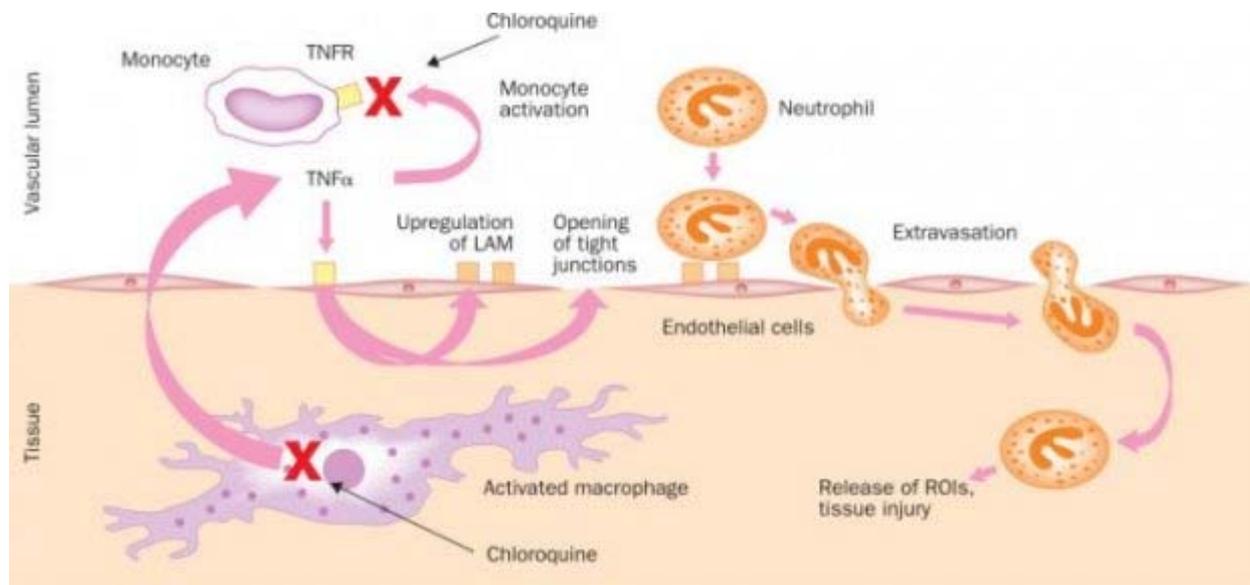


# En 2003, le Lancet faisait l'éloge de l'hydroxychloroquine

Ecoutez



En 2003, la revue le Lancet faisait le point sur l'intérêt de l'hydroxychloroquine :

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(03\)00806-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(03)00806-5/fulltext)

Je vous propose de lire la traduction de cet article en libre accès.

En complément, cette étude réalisée en 2005 sur le SARS de 2003 :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>

## Résultats

Nous rapportons, cependant, que la chloroquine a de puissants effets antiviraux sur l'infection par le SRAS-CoV des cellules de primates. Ces effets inhibiteurs sont observés lorsque les cellules sont traitées avec le médicament avant ou après l'exposition au virus, suggérant à la fois un avantage prophylactique et thérapeutique. En plus des fonctions bien connues de la chloroquine telles que l'élévation du pH endosomal, le médicament semble interférer avec la glycosylation terminale du récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2. Cela peut avoir une influence négative sur la liaison virus-récepteur et abroger l'infection, avec d'autres ramifications par l'élévation du pH vésiculaire, entraînant

l'inhibition de l'infection et la propagation du SRAS CoV à des concentrations cliniquement admissibles.

## Conclusion

La chloroquine est efficace pour prévenir la propagation du SRAS CoV en culture cellulaire. Une inhibition favorable de la propagation du virus a été observée lorsque les cellules étaient traitées avec de la chloroquine avant ou après l'infection par le SRAS CoV. De plus, le test d'immunofluorescence indirecte décrit ici représente une méthode simple et rapide de criblage de composés antiviraux SARS-CoV.

