

Chloroquine: itinéraire d'un traitement qui suscite espoir et controverse

PAR ROUGUYATA SALL

ARTICLE PUBLIÉ LE MERCREDI 25 MARS 2020



Devant l'IHU Marseille Infection dirigé par le professeur Raoult, le 22 mars. © Laurent Le Crabe / Hans Lucas / Hans Lucas via AFP

En Chine, aux États-Unis, comme en France, la chloroquine est au cœur de la recherche de traitements contre le Covid-19. Mais les données manquent encore pour savoir si c'est la molécule qui permettra de combattre le nouveau coronavirus SARS-CoV-2.

Annoncée officiellement par les autorités chinoises début janvier, l'épidémie de Covid-19 déclenchée par le virus SARS-CoV-2 ne cesse de se propager. On compte aujourd'hui plus 409 000 cas et 18 000 morts dans 169 pays. Les chercheurs s'activent pour trouver des vaccins et, dans un délai plus court, des traitements. « *La science peut finir par faire des promesses trop ambitieuses sur ce qui peut être livré en réponse au Covid-19.* » Dans **son éditorial du 23 mars**, Holden Thorp, rédacteur en chef de la prestigieuse revue *Science*, exprime son inquiétude au sujet des faux espoirs que peuvent susciter les chercheurs, mais aussi certains médicaments, risquant la rupture de stock pour ceux qui en ont déjà besoin.

Car dans l'urgence épidémique, on commence souvent par la stratégie de repositionnement de médicaments qui ont déjà fait leurs preuves dans d'autres pathologies. Comme la chloroquine, sur toutes les lèvres en Chine, aux États-Unis et en France, depuis les annonces du professeur Didier Raoult, directeur de l'IHU Marseille et membre du comité scientifique Covid-19, **comité dont il s'est mis en retrait mardi**.

La chloroquine a fait ses preuves comme traitement préventif et curatif contre le paludisme. Utilisée depuis 70 ans, elle est à présent jugée inefficace

dans certaines régions du monde pour cause de résistance du parasite. Aujourd'hui, elle est aussi utilisée pour le traitement de maladies auto-immunes (dysfonctionnement du système immunitaire), telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus et en préventif pour les allergies au soleil (lucites).

Dans un premier temps, cette molécule ne figurait pas dans les recommandations de traitements prioritaires de l'OMS, ni de l'essai clinique national Discovery en France. Ceci en raison de ses effets secondaires (elle est aussi contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement) et des potentielles interactions médicamenteuses pour les patients en réanimation.



Devant l'IHU Marseille Infection dirigé par le professeur Raoult, le 22 mars. © Laurent Le Crabe / Hans Lucas / Hans Lucas via AFP

La chloroquine est connue comme antiviral à large spectre, qui peut empêcher le cycle viral de s'effectuer normalement en modifiant le pH. Déjà testée en laboratoire, elle s'est montrée efficace *in vitro*, en bloquant l'infection par différents virus, comme celui du chikungunya, de la dengue ou de la grippe. Mais sans succès *in vivo*, sur les animaux et dans les essais cliniques sur l'humain.

Qu'en est-il avec les précédents coronavirus, SARS-CoV et MERS-CoV ? *In vitro* toujours, l'activité antivirale de la chloroquine a été démontrée sur le SARS-CoV, responsable de l'épidémie de SRAS en 2002-2003, et le MERS-CoV, responsable de l'épidémie de MERS qui sévit au Moyen-Orient depuis 2012. Mais son effet antiviral n'a été confirmé que dans les labos, sur une lignée cellulaire modèle, sans que l'on sache dans quelle mesure cela peut fonctionner sur des cellules de l'épithélium respiratoire, ou *in vivo*.

Le 4 février, près d'un mois après la déclaration de l'épidémie par les autorités, des chercheurs chinois publient **une lettre dans la revue *Cell Research***.

Ils affirment alors que la chloroquine, ainsi que le remdesivir, un autre antiviral, inhibent efficacement le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, toujours *in vitro*.

Ces chercheurs suggèrent en conclusion que la chloroquine (ainsi que le remdesivir), devrait être testée sur les malades atteints du Covid-19, notamment parce qu'elle se distribue dans tout le corps, y compris les poumons, sans oublier le nerf de la guerre : son faible coût.

Dans la foulée, une quinzaine d'essais cliniques sont lancés en Chine pour tester l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine chez les malades. Le 19 février, **une lettre de prépublication** paraît dans *BioScience Trends*. L'équipe de Jianjun Gao affirme que des résultats sur plus de cent patients montrent que la chloroquine inhibe l'aggravation de la pneumonie. Mais on n'en saura pas plus : aucune donnée chiffrée sur les molécules ou le protocole n'y figure.

Même l'Organisation mondiale de la santé (OMS) attend toujours ces résultats. Dans le compte-rendu d'une **réunion de consultation** d'experts spécialement organisée le 13 mars pour statuer sur la chloroquine, l'OMS précise qu'elle collabore avec la Chine, mais qu'aucune donnée n'a été partagée au sujet des études.

