

Effets antiviraux de la quercétine et des composés apparentés



par Mehdi Chaabi, PhD

L'Organisation mondiale de la santé a déclaré la COVID-19 pandémie mondiale le 11 mars dernier. Au 31 mars 2020, le coronavirus s'était rapidement propagé à plus de 850 000 personnes dans 202 pays, causant déjà environ 42 000 morts. Les nouveaux cas de coronavirus et le nombre de décès augmentent de façon exponentielle.

Pour faire face à cette pandémie, de nombreux scientifiques et sociétés biopharmaceutiques du monde entier se battent contre la montre pour trouver un remède efficace. Parmi eux, le docteur Michel Chrétien, chercheur à l'Institut de recherche clinique de Montréal (IRCM), qui a proposé l'utilisation d'un composé d'origine végétale appelé quercétine pour traiter la COVID-19. L'équipe du Dr Chrétien supervise des essais cliniques pour tester la quercétine sur des patients en Chine, en étroite collaboration avec les autorités sanitaires chinoises, comme il l'a récemment déclaré [1].

Dans cette revue, nous découvrirons l'état de l'art dans la recherche sur l'effet antiviral de la quercétine. En fait, la quercétine est depuis récemment un sujet d'un grand intérêt en raison de ses effets antiviraux émergents. La littérature scientifique montre que la quercétine est étudiée comme agent antiviral potentiel depuis plus de 15 ans. Cet article passe en revue la pharmacologie et les mécanismes d'action connus de la quercétine, ainsi que les preuves relatives à ses effets antiviraux. Il convient de noter que la quercétine de haute pureté a reçu en 2010 le statut de « généralement reconnue comme sûre » (GRAS) [2].

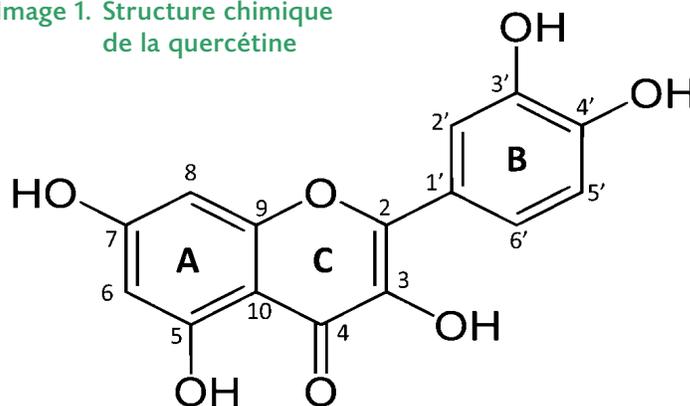
Pharmacologie et pharmacocinétique

La quercétine (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone) est un flavonoïde polyphénolique que l'on trouve dans plusieurs plantes, notamment les oignons, les myrtilles, le chou frisé, les airelles, le brocoli, et le thé vert [3]. Les flavonoïdes remplissent de nombreux rôles en biologie végétale, notamment l'élimination des radicaux libres [4] ou la régulation des activités enzymatiques. Ils produisent aussi des effets antibactériens, antiviraux [5], et antiparasitaires contre les parasites *Plasmodium*, *Babesia*, et *Theileria* [6].

D'un point de vue pharmacologique, la quercétine a été étudiée pour ses effets antihypertensifs [7], de même que pour ses propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives [8], entre autres.

La quercétine est faiblement hydrosoluble et est souvent stabilisée sous forme de glycosides de quercétine, les groupes glycosyles étant libérés pendant la digestion [9]. La consommation de quercétine avec un repas riche en matières grasses facilite son absorption [10]. La vitamine C s'est également montrée efficace pour améliorer l'absorption de la quercétine et augmenter les concentrations plasmatiques de quercétine [11]. Certaines études semblent montrer que la quercétine s'accumule davantage dans les poumons, le foie, les

Image 1. Structure chimique de la quercétine



reins, et l'intestin-grêle, avec des niveaux plus faibles observés dans le cerveau, le cœur, et la rate [12].