Ici le Lancet

## Effets de la chloroquine sur les infections virales : un vieux médicament contre les maladies d'aujourd'hui

### Sommaire

La chloroquine est une 9-aminoquinoléine connue depuis 1934. Outre ses effets antipaludiques bien connus, le médicament possède des propriétés biochimiques intéressantes qui pourraient être appliquées contre certaines infections virales. La chloroquine exerce des effets antiviraux directs, inhibant les étapes dépendant du pH de la réplication de plusieurs virus, y compris des membres des flavivirus, des rétrovirus et des coronavirus. Ses effets les mieux étudiés sont ceux contre la réplication du VIH, qui sont actuellement testés dans des essais cliniques. De plus, la chloroquine a des effets immunomodulateurs, supprimant la production / libération du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  et de l'interleukine 6, qui interviennent dans les complications inflammatoires de plusieurs maladies virales. Nous passons en revue les informations disponibles sur les effets de la chloroquine sur les infections virales

La chloroquine est une 9-aminoquinoléine connue depuis 1934. Spécifiquement synthétisée pour être utilisée comme antipaludique, la chloroquine s'est avérée par la suite avoir des propriétés immunomodulatrices qui ont encouragé son application dans le traitement de maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde. Pour cette pathologie spécifique, la chloroquine et son hydroxy-analogue hydroxychloroquine ont représenté une contribution valable aux outils pharmacologiques disponibles, car ils se sont avérés capables de ralentir la progression de la maladie tout en présentant une toxicité limitée.<sup>1</sup>

Malheureusement, la chloroquine est progressivement écartée du traitement antipaludique et de la prophylaxie, en raison de l'émergence continue de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine. Cependant, la tolérabilité, le faible coût et les propriétés immunomodulatrices de la chloroquine / hydroxychloroquine sont associés à des effets biochimiques qui suggèrent une utilisation potentielle dans les infections virales, dont certains symptômes peuvent résulter de la réponse inflammatoire.<sup>2</sup><sup>3</sup>

Nous posons la question de savoir si ce médicament ancien dont le composé d'origine, la quinine, a été isolé à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle de l'écorce du quinquina tropical, pourrait connaître un renouveau dans la prise en charge clinique des maladies virales à l'ère de la mondialisation.

### **Effets biochimiques et cellulaires généraux de la chloroquine**

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des bases faibles connues pour affecter les vésicules acides entraînant un dysfonctionnement de plusieurs enzymes. Extracellulairement, la chloroquine / hydroxychloroquine est présente principalement sous une forme protonée qui, en raison de sa charge positive, est incapable de traverser la membrane plasmique. Cependant, la partie non protonée peut pénétrer dans le compartiment intracellulaire, où, à son tour, elle devient protonée d'une manière inversement proportionnelle au pH, selon la loi de Henderson-Hasselbach. Il n'est donc pas surprenant que la chloroquine / hydroxychloroquine soit concentrée dans des organites acides tels que l'endosome, les vésicules de Golgi et les lysosomes, où le pH est bas et la plupart des molécules de chloroquine / hydroxychloroquine sont chargées positivement.<sup>4</sup>

La chloroquine / hydroxychloroquine est extrudée dans le milieu extracellulaire principalement par exocytose et / ou par l'action de la protéine de résistance multidrogue MRP-1, un transporteur de médicaments de surface cellulaire appartenant à la famille des cassettes de liaison à l'ATP, qui comprend également le P- glycoprotéine.<sup>5, 6, sept</sup>

Il est bien établi que les bases faibles, en augmentant le pH des vésicules lysosomales et trans-Golgi (TGN), perturbent plusieurs enzymes, y compris les hydrolases acides et inhibent la modification post-traductionnelle des protéines nouvellement synthétisées. L'augmentation du pH endosomique induite par la chloroquine module le métabolisme du fer dans les cellules humaines en altérant la libération endosomale de fer de la transferrine ferrée, diminuant ainsi la concentration intracellulaire de fer. Cette diminution affecte à son tour la fonction de plusieurs enzymes cellulaires impliquées dans les voies menant à la réplication de l'ADN cellulaire et à l'expression de différents gènes.<sup>8, 9</sup>

### **Mécanismes généraux de l'inhibition virale par la chloroquine**

La chloroquine / hydroxychloroquine peut nuire à la réplication de plusieurs virus en interagissant avec l'entrée virale médiée par l'endosome ou les derniers stades de réplication des virus enveloppés (figure 1).

