

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De l'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique
Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Faculté des Sciences

Département de Microbiologie et de Biochimie

N° :



Domaine : Sciences de nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Mémoire présenté pour l'obtention
Du Diplôme de Master Académique

Par :

MIHOUBI Manel et MADAD Assia

Intitulé

Utilisation de la chloroquine
et l'hydroxychloroquine dans le traitement
du COVID-19

Soutenu devant le jury composé de :

M ^{me} BOUAZIZ Samia	MAA (Université de M'sila)	Présidente
M ^{lle} DEHIMI Khadidja	MCA (Université de M'sila)	Rapporteur
M ^{me} Guesmia Khawkha	MAA (Université de M'sila)	Examinatrice

Année universitaire : 2020 /2021

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous tenons à remercier notre Dieu d'avoir nous donné le courage et la force d'aller au bout afin de terminer ce travail.

Nos vifs remerciements

A notre encadreur M^{elle} Dehimi Khadidja, pour ces précieux conseils, ses orientations, pour son aide et pour la confiance qu'elle nous a accordé.

Nous remercions infiniment les membres de jury d'avoir accepté de juger et évaluer notre travail.

Nous tenons à exprimer aussi nos vifs remerciements à tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation.

Merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.

ملخص

فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة، النوع 2 (SARS-CoV-2)، الذي اكتشف لأول مرة في ووهان (الصين) في ديسمبر 2019، هو فيروس ذو حمض نووي ريبوزي، ينتمي إلى جنس *Betacoronavirus*، وهو مسؤول عن مرض كوفيد-19 الذي أصبح وباء عالمياً. عرف كل من الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين، اللذان كانا يستخدمان في الأصل لعلاج الملاريا، اهتماماً عالمياً لاستعمالهما في علاج هذا المرض. تشير العديد من الدراسات *in vitro* إلى أن الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين يملكان نشاطية مضادة لفيروس SARS-CoV-2. لقد ثبت أن هذه الأدوية بإمكانها منع تعرف الفيروس على المستقبلات، تثبيط حموضة الجسيمات الداخلية الذي يمنع توحد الأغشية وكذلك تثبيط عملية تضاعف الحمض النووي للفيروس. بينما أظهرت البيانات *in vivo* وجود تناقض بين النتائج المتحصل عليها في مختلف الدراسات المنشورة. أكدت معظم هذه الدراسات أن استخدام الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين لم يقلل من حالات الوفاة ولا مدة استشفاء المرضى ولم يحسن كذلك من أعراض المرض. المزيد من الدراسات السريرية المنضبطة العشوائية ضرورية لتحديد فعالية هذه الأدوية في علاج كوفيد-19.

الكلمات المفتاحية: SARS-CoV-2، كوفيد-19، وباء، كلوروكين، هيدروكسي كلوروكين، مضاد للفيروسات، علاج.

Résumé

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), découvert pour la première fois à Wuhan (La Chine) en décembre 2019, est un virus à ARN, appartenant au genre *Betacoronavirus* et est responsable de la maladie COVID-19, qui a devenu une pandémie mondiale. La chloroquine et l'hydroxychloroquine, qui étaient initialement utilisés pour traiter le paludisme, ont reçu une attention mondiale pour être utilisés dans le traitement de la maladie. Plusieurs études *in vitro* indiquent une activité antivirale de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre le SRAS-COV-2. Il a été démontré que ces médicaments inhibent la reconnaissance des récepteurs par le virus, l'acidification de l'endosome qui interfère avec la fusion membranaire et aussi la réplication du virus. Cependant, les données *in vivo* ont montré une contradiction entre les résultats obtenus dans les différentes études publiées. La plupart de ces études ont confirmé que l'utilisation de la chloroquine et l'hydroxychloroquine n'a pas diminué la mortalité et la durée d'hospitalisation des patients et n'a pas amélioré les symptômes de la maladie. D'autres études cliniques contrôlées randomisées sont nécessaires pour déterminer la faisabilité de ces deux médicaments dans le traitement du COVID-19.

Mots clés : SRAS-Cov-2, COVID-19, pandémie, chloroquine, hydroxychloroquine, antiviral, traitement.