Ce jour-là, l'OMS revient sur sa décision du 27 janvier où « *il n'y avait pas de preuve suffisante pour pousser l'investigation sur la chloroquine* ». La chloroquine ne figurait donc pas dans la liste des traitements prioritaires à tester contre le Covid-19. Elle y est ajoutée en raison de l'engouement de plusieurs pays, dont la France, après les annonces du professeur Raoult.

Il y a tout juste un mois, le 25 février, le professeur Raoult surprenait l'opinion publique et la communauté scientifique avec **une vidéo**, intitulée « Coronavirus : fin de partie ! » et dans un deuxième temps « Coronavirus : vers une sortie de crise ? », où il salue les résultats des chercheurs chinois précités.

Quelques jours plus tard, le 4 mars, son équipe publiait dans l'*International Journal of Antimicrobial Agents* un **article** décrivant la chloroquine et

l'hydroxychloroquine comme « *des armes disponibles pour combattre COVID-19* ». Les auteurs y expliquent pourquoi ils sont leur premier choix de traitement contre le virus. Ils reviennent sur les résultats *in vitro* des chercheurs chinois, et ceux des premiers essais cliniques. Ils justifient aussi leur choix par leur connaissance de l'efficacité de l'hydroxychloroquine, qu'ils utilisent depuis trente ans pour soigner leurs patients atteints d'infections bactériennes, telles que la fièvre Q et la maladie de Whipple.

Le 5 mars, leur proposition d'essai clinique est validée par l'Agence nationale de sécurité du médicament, et le 6 mars par le comité de protection des personnes de l'ARS Ile-de-France. L'essai commence alors, avec le Plaquénil, hydroxychloroquine commercialisée par Sanofi, qui a d'ailleurs proposé d'offrir un million de doses pour traiter 300 000 patients, après l'annonce **des résultats de l'équipe de l'IHU**, le 16 mars.

L'hydroxychloroquine est un dérivé de la chloroquine. Ces deux molécules ont le même mode d'action mais l'hydroxychloroquine a un profil de sécurité plus favorable : la dose efficace est plus éloignée de la dose toxique qu'avec la chloroquine. De plus, elle s'est montrée plus efficace pour bloquer le virus SARS-CoV-2 *in vitro*.

L'essai mené par l'équipe du professeur Raoult est « ouvert » et « non randomisé » : les médecins savent qui est traité ou non et l'attribution du traitement ne se fait pas de manière aléatoire, à l'inverse des essais cliniques standards. Seize patients servent de contrôle, à Marseille et dans d'autres sites hospitaliers du Sud-Est, comme à Nice.

Si vingt-six patients ont été traités à l'hydroxychloroquine, les résultats ne portent que sur vingt d'entre eux. Trois ont été transférés en soins intensifs, un est décédé, un a arrêté le

traitement à cause de nausées et un a quitté l'hôpital – ce dernier n'était d'ailleurs peut-être pas atteint par le Covid-19 car la présence du virus n'a pas été détectée.



Le professeur Didier Raoult. © Photo diffusée par le compte Twitter de l'IHU Méditerranée

Le fait que les résultats de ces six patients ne soient pas pris en compte fait des remous au sein de la communauté scientifique et médicale. Pour Karine Lacombe, cheffe du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Antoine, à Paris, c'est une énorme erreur. « *Quand un patient passe en réanimation ou meurt, on est obligé de dire que c'est un échec du traitement.* » L'infectiologue ajoute « *qu'au lieu de dire qu'ils étaient en échec du traitement, ils les ont enlevés de l'analyse. On ne peut pas faire ça* ».

Les vingt malades restés dans l'étude ont tous reçu de l'hydroxychloroquine, trois fois 200 mg par jour pendant dix jours. Six d'entre eux ont reçu également un antibiotique, l'azithromycine, afin de prévenir le risque de surinfection bactérienne. Au sixième jour, 14 des 20 malades « *sont guéris du virus* », soit 70 %, contre 12,5 % dans le groupe contrôle (2 sur 16). Et 100 % des malades ayant reçu la combinaison hydroxychloroquine-azithromycine ont guéri du virus (6 sur 6), contre 57,1 % chez ceux qui n'ont reçu que l'hydroxychloroquine (8 sur 14) et 12,5 % dans le groupe contrôle (2 sur 16).

Dans la partie discussion de l'article, où c'est le lieu pour le faire, les auteurs reconnaissent que leur étude comporte certaines limites, « *notamment un petit échantillon, un suivi limité des résultats à long terme et le décrochage de six patients de l'étude, mais dans le contexte actuel, nous croyons que nos résultats devraient être communiqués à la communauté scientifique* ».

Les résultats oui, mais pas les données brutes. L'épidémiologiste Philippe Ravaud, directeur du Centre de recherche épidémiologie et statistique (Cress), les a demandées mais à ce jour toujours pas reçues. Interrogé par Mediapart, il reproche au professeur Raoult de ne pas partager ses données : « *Il n'y a pas un endroit dans le monde où on peut accepter que des données d'une telle importance ne soient pas partagées*, indique l'épidémiologiste. *La base de la confiance scientifique, c'est que les données produites par une équipe puissent être répliquées par d'autres équipes, en particulier en refaisant l'analyse.* »

Didier Raoult est un pont sur la scène scientifique internationale. Il n'empêche que plusieurs voix s'élèvent contre sa communication et son protocole, notamment sur **Pubpeer**, un forum qui permet aux chercheurs de commenter les publications scientifiques.