#### **Interaction d'entrée virale médiée par l'endosome**

Certains virus pénètrent dans leurs cellules cibles par endocytose. Ce processus cible le virus vers le compartiment lysosomal où le pH bas, associé à l'action des enzymes, perturbe la particule virale, libérant ainsi l'acide nucléique infectieux et, dans plusieurs cas, les enzymes nécessaires à la réplication virale. Il a été démontré que la chloroquine inhibe différents virus nécessitant une étape dépendant du pH pour entrer, tels que le virus de la maladie de Borna,<sup>dix</sup> le virus minuscule de souris MVMp,<sup>11</sup> et le virus de la leucose aviaire.<sup>12</sup>

Le rapport selon lequel la chloroquine inhibe la décoloration du virus de l'hépatite A, bloquant ainsi tout son cycle de réplication, présente un intérêt particulier pour la

pathologie humaine.<sup>13</sup>

### Réplication de l'interaction virale enveloppée

Pour certains virus enveloppés, une modification post-traductionnelle des glycoprotéines d'enveloppe se produit dans les vésicules endoplasmiques et TGN. Ce processus implique des protéases et des glycosyl-transférases, dont certaines nécessitent un pH bas. Conformément à la dépendance au pH de ces événements, la chloroquine a inhibé le bourgeonnement des particules du virus Mayaro,<sup>14</sup> et induire une accumulation de particules non infectieuses du virus herpès simplex 1 dans le TGN.<sup>15</sup> La chloroquine inhibe également la réplication des membres de la famille des Flaviviridae en affectant le traitement protéolytique normal de la protéine prM du flavivirus en M.<sup>16</sup> En conséquence, l'infectivité virale est altérée. Enfin, la chloroquine induit la production de particules de rétrovirus non infectieuses, comme le montre le virus de la réticuloendothéliose aviaire REV-A et le VIH-1.<sup>17</sup>

Le mécanisme d'inhibition semble être l'inhibition de la glycosylation des glycoprotéines d'enveloppe, comme cela sera discuté ci-dessous.

### Effets de la chloroquine sur le système immunitaire

L'accumulation de chloroquine / hydroxychloroquine dans les lymphocytes et les macrophages a des propriétés anti-inflammatoires et a conduit à son utilisation clinique dans des conditions telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux et la sarcoïdose, le dernier étant caractérisé par une surproduction de facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) par les macrophages alvéolaires.<sup>18</sup>

La chloroquine / hydroxychloroquine réduit la sécrétion de ces cytokines pro-inflammatoires et en particulier du TNF $\alpha$ , comme le montre une lignée cellulaire de macrophages murins,<sup>19</sup> et dans les cellules primaires telles que les macrophages péritonéaux de souris,<sup>20</sup> cellules mononucléées du sang périphérique humain,<sup>21</sup> et du sang entier humain.<sup>22</sup>

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'inhibition de la production de TNF $\alpha$  induite par la chloroquine / hydroxychloroquine par les monocytes-macrophages : perturbation de l'homéostasie cellulaire du fer,<sup>23</sup> inhibition de l'expression de l'ARNm du TNF $\alpha$ ,<sup>20</sup> inhibition au stade prétranslational par un mécanisme non lysosomotrope,<sup>24</sup> ou à un stade post-traductionnel en bloquant la conversion du pro-TNF $\alpha$  associé aux cellules en une forme mature soluble.<sup>19</sup>

Outre l'inhibition de la production de TNF $\alpha$  par les monocytes-macrophages stimulés, la chloroquine diminue également l'expression de surface des récepteurs du TNF $\alpha$  dans les lignées cellulaires monocytaires humaines et, par conséquent, la signalisation du TNF $\alpha$  médiée par les récepteurs.<sup>25</sup>

Les résultats d'une telle altération de la signalisation médiée par le TNF $\alpha$  sont présentés sur la [figure 2](#).