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), first discovered in Wuhan (China) in December 2019, is an RNA virus, belonging to the genus *Betacoronavirus* and is responsible for COVID-19 disease, which has become a global pandemic. Chloroquine and hydroxychloroquine, which were originally used to treat malaria, have received worldwide attention to be used in the treatment of the disease. Several *in vitro* studies indicate antiviral activity of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-COV-2. These drugs have been shown to inhibit the receptor recognition by the virus, the acidification of endosome which interferes with membranes fusion and also the virus replication. However, *in vivo* data showed a contradiction between results obtained in the different published studies. Most of these studies confirmed that the use of chloroquine and hydroxychloroquine did not decrease mortality and length of hospital stay among patients and did not improve disease symptoms. Further randomized controlled clinical studies are needed to determine the feasibility of these two drugs in the treatment of COVID-19.

Keys words: SARS-Cov-2, COVID-19, pandemic, chloroquine, hydroxychloroquine, antiviral, treatment.

Liste des abréviations

ACE2 :	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ALAT :	Alanine aminotransférase
ARN :	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique Messenger
CDP:	Cellules Dendritiques Plasmacytoïdes
COVID-19 :	Coronavirus Disease 2019
CPA:	Cellules Présentatrices d'antigènes
CQ:	Chloroquine
CRAT:	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes D'immuno-absorption par enzyme liée »
DGS:	Direction générale de la santé
EC:	Expérience Clinique
EIC :	Effets Indésirables Cutanés
ELISA :	Enzyme-linked immunosorbent assays
GFRUP:	Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques
HAS:	Haute autorité de Santé
HCoV :	Human CoronaVirus
HCQ :	Hydroxychloroquine
HCSP:	Haut Conseil de la santé publique
HCV :	Hepatitis C Virus
HE :	Hémagglutinine estérase
HIV :	Human Immunodeficiency Viruses
IL-1 β :	Interleukine 1 Beta
IL-6 :	Interleukine 6
INESSS:	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MCP1 :	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MERS-CoV :	Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORF :	Open Reading Frame
Ph :	Potentiel d'Hydrogène
RT-LAMP :	Reverse Transcription Loop-mediated isothermal Amplification
RT-PCR :	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2 :	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2
SDRA :	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
SFAR :	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFMU :	Société Française de la Médecine d'Urgence
SPILF :	Société de Pathologie infectieuse de langue française
SRAS :	Syndrome respiratoire aigu sévère
SRLF :	Société de Réanimation de Langue française
TNF- α :	Facteur Nécrose Tumorale alpha
TLR:	Toll-like Récepteurs
TMPRSS2 :	Transmembrane Protease Serine Subfamily Member 2

Liste des figures

Figure 1 : Structure et Organisation génomique du SARS-CoV-2. A : particule virale ; B : génome viral.....	5
Figure 2 : Modes de transmission du SARS-COV-2.	6
Figure 3 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes.....	7
Figure 4 : Attaque de la porphyrine par le SRAS-CoV-2.....	12
Figure 5 : Nombre total des cas confirmés de COVID-19 dans le monde notifiés le 09 Mai 2021.	17
Figure 6 : Structure chimique de la chloroquine et de l'hydrox chloroquine.	19
Figure 7 : Modes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre le SRAS-CoV-2.	23
Figure 8 : Schéma qui représente le mode d'action de l'HCQ en se liant aux nucléotides de l'ARN viral	24

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification du SARS-CoV-2.....	4
Tableau 2 : Principales mutations et caractéristiques majeures des variants du SARS-CoV-2	9
Tableau 3 : Les Vaccins en phase III des essais cliniques en février 2021	16
Tableau 4 : Exemples d'infections virales pour lesquelles la chloroquine ou l'hydroxychloroquine ont été testées in vitro et dans des essais cliniques	22
Tableau 5 : Essais cliniques étudiant l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19.....	25

SOMMAIRE

ملخص

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Chapitre 1: La maladie du COVID-19

I. Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)..... 3

1.1. Définition3

1.2. Historique3

1.3. Taxonomie4

1.4. Structure et génome du SRAS-CoV-24

1.4.1 - Structure du virus4

1.4.2 - Génome5

1.5. Transmission.....6

1.6. Cycle de réplication6

1.7. Les nouvelles souches du SARS-Cov-2.....8

II. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) 11

2.1. Processus Physiopathologique et facteurs de risque 11

2.2. Symptômes 12

2.3. Diagnostic..... 13

2.4. Traitements 14

2.4.1 Traitements non spécifiques 14

2.4.2 Traitements spécifiques 14

2.5. Vaccins 15

2.6. Statistiques..... 16

Chapitre 2: La chloroquine et l'hydroxychloroquine

1. Définition	18
2. Historique de l'hydroxychloroquine	18
3. Composition chimique.....	18
4. Mécanismes d'action	19
5. Effets secondaires	20

Chapitre 03 :Traitement de la COVID-19 par la chloroquine et l'hydroxychloroquine

1. Utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans le traitement des différentes infections virales	21
2. Mécanismes d'action de la chloroquine et l'hydroxychloroquine contre le SRAS- CoV-2	23
3. Traitement de la COVID-19 par la chloroquine et l'hydroxychloroquine	24
3.1. Etudes <i>in vitro</i> sur l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre le SRAS-CoV-2.....	24
3.2. Essais cliniques évaluant l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxy-chloroquine chez les patients atteints de la COVID-19	24
3.3. Discussion	29
Conclusion	30
Références bibliographique.....	31

Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est causée par le SRAS-CoV-2, un nouveau coronavirus découvert pour la première fois à Wuhan, en Chine en décembre 2019. Le séquençage des gènes du virus a montré qu'il s'agit d'un β -coronavirus étroit et qu'il est apparent au virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) (**Hui et al., 2020**). La COVID-19 a atteint plus de 150 pays, dont la Chine, et a causé l'OMS a qualifié la maladie de pandémie mondiale. Au moment de la 2^{ème} semaine d'Avril 2020, les cas de COVID-19 ont dépassé un million bien que plus de 116 045 décès ont été enregistrés dans le monde entier et les Etats-Unis sont devenus l'épicentre mondial de coronavirus (**Wickramasinghe et al., 2020**).

Les personnes atteintes de la COVID-19 peuvent développer une réponse immunitaire inappropriée, entraînant une réponse inflammatoire sévère ainsi que la mort de cellules épithéliales et endothéliales des poumons. Les complications les plus fréquentes sont la défaillance respiratoire aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la défaillance cardiaque et le décès (**Woo et al., 2012 ; Ge et al., 2017**).

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont deux médicaments commercialisés, antipaludéens et anti malariques utilisés depuis longtemps en médecine, ils ont des caractéristiques immuno-modulatrices. Ces molécules sont utilisées pour le traitement de maladies inflammatoires auto-immunes dont essentiellement la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique. La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont démontré à plusieurs reprises leurs capacités à inhiber la réplication de différentes souches de coronavirus *in vitro*, dont les souches de coronavirus qui ont provoqué l'épidémie de SRAS en 2002 et 2003 (**Keyaerts et al., 2004 ; Vincent et al., 2005**). En effet, ces molécules peuvent inhiber l'entrée pH-dépendante de certains virus dans les cellules hôtes, ou bloquer la réplication des virus enveloppés en inhibant la glycosylation des protéines d'enveloppe (**Savarino et al., 2006**). Pour ces raisons, ces médicaments ont pris une attention particulière pour proposer leur utilisation dans le traitement de la COVID-19.

Malgré que la chloroquine et l'hydroxychloroquine ont montré une activité contre le SRAS-CoV-2 *in vitro* (**Gao et al., 2020 ; Ruiz-Irastorza et al., 2010 ; Chen C. et al., 2020**), leur utilisation est toujours pratiquée en prudence vu les effets secondaires possibles de ces

médicaments sur les patients, ainsi qu'il y a toujours un doute sur leur efficacité contre la COVID-19. Dans ce travail, on va discuter l'état actuel des connaissances sur l'utilisation de la chloroquine et l'hydrochloroquine en contexte de la Covid-19.

Chapitre 1:

La maladie du COVID-19

I. Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)

1.1. Définition

Les coronavirus ont été découverts dans les années 1960, ce sont une grande famille de virus à ARN simple brin qui sont divisés en quatre genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Actuellement, seuls sept coronavirus sont reconnus comme pathogènes chez l'homme, dont quatre qui provoquent généralement des symptômes bénins de rhume ou de grippe chez les personnes à immunité normale, parmi eux, deux Alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et deux Betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1) (**Bonny et al., 2020**). Ils appartiennent à l'ordre des Nidovirales, plus précisément à la famille des Coronaviridae. Ce sont des virus de très grande taille (80 à 160 nm de diamètre), enveloppés et ayant une capsidie hélicoïdale symétrique, ce qui leur confère une morphologie caractéristique de la couronne (**Murphy et al., 2013**).