Données précliniques sur le potentiel antiviral de la quercétine

Les données in vitro indiquent que la quercétine pourrait inhiber la réplication du virus de la grippe, du virus parainfluenza, du virus respiratoire syncytial, de l'adénovirus, et du rhinovirus [13]. Kinker résume l'activité de la quercétine à ses interactions dans trois phases de la réplication virale [14] :

1. la quercétine bloque l'endocytose (la fixation du virus dans la cellule hôte) via l'inhibition de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 kinase);
2. la quercétine bloque la transcription du génome viral en inhibant l'ARN polymérase et la traduction de la protéine virale, en facilitant la division du facteur d'initiation de la traduction eucaryote 4G (eIF4G); et
3. la quercétine augmente la clairance virale en renforçant la réponse antivirale mitochondriale.

Dans une étude animale sur une infection grippale (H3N2), l'apparition de l'infection a été associée à une diminution importante des concentrations de catalase dans les poumons, ainsi qu'à une réduction du glutathion et de la superoxyde dismutase, des antioxydants. Une supplémentation en quercétine administrée au même moment que l'inoculation du virus a produit une nette augmentation des concentrations pulmonaires de ces antioxydants [15].

Une étude similaire a démontré que la quercétine produit un effet protecteur léger à modéré sur la morphologie des poumons et une diminution notable du nombre de cellules d'infiltration [16].

Des données tirées d'études in vitro et sur des animaux suggèrent que de nombreux effets antiviraux seraient associés à la quercétine. La quercétine semble avoir des effets antiviraux in vitro ou in vivo

contre de nombreuses souches du virus influenza; le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV); le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV); le coronavirus murin; ainsi que les virus de la dengue, de l'hépatite B (VHB), d'Epstein-Barr (VEB), Zika, et Ebola. Il semblerait que la quercétine parvienne à inhiber l'entrée du virus dans les cellules à un stade précoce ainsi que la réplication virale de l'ARN génomique, de même qu'à réduire l'inflammation associée à l'infection.

Interactions médicamenteuses

La quercétine inhibe le système enzymatique P450 CYP3A4 [17], et elle pourrait affecter la pharmacocinétique d'autres substances incluant des médicaments métabolisés par ce système. Les personnes suivant un traitement médical, surtout celles prenant des médicaments avec une marge thérapeutique étroite, devraient consulter leur praticien de soins de santé avant d'utiliser de la quercétine. Il a été démontré que la quercétine peut renforcer les effets antimicrobiens de plusieurs médicaments antibiotiques et antifongiques, y compris ceux utilisés contre le *Staphylococcus aureus*, l'*E. coli* multirésistant, et les souches de *Candida tropicalis* résistantes au fluconazole [18]. Il a également été démontré que la quercétine se lie à l'ADN gyrase bactérienne par compétition, et par conséquent, son administration avec des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones est contraindiquée (p. ex. : ciprofloxacine et autres médicaments se terminant par -floxacine) [19].

Études humaines

Une étude randomisée, en double-aveugle, et contrôlée contre placebo a examiné les effets de deux doses de quercétine sur une infection virale des voies respiratoires supérieures (IVRS) sur un vaste échantillon communautaire avec des personnes d'âge variant de 18 à 85 ans [20]. Un total de 1002 participants a reçu de façon aléatoire une dose quotidienne de 500 ou 1000 mg, ou un placebo, pendant 12 semaines. Les résultats ont démontré