### Considérations de sécurité

Les études examinées ici montrent que la chloroquine / hydroxychloroquine a des effets antiviraux in vitro et des propriétés anti-inflammatoires qui peuvent être intéressants dans les infections virales associées à l'inflammation et / ou à l'activation immunitaire. Avant d'analyser les effets potentiels d'un médicament sur une maladie, des critères de sécurité doivent être respectés pour estimer le rapport bénéfice / risque.

La chloroquine / hydroxychloroquine a un profil de toxicité bien étudié. L'utilisation depuis un demi-siècle de ce médicament dans le traitement du paludisme démontre la sécurité de l'administration aiguë de chloroquine aux êtres humains. L'utilisation de chloroquine / hydroxychloroquine dans les maladies rhumatismales et pour la prophylaxie antipaludique a montré une faible incidence d'événements indésirables lors de l'administration chronique de ce médicament pendant des périodes allant jusqu'à quelques années. Dans ces cas, l'effet toxique le plus grave est une rétinopathie maculaire, qui dépend de la dose cumulée plutôt que de la dose quotidienne, et des dommages permanents peuvent être évités grâce à une surveillance visuelle régulière pendant le traitement.<sup>27, 28, 29</sup>

Une étude récente<sup>30</sup> a fourni des résultats encourageants sur l'innocuité d'une dose élevée du médicament (jusqu'à 500 mg de chloroquine base par jour) même pendant la grossesse.

Nous concluons que l'administration de chloroquine / hydroxychloroquine présente une toxicité limitée et bien évitable et peut donc entraîner un faible rapport bénéfice / risque, au moins lorsqu'elle est utilisée dans des conditions potentiellement mortelles.

Désormais, nous discuterons de l'utilité potentielle de cet ancien médicament dans le traitement de deux maladies infectieuses représentant une menace sérieuse pour la santé publique à l'ère de la mondialisation, le SIDA et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Ces maladies sont toutes deux causées par des virus à ARN enveloppés et partagent certaines manifestations cliniques susceptibles d'être médiées par des réactions immunitaires de l'hôte.

## Effets sur l'infection à VIH

### Effets anti-VIH de la chloroquine

Dans des conditions de test destinées à imiter au mieux les situations cliniques, la chloroquine / hydroxychloroquine est capable d'inhiber le VIH in vitro. Cette capacité a été démontrée soit en surchargeant les cellules avec des concentrations élevées de chloroquine / hydroxychloroquine avant l'infection,<sup>17, 31</sup> de manière à imiter l'accumulation de médicament ayant lieu dans les tissus de patients soumis à un traitement chronique, ou en maintenant les cellules infectées par le VIH sous incubation constante avec des concentrations de chloroquine détectées dans le sang total d'individus traités de manière chronique avec ce médicament.<sup>32, 33</sup>

L'activité anti-VIH de la chloroquine a été montrée non seulement dans des modèles de lignées cellulaires, mais également dans des lymphocytes et monocytes du sang périphérique<sup>31, 33</sup>—Ce, des modèles de culture cellulaire dans lesquels l'absorption cellulaire de la chloroquine est plus proche des conditions se produisant in vivo. Dans ces conditions, il a été possible d'obtenir des taux d'inhibition de la réplication virale supérieurs à 90%. Le fait que l'hydroxychloroquine ait une certaine activité antivirale in vivo a été rapporté par deux essais cliniques de phase II.<sup>34, 35</sup>

