29).

Dans leur analyse rétrospective portant sur 1061 patients, Million M et al. [31] avaient noté dans le bras HCQ + AZ un taux de guérison de 91.7% dès le 10ème jour avec clearance virale chez 99.9% des patients et une létalité 0.75%. Par ailleurs, 4.3% des patients avaient évolué vers une forme grave que les auteurs ont rattaché leur âge avancé (OR= 1.11), la gravité du tableau à l'admission (OR= 10.05) et une faible concentration sérique d'HCQ. Chez 811 patients traités par HCQ (600 mg x 2/jour le jour 1, suivi de 400 mg/jour pendant une médiane de 05 jours), aucune association n'a été notée entre l'utilisation d'HCQ et le risque d'intubation ou le décès (RR= 1.04 ; IC 95%, 0.82 à 1.32) [32]. L'HCQ avec ou sans AZ ne réduisait pas le besoin de ventilation mécanique dans l'étude de Magagnoli J. et al. [33]. Néanmoins, le risque de décès quelle qu'en soit la cause, était significativement plus élevé dans le groupe HCQ (RR ajusté : 2.61 ; IC 95%, 1.10 à 6.17 ; $p = 0.03$) comparé au bras HCQ + AZ (RR ajusté ratio : 1.14 ; IC 95%, 0.56 à 2.32 ; $p = 0.72$). Les auteurs considèrent donc la possibilité d'un effet bénéfique de l'association HCQ + AZ surtout aux stades précoces de la maladie. Par ailleurs, Rosenberg et al. [34], n'avaient trouvé aucune différence significative sur la mortalité entre 735 patients (51.1%) ayant reçu HCQ + AZ (HR=1.35 ; IC 95%, 0.76 à 2.40) ; 271 patients (18.8%) HCQ seule (HR= 1.08 ; IC 95%, 0.63 à 1.85) et 211 patients (14.7%) AZ seule (HR= 0.56 ; IC 95%, 0.26 à 1.21). Ces résultats restent toutefois discutables vu que 50% des patients du bras HCQ + AZ avaient un âge médian de 63,4 ans, 25% avaient des comorbidités (ex : 30% avec obésité etc.) et plus des cas d'insuffisance respiratoire (14,4% vs 6,6%) et des lésions à l'imagerie thoracique (88,5% vs 55.2%) comparé au groupe témoin.

Problématique des effets indésirables de l'HCQ.

Après la preuve de leur effet sur le SARS-Cov 2, la problématique de la tolérance de la CQ et ses dérivés a fait un tollé médiatique. Une analyse de registre multinationale de l'utilisation de l'HCQ ou de la CQ avec ou sans macrolide pour le traitement

de COVID-19 avait reçu une primeur de la revue Lancet [35]. Les auteurs avaient évalué la mortalité à l'hôpital et la survenue d'arythmies ventriculaires de novo chez 96 032 patients de 671 hôpitaux sur les six continents. La létalité hospitalière était de 11.1%. L'utilisation de l'HCQ, HCQ + macrolide, et CQ + macrolide était indépendamment associée à un risque accru de mortalité et d'arythmies ventriculaires de novo pendant l'hospitalisation. Cependant, cette étude a fait l'objet de plusieurs biais clairs et rappelle l'un de la cueillette des cerises. Ainsi, après plusieurs analyses critiques, le document a été retiré par ses auteurs. La publication de cette étude avait incité l'OMS à suspendre tous les essais cliniques sur l'HCQ. Mais l'OMS a repris cet essai une fois les inquiétudes sont apparues.

Dans l'étude de Nicolas J. M. et al. [36] évaluant le changement de l'intervalle QT après avoir reçu de l'HCQ avec ou sans AZ chez 90 patients atteints de Covid-19 ; l'utilisation de cette combinaison était associée à un allongement fréquent du QTc. Le QTc de base médian global (intervalle interquartile) était de 455 (430-474) millisecondes (HCQ seule, 473 [454-487] millisecondes vs HCQ + AZ, 442 [427-461] millisecondes; $P < 0,001$). Ceux qui recevaient de l'AZ en concomitance avaient un changement médian (intervalle interquartile) plus important dans l'intervalle QT (23 [10-40] millisecondes) que ceux recevant l'HCQ seule (5,5 [-15,5 à 34,25] millisecondes; $P = 0,03$). Cependant, Malviya A et al [37] pensent que le risque d'arythmies chez les patients atteints de Covid-19 était élevé en raison des conséquences métaboliques et physiopathologiques de leur maladie vu la courte durée du traitement par l'HCQ/CQ. Ces patients pourraient avoir probablement un QTc de base plus long.