Tableau 1 : Effets de la quercétine mentionnés dans des études médicales

Effet	Virus	Réf.
Activité antivirale et inhibition du coronavirus de l'hépatite murine (MHV) et du virus de la dengue de type 2 (DENV-2) in vitro, par la fraction de la plante <i>Houttuynia cordata</i> contenant de la quercétine.	Virus de l'hépatite murine et dengue de type 2 (DENV-2)	[28]
Activité antivirale contre le virus Zika à la fois dans des cultures tissulaires et sur des souris.	Zika (ZIKV)	[29]
Activité antivirale contre la souche H1N1 de la grippe A in vitro et synergie in vivo lorsqu'elle est combinée à des antiviraux standards, de sorte que «la combinaison d'antioxydants [quercétine] avec des médicaments antiviraux produit une baisse synergique des effets létaux des infections au virus de la grippe» dans des modèles animaux.	Influenza A (H1N1)	[30]
Inhibition de la réplication du virus de l'hépatite B (VHB) in vitro.	Virus de l'hépatite B (VHB)	[31]
Inhibition synergique en cas d'utilisation avec du <i>Ganoderma lucidum</i> (reishi) contre le virus Epstein-Barr, associé au cancer gastrique.	Virus Epstein-Barr (VEB)	[32]
Inhibition des infections de DENV-2 et DENV-3 et inhibition des cytokines proinflammatoires induites par une infection de DENV, sécrétion de TNF- α et IL-6.	Dengues de sérotypes 2 et 3 (DENV-2 et DENV-3)	[33]
Inhibition de l'activité enzymatique de la protéase 3CL du MERS-CoV associée à l'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).	MERS-CoV	[34]
Effets antiviraux contre le virus de la grippe A (VGA); le traitement périodique avec de la quercétine a été efficace pour réduire l'infection par le VGA et a régulé de façon différenciée l'expression des protéines essentielles, y compris les protéines du choc thermique, la fibronectine 1, et la prohibitine impliquée dans la réplication du VGA.	Influenza A (IAV)	[35]
Forte activité d'inhibition contre les virus de la grippe A et B par l'inhibition de l'ARN polymérase virale. La quercétine a également réduit les dérivés réactifs de l'oxygène et la formation d'autophagie, induits par le virus.	Influenza A et B	[36]
Activité d'inhibition en phase précoce d'infection de grippe, bloquant l'entrée virale dans la cellule hôte, pour plusieurs souches de grippe incluant deux souches, H1N1 et H3N2.	Influenza H1N1 et H3N2	[37]
Effets antiviraux contre le virus de la grippe H1N1 : «infection virale ayant provoqué une mort cellulaire et augmenté les niveaux d'expression des gènes de la voie de signalisation TLR7. La quercétine et l'oseltamivir ont augmenté la viabilité cellulaire et réduit les niveaux d'expression de la voie de signalisation TLR7.	Influenza H1N1	[38]
La quercétine, l'épigallocatechine gallate, et la gallocatéchine gallate (GCG) ont montré de bonnes capacités d'inhibition sur l'enzyme 3CL ^{pro} qui est nécessaire à la réplication virale du coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV).	Coronavirus SARS-CoV	[39]
Inhibition de l'activité protéasique 3CL du SARS-CoV.	Coronavirus SARS-CoV	[40]
Réduction des infections de grippe — incluant la morbidité, la mortalité, et la gravité des symptômes — sur des souris soumis à des stimuli stressants.	Influenza	[41]

que, malgré l'absence d'effets globaux, une analyse de sous-groupe de sujets de 40 ans et plus ($n = 325$), en bonne santé selon une auto-évaluation, a montré une diminution de la gravité de l'IVRS (réduction de 36 %, $p = 0,020$) et de la durée de l'IVRS (réduction de 31 %, $p = 0,048$) dans le groupe ayant reçu 1000 mg de quercétine en comparaison avec le groupe ayant reçu le placebo.

Une étude randomisée, en double-aveugle, et contrôlée contre placebo a examiné la pharmacocinétique et les changements dans les biomarqueurs immunologiques associés à une supplémentation d'une formule d'origine végétale contenant de la quercétine^[21]. Dans cette étude, un total de 48 femmes d'âge intermédiaire en surpoids ou obèses ont été traitées avec une formule d'origine végétale riches en bioflavonoïdes, ou un placebo, pendant 10 semaines. La formule à base de plantes contenait 1000 mg

de quercétine, 400 mg d'isoquercétine, 120 mg d'épigallocatechine (EGCG) d'extrait de thé vert, 400 mg d'acides gras polyinsaturés oméga-3 (220 mg d'acide eicosapentaénoïque [AEP] et 180 mg d'acide docosahexaénoïque [ADH]) issus d'huile de poisson, 1000 mg de vitamine C, 40 mg de niacinamide, et 800 µg d'acide folique. Des échantillons sanguins ont été prélevés à une date de référence et 10 semaines plus tard. Les résultats ont montré une multiplication par près de quatre (388 %) des concentrations sériques en quercétine après cette supplémentation. Bien qu'aucun changement n'ait été observé sur la protéine C-réactive, un marqueur d'inflammation aiguë, une analyse d'enrichissement ensemble de gènes (GSEA) a révélé une régulation à la hausse de gènes liés à l'activité antivirale induite par interféron dans le groupe ayant reçu le supplément d'origine végétale, en comparaison avec le groupe ayant reçu le placebo.