Le premier essai était une petite étude pilote randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo sur 40 patients (20 patients par bras), dont 27 étaient sous traitement antirétroviral. L'administration d'hydroxychloroquine pendant 8 semaines a entraîné une réduction moyenne de 0,6 log du nombre de copies plasmatiques de l'ARN du VIH-1 ( $p = 0,02$ ) ainsi qu'une diminution des concentrations d'interleukine 6, alors que le placebo n'a eu aucun effet sur le VIH-1 ARN et interleukine 6.<sup>34</sup>

Le deuxième essai était également un petit essai randomisé en double aveugle, comparant l'efficacité de l'hydroxychloroquine à celle de la zidovudine en monothérapie pendant 16 semaines chez 72 patients, dont 64 naïfs de traitement antirétroviral (35 dans le bras hydroxychloroquine et 37 dans le bras zidovudine bras). L'hydroxychloroquine a de nouveau réduit de manière significative le nombre de copies d'ARN du VIH-1 plasmatique / mL (référence 39 456 [31 000] ; post-traitement 16 434 [11 373] ; réduction logarithmique moyenne 0,4 ;  $p = 0,02$ ), bien que inférieur à zidovudine (ligne de base 42 709 [33 050] ; post-traitement 11 228 [7459] ; réduction logarithmique moyenne de 0,6 ;  $p = 0,01$ ). Étant donné que huit des 37 personnes du groupe zidovudine, mais aucune des 35 personnes du groupe hydroxychloroquine, ont montré une augmentation des taux d'ARN du VIH-1 et des taux de virus en culture pendant le traitement,<sup>35</sup>

Les résultats d'essais cliniques de plus grande envergure seront nécessaires pour une analyse précise de tout écart éventuel entre les effets de la chloroquine in vitro et chez les personnes infectées par le VIH.

Certains d'entre nous ont récemment montré que la chloroquine, à des concentrations non toxiques et cliniquement réalisables, a une activité in vitro contre des isolats primaires appartenant à différents clades du VIH-1 et du VIH-2.<sup>33</sup>

Le mécanisme des effets anti-VIH de la chloroquine / hydroxychloroquine est une réduction de l'infectiosité des virions nouvellement produits (examiné dans Savarino et al.<sup>2</sup>). Les effets antiviraux de la chloroquine sont associés à la production réduite de l'épitope fortement glycosylé 2G12, qui est situé sur la surface de la glycoprotéine de l'enveloppe gp120 et est fondamental pour l'infectivité du virus.<sup>33</sup>

Ces effets sont susceptibles d'être attribués à l'augmentation du pH dans le TGN, qui altère la fonction des glycosyl-transférases impliquées dans le traitement post-traductionnel des glycoprotéines du VIH.<sup>2, 17, 33</sup>

La glycosylation du VIH peut donc représenter une nouvelle cible pour le traitement antirétroviral. Comme la glycosylation de l'enveloppe virale est médiée par des enzymes cellulaires, son inhibition peut expliquer le large spectre de l'activité anti-VIH in vitro de la chloroquine contre tous les principaux sous-types de VIH-1 et VIH-2.<sup>33</sup>

L'effet de la chloroquine / hydroxychloroquine sur les enzymes cellulaires plutôt que virales peut également entraîner une faible propension au développement d'une résistance.

### **Effets de la chloroquine en association avec d'autres antirétroviraux**

La chloroquine / hydroxychloroquine inhibant probablement la réplication virale par un

mécanisme différent de ceux des médicaments antirétroviraux actuellement utilisés, son application a été étudiée en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. L'utilisation de la chloroquine en association avec d'autres antirétroviraux est théoriquement étayée par l'observation que la chloroquine montre également une activité anti-VIH in vitro envers des isolats de patients en échec thérapeutique avec un profil multirésistant.<sup>36</sup>

Premièrement, l'hydroxychloroquine a un effet anti-VIH additif in vitro à celui de la zidovudine.<sup>37</sup>

Deuxièmement, la chloroquine exerce in vitro un effet anti-VIH-1 additif sur les combinaisons d'hydroxyurée plus didanosine ou hydroxyurée plus zidovudine dans les lignées de cellules T, les monocytes et les cellules T primaires.<sup>2, 38, 39</sup>