Conclusion

Plusieurs études menées sur le traitement de la covid-19 à base de la chloroquine avec ou sans l'azithromycine, aboutissent à des résultats contradictoires. Il n'y a actuellement aucune donnée scientifique qui affirme

formellement l'efficacité clinique de l'HCQ avec ou sans AZ. Toutefois, l'utilisation précoce chez des patients atteints des formes simples à modérées semble donner des bons résultats. Les mesures préventives associant l'isolement des cas positifs et le respect des mesures barrières restent de mise. Par ailleurs, le suivi au long cours des cas graves devra être systématique pour prévenir et ou traiter les séquelles.

*Correspondance :

Bruce Wembulua Shinga

bruliawems@gmail.com

Disponible en ligne : 12 Août 2021

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier National Universitaire de Fann, Dakar, Sénégal. BP : 5035

© Journal of african clinical cases and reviews 2021

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- [1] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15; 348 (20):1953-66.
- [2] Weekly epidemiological update - 9 February 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---9-february-2021>. Accessed February 9, 2021.
- [3] WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed February 9, 2021.
- [4] Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395 (10229):1054-1062.
- [5] Retallack H, Di Lullo E, Arias C et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 13;113(50):14408-14413
- [6] Madrid PB, Panchal RG, Warren TK et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015 Jul 10; 1 (7):317-26.

- [7] Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivir. Antiretrovir.* 2018. 10: 6-11.
- [8] Touret F, Gilles M, Barral K et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep.* 2020 Aug 4; 10 (1):13093.
- [9] Yao X, Ye F, Zhang M et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28; 71 (15):732-739.
- [10] 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 Mar 18; 6:16.
- [11] Weston S, Coleman CM, Haupt R, Logue J, Matthews K, Li Y, Reyes HM, Weiss SR, Frieman MB. Broad Anticoronavirus Activity of Food and Drug Administration-Approved Drugs against SARS-CoV-2 In Vitro and SARS-Cov In Vivo. *J Virol.* 2020 Oct 14;94(21): e01218-20.
- [12] Touret F, Gilles M, Barral K et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep.* 2020 Aug 4; 10 (1):13093.
- [13] Andreani J, Le Bideau M, Duflo I et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog.* 2020 Aug; 145: 104228.
- [14] Yan Y, Zou Z, Sun Y et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013 Feb; 23 (2):300-2.
- [15] Weniger, H & World Health Organization. (1979). Review of side effects and toxicity of chloroquine / by H. Weniger. Geneva: World health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65773>
- [16] 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 Mar 18; 6:16.
- [17] Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (8):4875-84.
- [18] 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, 269–271.
- [19] Belayneh A. Off-Label Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for COVID-19 Treatment in Africa Against WHO Recommendation. *Res Rep Trop Med.* 2020 Sep 17;11:61-72
- [20] Weill A, Drouin J, Desplas D, Dray - Spira R et al. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de COVID-19. Rapport EPI-PHARE, posté le 30 avril 2020; <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>; p.3-218.
- [21] American College of Cardiology. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment for COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/> 20 20/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19. p.1-8. Accessed February 9, 2021.
- [22] Mauthe M, Orhon I, Rocchi C et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2018; 14(8):1435-1455.
- [23] Andreani J, Le Bideau M, Duflo I et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog.* 2020 Aug; 145:104228.
- [24] Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May; 55(5):105960.
- [25] Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020.03.22.20040758.
- [26] Min Seo K, Soon-woo J, Yu-Kyung P, Bong-Ok K, Tae-Ho H, et al. Treatment Response to hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir and Antibiotics for moderate COVID-19 : A first report on the pharmacological outcomes from South Korea. *medRxiv* 2020.
- [27] 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 Agents.* 2020 Jul; 56 (1):105949.
- [28] Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv* 2020.
- [29] Chen J, Liu D, Liu L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020 May 25;49 (2):215-219.
- [30] Lagier JC, Million M, Gautret P et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Jul-Aug; 36:101791.
- [31] Million M, Lagier JC, Gautret P et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020 May-Jun; 35:101738.
- [32] Geleris J, Sun Y, Platt J et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18; 382 (25):2411-2418.
- [33] Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y).* 2020 Dec 18;1(1):114-127.e3.
- [34] Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020 Jun 23; 323(24):2493-2502.
- [35] Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6.
- [36] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ 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 Sep 1;5(9):1036-1041.

- [37] Malviya A. Ventricular arrhythmia risk due to chloroquine / hydroxychloroquine treatment for COVID-19: Should it be given. *Indian Heart J.* 2020 Mar-Apr; 72(2):131-132.

Pour citer cet article

PN Ayonga, BS Wembulua, AB Bardiguyo, F Wone, L Diallo, CG Ngo Ngai et al. Efficacité de l'hydroxychloroquine avec ou sans Azithromycine au cours de l'infection à SARS-Cov 2 : Où en sommes-nous ? *Jaccr Infectiology* 2021; 3(1): 6-11