Une étude de phase I a analysé l'effet antiviral potentiel de la quercétine chez des patients atteints d'hépatite C causée par le virus de l'hépatite C (VHC) [22]. Il s'agissait d'une étude à dose croissante visant à établir la sûreté de la quercétine sur 30 patients non traités atteints d'une affection chronique par le VHC d'une part, ainsi qu'à évaluer les effets sur la charge virale d'autre part. Les résultats ont démontré que la quercétine ne représentait de danger pour aucun patient. Aucun changement n'a été observé avec les enzymes hépatiques (aspartate transaminase et alanine transaminase); cependant, une baisse «cliniquement significative» de la charge virale a été observée chez 8 des 30 patients [23]. On a également pu observer une tendance à la baisse de la charge virale du VHC chez les patients avec une concentration plasmatique de quercétine inférieure en comparaison avec la dose. Les chercheurs ont conclu que les données semblent indiquer un effet antiviral chez certains patients.

Une formule d'origine végétale contenant de la quercétine a été évaluée pour ses effets chez des patients atteints d'herpès buccal causé par le virus herpès simplex [24]. Un examen rétrospectif a été effectué afin d'analyser les données de 68 patients traités [25]. Les patients avaient reçu une dose quotidienne d'une à quatre capsules pendant une durée de 2 à 36 mois. La formule d'origine végétale était composée de cinq ingrédients : 100 mg de quercétine, 150 mg d'extrait de thé vert, 50 mg de cannelle, 25 mg de réglisse, et 100 µg de sélénium [26]. Les patients ont été comparés à un groupe contrôle (n = 56) et à un groupe non traité (n = 12). La formule a été jugée «efficace pour 89,3 % des participants» [27] : le traitement a réduit le nombre moyen de poussées d'herpès par an de 6,0 et 3,6 dans les groupes de contrôle à 2,0 dans le groupe de traitement ($p < 0,0001$ et $p = 0,07$). Le traitement a réduit la durée moyenne des poussées de 9,8 et 5,8 jours dans les groupes de contrôle à 3,2 jours dans le groupe de traitement ($p < 0,0001$ et $p = 0,02$, respectivement). Aucun effet indésirable n'a été signalé. La formule d'origine végétale a également été comparée aux antiviraux acyclovir et valacyclovir sur six essais; dans tous les essais, l'efficacité de la formule d'origine végétale s'est avérée supérieure.

En conclusion, la quercétine est un flavonoïde polyphénolique lipophile que l'on trouve dans de nombreuses plantes. La quercétine semble pouvoir inhiber une grande variété d'infections virales en inhibant l'entrée virale, la réplication, et l'inflammation associée. Dans les études humaines, les doses quotidiennes utilisées variaient entre 400 et 1000 mg. La quercétine pourrait affecter la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par la voie du CYP 3A4 et est contraindiquée pour les personnes suivant un traitement par fluoroquinolones. Consultez un praticien de soins de santé agréé avant d'en utiliser afin d'évaluer si une supplémentation en quercétine est adaptée à votre cas.