L'association didanosine / hydroxyurée / hydroxychloroquine, particulièrement intéressante pour les pays en développement en raison de son faible coût, a été testée cliniquement à Singapour dans le cadre d'une étude ouverte. Sur les 22 premiers patients qui ont commencé l'étude, six ont été retirés en raison de la non-observance. Chez les 16 patients restants, les taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 ont diminué en moyenne de 1 · 3 log aux semaines 12 et 48.<sup>40</sup>

Dans une étude plus petite, avec didanosine / hydroxyurée / chloroquine, l'ARN du VIH-1 est resté abaissé en moyenne de 2,5 log après plus de 96 semaines.<sup>41</sup>

Ces études pilotes ouvertes ne permettent pas encore de déterminer la contribution de la chloroquine / hydroxychloroquine à la baisse de la charge virale. Cependant, on peut conclure que l'ajout de chloroquine / hydroxychloroquine à l'hydroxyurée et à la didanosine est potentiellement sûr, encourageant ainsi la conception d'études plus vastes avec plusieurs bras.

### **Prévention de la transmission du VIH par l'allaitement**

Il est possible de faire l'hypothèse que la chloroquine pourrait trouver une application potentielle dans la prévention de la transmission mère-enfant (TME) du VIH par l'allaitement maternel, un problème encore loin d'être résolu dans les pays pauvres en ressources.<sup>42</sup>

L'un de nous a signalé une accumulation de 243 fois de chloroquine dans les cellules de colostrum de mères burkinabées prenant 100 mg de chloroquine par jour et a émis l'hypothèse qu'un tel degré d'accumulation de chloroquine dans les cellules mammaires répliquant activement le VIH-1 pourrait permettre une diminution de la charge virale du lait et / ou infectiosité du lait et, par conséquent, peut réduire le risque de transmission liée à l'allaitement,<sup>43</sup> ce qui représente un tiers à la moitié des TME VIH-1.<sup>44</sup>

Par conséquent, l'étude CHARGE (Chloroquine Administration to Reduce HIV-1 Genome Exposure) a été mise en place, étant une étude pilote contrôlée par placebo chez des mères allaitantes (ayant reçu, avec leur nourrisson, de la névirapine péripartum), qui évaluera si l'administration quotidienne de chloroquine par rapport au placebo l'administration à la mère pendant les premiers mois de l'allaitement peut entraîner une diminution des taux

d'ARN du VIH-1 dans le lait et / ou une diminution de l'infectivité ex vivo des virions isolés du lait.

### **Diminution de l'activation immunitaire excessive**

La suppression induite par la chloroquine / hydroxychloroquine de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  peut être bénéfique pour diminuer l'activation immunitaire inappropriée caractéristique de l'infection par le VIH. Cela peut être particulièrement utile aux personnes atteintes du VIH / SIDA dans le monde en développement, qui, probablement en raison d'infections concomitantes, présentent des niveaux plus élevés de production de TNF $\alpha$  et d'activation immunitaire que ceux du monde développé.<sup>45, 46, 47</sup>

La chloroquine / hydroxychloroquine doit être étudiée, en particulier dans les zones à forte prévalence du VIH-1C, comme l'Afrique australe. En effet, lorsque le TNF $\alpha$  est utilisé pour la stimulation in vitro, le taux d'activation transcriptionnelle du VIH-1 est plus élevé pour le VIH-1C que pour le VIH-1B et le VIH-1 CRF\_1AE. Une telle capacité accrue à répondre au TNF $\alpha$  peut être liée au (x) site (s) de liaison supplémentaire de NF-kappaB présent dans la longue répétition terminale du génome du VIH-1C.<sup>48</sup>

### **Hypothèse : le cas du SRAS**

Sur la base des effets de la chloroquine / hydroxychloroquine sur plusieurs virus enveloppés et sur l'activation immunitaire, nous émettons l'hypothèse que ce médicament pourrait être d'une certaine utilité pour la prise en charge clinique du SRAS. À l'heure actuelle, toute tentative de traiter cette maladie avec des médicaments antiviraux connus, à savoir la ribavirine et l'oseltamivir, n'a pas été concluante.<sup>49</sup>

Les corticostéroïdes peuvent être utiles pour contrôler la réponse inflammatoire au niveau pulmonaire<sup>50</sup> mais peut également provoquer une immunodépression incontrôlée entraînant une surinfection pulmonaire.