L'épidémiologiste et biostatisticienne Dominique Costagliola, mandatée par le conseil scientifique Covid-19 pour décortiquer cet essai, est elle aussi très critique : « *Cette étude est conduite, décrite et analysée de façon non rigoureuse, avec des imprécisions et des ambiguïtés. Il s'agit d'un essai à fort risque de biais selon les standards internationaux. Dans ce contexte, il est donc impossible d'interpréter l'effet décrit comme étant attribuable au traitement par hydroxychloroquine* », **résume-t-elle** dans *Le Monde* le 24 mars.

Les résultats de l'essai clinique national, Discovery, sont donc attendus avec impatience. D'abord exclue, l'hydroxycycloquine est devenue le cinquième bras d'intervention de cet essai réalisé sur 3 200 malades dans un état sévère en Europe, dont 800 Français.

Cet essai a démarré dimanche 22 mars, à l'hôpital Bichat à Paris et au CHU de Lyon. Cette fois encore, il s'agit d'une stratégie de repositionnement de médicaments. Le premier groupe va recevoir des soins standards et servir de contrôle. Les patients du deuxième groupe vont être soumis au remdesivir, un antiviral initialement développé contre le virus Ebola. Dans le troisième groupe, sera testée une combinaison lopinavir-ritonavir, utilisée

contre le VIH. Cette combinaison servira aussi dans le quatrième groupe, associée à l'interféron bêta, utilisé chez les patients atteints de sclérose en plaques. Et enfin dans le cinquième bras, l'hydroxychloroquine, seule.

Outre l'essai clinique de Didier Raoult, l'hydroxychloroquine a déjà été testée dans certains centres hospitaliers en France, à Lille, mais aussi depuis mi-mars à la Pitié-Salpêtrière, à Paris, dès avant le démarrage de l'essai Discovery. Interrogé par Mediapart, Alexandre Bleibtreu, infectiologue à la Pitié, explique que son service a finalement utilisé l'hydroxychloroquine sur une quarantaine de malades, alors qu'il avait auparavant dénoncé l'étude de l'IHU de Marseille. « *On essaie parce que des nouvelles*

informations nous sont parvenues, précise l'interniste Alexandre Bleibtreu. Avec l'augmentation du nombre de cas, avec des morts tous les jours, il n'était plus possible de ne rien faire. »

Son service avait tenté en vain la combinaison lopinavir-ritonavir. « *Il y a aussi à un moment une forme de pragmatisme et d'empathie pour nos patients. On essaie de choisir les stratégies qui nous paraissent [...] avoir la balance bénéfice-risque la plus favorable pour nos malades.* » Les résultats de cette étude compassionnelle (et non un essai clinique) sont en cours d'analyse. Ils devraient être disponibles dans quelques jours, peut-être au moment où d'autres patients du service pourront rejoindre l'essai Discovery.

Directeur de la publication : Edwy Plenel

Direction éditoriale : Carine Fouteau et Stéphane Alliès

Le journal MEDIAPART est édité par la Société Editrice de Mediapart (SAS).

Durée de la société : quatre-vingt-dix-neuf ans à compter du 24 octobre 2007.

Capital social : 24 864,88€.

Immatriculée sous le numéro 500 631 932 RCS PARIS. Numéro de Commission paritaire des publications et agences de presse : 1214Y90071 et 1219Y90071.

Conseil d'administration : François Bonnet, Michel Broué, Laurent Mauduit, Edwy Plenel (Président), Sébastien Sassolas, Marie-Hélène Smiéjan, François Vitrani. Actionnaires directs et indirects : Godefroy Beauvallet, François Bonnet, Laurent Mauduit, Edwy Plenel, Marie-Hélène Smiéjan ; Laurent Chemla, F. Vitrani ; Société Ecofinance, Société Doxa, Société des Amis de Mediapart, Société des salariés de Mediapart.

Rédaction et administration : 8 passage Brulon 75012 Paris

Courriel : contact@mediapart.fr

Téléphone : + 33 (0) 1 44 68 99 08

Télécopie : + 33 (0) 1 44 68 01 90

Propriétaire, éditeur, imprimeur : la Société Editrice de Mediapart, Société par actions simplifiée au capital de 24 864,88€, immatriculée sous le numéro 500 631 932 RCS PARIS, dont le siège social est situé au 8 passage Brulon, 75012 Paris.

Abonnement : pour toute information, question ou conseil, le service abonné de Mediapart peut être contacté par courriel à l'adresse : serviceabonnement@mediapart.fr. ou par courrier à l'adresse : Service abonnés Mediapart, 4, rue Saint Hilaire 86000 Poitiers. Vous pouvez également adresser vos courriers à Société Editrice de Mediapart, 8 passage Brulon, 75012 Paris.