Références

- [1] Lachapelle, J. «Pour tout savoir sur l'origine du nouveau coronavirus.» *La Presse*, 10 mars 2020. <https://www.lapresse.ca/covid-19/202003/10/01-5264005-pour-tout-savoir-sur-lorigine-du-nouveau-coronavirus.php>
- [2] U.S. Food and Drug Administration. *Agency response letter GRAS notice N° GRN 000341.* · <https://web.archive.org/web/20171031012354/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm235935.htm>
- [3] Kinker, B, A.T. Comstock, et U.S. Sajjan. «Quercetin: A promising treatment for the common cold.» *Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine*, Vol. 2, N° 2 (2014): 1000111.
- [4] Chaabi, M., et autres. «Activity-guided isolation of antioxidant principles from *Limoniastrum feei* (Girard) Batt.» *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, Vol. 63, N° 11-12 (2008):801-807.
- [5] Kinker et autres, *op. cit.*
- [6] Batiha, G.E., «The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin.» *Foods*, Vol. 9, N° 3 (2020). pii: E374.
- [7] Perez-Vizcaino, F., et autres. «Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin.» *Pharmacological Reports*, Vol. 61, N° 1 (2009): 67-75.
- [8] Chaabi, M., et autres. «Anti-proliferative effect of *Euphorbia stenoclada* in human airway smooth muscle cells in culture.» *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 109, N° 1 (2007): 134-139.
- [9] Batiha et autres, *op. cit.*
- [10] Batiha et autres, *op. cit.*
- [11] Kinker et autres, *op. cit.*
- [12] Batiha et autres, *op. cit.*
- [13] Kinker et autres, *op. cit.*
- [14] Kinker et autres, *op. cit.*
- [15] Kumar, P., et autres. «Effect of quercetin supplementation on lung antioxidants after experimental influenza virus infection.» *Experimental Lung Research*, Vol. 31, N° 5 (2005): 449-459.
- [16] Kumar, P., et autres. «Effect of quercetin on lipid peroxidation and changes in lung morphology in experimental influenza virus infection.» *International Journal of Experimental Pathology*, Vol. 84, N° 3 (2003): 127-133.
- [17] Batiha et autres, *op. cit.*
- [18] Batiha et autres, *op. cit.*
- [19] Batiha et autres, *op. cit.*
- [20] Heinz, S.A., et autres. «Quercetin supplementation and upper respiratory tract infection: A randomized community clinical trial.» *Pharmacological Research*, Vol. 62, N° 3 (2010): 237-242.
- [21] Cialdella-Kam, L., et autres. «A mixed flavonoid-fish oil supplement induces immune-enhancing and anti-inflammatory transcriptomic changes in adult obese and overweight women: A randomized controlled trial.» *Nutrients*, Vol. 8, N° 5 (2016). pii: E277.
- [22] Lu, N.T., et autres. «A phase I dose escalation study demonstrates quercetin safety and explores potential for bioflavonoid antivirals in patients with chronic hepatitis C.» *Phytotherapy Research*, Vol. 30, N° 1 (2016): 160-168.
- [23] Lu et autres, *op. cit.*
- [24] Polansky, H., A. Javaherian, et E. Itzkovitz. «Clinical trial of herbal treatment gene-edén-VIR/Novirin in oral herpes.» *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, Vol. 23 (2018): 2515690X18806269.
- [25] Polansky, Javaherian, et Itzkovitz, *op. cit.*
- [26] Polansky, Javaherian, et Itzkovitz, *op. cit.*
- [27] Polansky, Javaherian, et Itzkovitz, *op. cit.*
- [28] Chiow, K.H., et autres. «Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection.» *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Vol. 9, N° 1 (2016): 1-7.
- [29] Wong, G., et autres. «Antiviral activity of quercetin-3-β-O-D-glucoside against Zika virus infection.» *Virologica Sinica*, Vol. 32, N° 6 (2017): 545-547.
- [30] Uchide, N., et H. Toyoda. «Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications.» *Molecules*, Vol. 16, N° 3 (2011): 2032-2052.
- [31] Cheng, Z., et autres. «Inhibition of hepatitis B virus replication by quercetin in human hepatoma cell lines.» *Virologica Sinica*, Vol. 30, N° 4 (2015): 261-268.
- [32] Huh, S., et autres. «Quercetin synergistically inhibit EBV-associated gastric carcinoma with *Ganoderma lucidum* extracts.» *Molecules*, Vol. 24, N° 21 (2019). pii: E3834.
- [33] Jasso-Miranda, C., et autres. «Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies.» *Infection and Drug Resistance*, Vol. 12 (2019): 1833-1852.
- [34] Jo, S., et autres. «Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors.» *Chemical Biology & Drug Design*, Vol. 94, N° 6 (2019): 2023-2030.
- [35] Vaidya, B., et autres. «Effectiveness of periodic treatment of quercetin against influenza A virus H1N1 through modulation of protein expression.» *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 64, N° 21 (2016): 4416-4425.
- [36] Gansukh, E., et autres. «Probing the impact of quercetin-7-O-glucoside on influenza virus replication influence.» *Phytomedicine*, Vol. 23, N° 9 (2016): 958-967.
- [37] Wu, W., et autres. «Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry.» *Viruses*, Vol. 8, N° 1 (2015). pii: E6.
- [38] Chen, C., et autres. «Study on the anti-H1N1 virus effects of quercetin and oseltamivir and their mechanism related to TLR7 pathway.» *Journal of Asian Natural Products Research*, Vol. 14, N° 9 (2012): 877-885.
- [39] Nguyen, T.T., et autres. «Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*.» *Biotechnology Letters*, Vol. 34, N° 5 (2012): 831-838.
- [40] Ryu, Y.B., et autres. «Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition.» *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 18, N° 22 (2010): 7940-7947.
- [41] Davis, J.M., et autres. «Quercetin reduces susceptibility to influenza infection following stressful exercise.» *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 295, N° 2 (2008): R505-R509.