L'agent causal du SRAS a récemment été décrit comme un nouveau coronavirus.<sup>51, 52</sup>

Des études récentes soutiennent l'idée que les coronavirus infectent leurs cellules cibles par une voie endocytaire et que la chloroquine pourrait inhiber leur réplication.<sup>53, 54</sup>

Les cellules infectées par le coronavirus humain HCoV-229E et traitées avec du nocodazole (un agent de polymérisation microtubulé qui bloque le transport des endosomes précoces aux endosomes tardifs) ont produit des quantités réduites d'antigènes du HCoV-229E.<sup>53</sup>

Ce résultat indique que le transport endosomal est nécessaire pour une infection par HCoV-229E. Les cellules traitées avec de la chloroquine ont exprimé des quantités réduites d'antigènes du HCoV-229E.<sup>53</sup>

Les données préliminaires obtenues de notre groupe confirment ces rapports et montrent que la chloroquine inhibe fortement la réplication d'un coronavirus canin à des concentrations thérapeutiquement atteignables (C Buonavoglia et al, Université de Bari, Italie ; non publié). Bien que le coronavirus du SRAS soit distinct avec des caractéristiques uniques, il est tentant de se demander si la chloroquine pourrait également affecter la réplication du coronavirus du SRAS.

Les propriétés anti-inflammatoires de la chloroquine / hydroxychloroquine doivent également être prises en compte. L'aggravation clinique des personnes atteintes du SRAS au cours de la semaine 2 n'est apparemment pas liée à la réplication incontrôlée du coronavirus du SRAS, mais peut être liée à des dommages immunopathologiques.<sup>55</sup>

Un modèle prenant en compte le rôle des cytokines pro-inflammatoires pourrait aider à interpréter cet événement (figure 3). Ce point de vue est dérivé des effets du coronavirus respiratoire porcine (PRCV), qui partage avec le coronavirus du SRAS la capacité de provoquer une maladie présentant des caractéristiques histopathologiques et une symptomatologie similaires.<sup>57</sup>

Le PRCV induit de graves lésions pulmonaires par des mécanismes à médiation immunitaire, c'est-à-dire probablement par une augmentation des concentrations de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et l'interleukine 6, dont le rôle dans l'induction de lésions pulmonaires a été prouvé en utilisant des vecteurs adénoviraux dans des modèles animaux.<sup>58</sup>

Pour ces raisons, nous pensons que les associations entre les concentrations de TNF $\alpha$  et d'interleukine 6 et la gravité de la maladie doivent également être testées dans des échantillons stockés de patients humains atteints du SRAS. Si des résultats de confirmation sont obtenus, alors, il serait raisonnable d'envisager la chloroquine / hydroxychloroquine pour supprimer la production de TNF $\alpha$  et d'interleukine 6. À cette fin, les efforts visant à développer un modèle animal pour le SRAS seraient les bienvenus. Un tel modèle aiderait à clarifier la composante immunomédiée des symptômes de la maladie ainsi que dans le test de la chloroquine et d'autres médicaments immunomodulateurs. Ces études pourraient également jeter les bases de la suggestion d'envisager la chloroquine pour le traitement d'autres infections virales impliquant l'immunopathologie.

## Conclusions

À l'heure actuelle, il est difficile de répondre à la question de savoir si l'ancienne chloroquine pourra vivre une « seconde jeunesse ». En raison de son effet principal - c'est-à-dire l'augmentation du pH endosomal - le médicament a un spectre exceptionnellement large d'activité antimicrobienne qui pourrait être exploité dans de nombreuses infections. Les résultats obtenus dans la prophylaxie de la fièvre Q indiquent que la chloroquine / hydroxychloroquine peut être utilisée avec succès dans la prise en charge clinique d'infections autres que le paludisme.<sup>59</sup>

En ce qui concerne les maladies virales, il est clair que le médicament a des effets antiviraux et immunomodulateurs qui méritent une attention particulière.

Les effets sur l'infection à VIH sont les mieux étudiés parmi les effets antiviraux de la chloroquine / hydroxychloroquine et sont actuellement testés dans des essais cliniques. L'effet anti-VIH de la chloroquine / hydroxychloroquine est modeste en soi mais est, au moins in vitro, additif ou synergique lorsqu'il est associé à certains antirétroviraux. Ces résultats in vitro justifient une confirmation in vivo chez les personnes séropositives en comparant l'effet antiviral à long terme de schémas thérapeutiques antirétroviraux hautement actifs avec et sans chloroquine ou hydroxychloroquine. Si ces

études donnent des résultats encourageants, elles peuvent conduire à une stratégie par laquelle la co-administration de chloroquine / hydroxychloroquine permet de réduire les doses d'antirétroviraux, ce qui réduit le coût et peut-être la toxicité. La réduction des coûts serait bien entendu particulièrement bienvenue dans les pays en développement. En outre, la capacité potentielle de la chloroquine à inhiber la réplication des isolats viraux résistants aux médicaments pourrait être importante dans le traitement des patients séropositifs très expérimentés qui ont développé une résistance multiple aux médicaments antirétroviraux et ont donc des options thérapeutiques limitées. Dans les pays en développement où le paludisme est endémique, l'administration concomitante de chloroquine / hydroxychloroquine à un schéma thérapeutique antirétroviral hautement actif peut résulter (au moins *P. falciparum* est toujours sensible à la chloroquine) dans une diminution de l'incidence des épisodes de paludisme qui ont des effets indésirables chez les personnes infectées par le VIH, en particulier pendant la grossesse.<sup>60</sup>

De plus, les propriétés anti-inflammatoires de la chloroquine peuvent tempérer l'hyperactivation immunitaire nocive qui est caractéristique du VIH / SIDA.<sup>61</sup>

En raison de son large spectre d'activité antivirale ainsi que de ses effets suppressifs sur la production / libération de TNF $\alpha$  et d'interleukine 6, la chloroquine / hydroxychloroquine peut également trouver une place dans le traitement d'autres infections virales caractérisées par des symptômes associés à des processus inflammatoires et / ou immuno-hyperactivation. Nous pensons qu'une étude plus approfondie devrait être consacrée aux effets inhibiteurs de la chloroquine sur l'infectivité des flavivirus, car l'un des membres de cette famille, le virus de l'hépatite C, est d'une grande importance pour la pathologie humaine et co-infecte souvent des individus avec le VIH. 1. Les flaviviridae comprennent également plusieurs virus transmis par les arthropodes, comme le virus de la fièvre jaune et le virus du Nil occidental, qui a récemment provoqué une épidémie en Amérique du Nord.

Enfin, nous souhaitons partager avec la communauté scientifique l'hypothèse spéculative selon laquelle la chloroquine / hydroxychloroquine, en raison de ses propriétés antivirales et anti-inflammatoires, pourrait avoir un effet sur le SRAS. Nous soulignons la nécessité de tester dans des cultures cellulaires infectées par le coronavirus du SRAS les effets de la chloroquine, ainsi que ceux d'autres substances possédant une activité in vitro contre les membres de la famille des coronaviridae. Nous devons nous rappeler que la possibilité de nouvelles flambées de SRAS ne peut être exclue. En l'absence d'inhibiteurs efficaces du coronavirus du SRAS, la possibilité d'une inhibition, au moins in vitro, de la réplication de ce virus représenterait une avancée dans la connaissance du SRAS.

**Moyenne des avis sur cet article :**

4.08/5 (26 votes)