Le SRAS-CoV-2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère CoronaVirus 2) ou en Anglais SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) est le virus lié à la maladie Covid-19 ("Co" : corona, "vi" : virus, "d" : disease, "19" : 2019) (**Hui et al., 2020**).

1.2. Historique

Après l'épidémie du SARS-CoV-1 en Chine (2002) et celle du MERS-CoV (syndrome respiratoire du Moyen-Orient) dans la péninsule arabique en 2012, la pandémie du COVID-19 est la troisième crise mondiale de santé liée à un coronavirus en moins de deux décennies (**Wong et al., 2015**). Cette dernière a apparu en Décembre 2019, après l'identification d'un nouveau coronavirus dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients présentant une pneumonie grave inexplicée (**Zhu et al., 2020**).

L'infection par le SRAS-CoV-2 est devenue une pandémie au début de 2020. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donné le nom de COVID-19 pour désigner la maladie provoquée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité mondial de taxonomie des virus (**Wu Y. et al., 2020**).

Dès le 26 janvier 2020, dix génomes viraux ont été séquencés. Comme les autres coronavirus, le génome du SRAS-CoV-2 est sujet à des changements au cours de processus

de réplication. Ainsi, depuis son émergence fin 2019, plusieurs mutations ont survenues (**Rambaut et al., 2020**).

Le 8 juillet 2020, plus de 11,8 millions d'infections et au moins 544 000 décès ont été enregistrés (**Lu et al., 2020**).

1.3. Taxonomie

Actuellement, Les SRAS-CoV-2 appartiennent à l'ordre des Nidovirales et à la famille des *Coronaviridae*, elle-même subdivisée en 2 sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae* (tableau 1).

Tableau 1 : Classification du SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al., 2020).

Domaine	Riboviria
Ordre	Nidovirales
Sous-ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous-famille	Orthocoronavirinae
Genre	Betacoronavirus
Sous-genre	Sarbecovirus
Espèce	Coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (<i>SARSr-CoV</i>)
Souche	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2)

1.4. Structure et génome du SRAS-CoV-2

1.4.1 - Structure du virus

Le coronavirus est un virus de taille moyenne (100-150 nm), de forme ronde et contient de l'ARN simple brin. Les projections membranaires à la surface du coronavirus sont à l'origine de son nom (**Treanor et Falsey, 1999**).

La nucléocapside en spirale formée par la protéine de capsid (N) complexée avec l'ARN viral est protégée par une enveloppe avec des glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) intégrées dans l'enveloppe phospholipidique. La protéine S (de spicule) est une protéine formée de deux sous-unités : S1, qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2, qui est indispensable pour la fusion du virus à la membrane cellulaire. La protéine S lie alors le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) permettant ainsi l'entrée dans la cellule. En plus des protéines N et S, les coronavirus contiennent trois autres protéines : la protéine de

membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine estérase (Figure 1A) (**Wrapp et al., 2020**).

1.4.2 - Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin de 29,9 kb avec une polarité positive (**Wu Y. et al., 2020**). Les deux tiers du génome sont constitués de deux ORF (open reading frame ou cadre de lecture) : orf1a et orf1b, qui codent pour deux poly-protéines, qui sont clivées ultérieurement en seize protéines non structurales essentielles à la reproduction virale (**De Wilde et al., 2018**). Le tiers restant du génome code principalement pour les protéines structurales du virus, y compris les protéines citées précédemment (S, HE, M, E et N).

Le génome du SRAS-CoV-2 a 50 et 30 terminaux séquences (265 nt au terminal 50 et 229 nt à la région terminale 30), ce qui est typique de -CoV, avec un ordre génétique 50-réplisase cadre de lecture ouvert (ORF) 1ab-S-enveloppe (E)-membrane(M)-N-30. Les gènes S, ORF3a, E, M et N prévus du SRAS-CoV-2 sont 3822, 828, 228, 669, et 1260 nt de longueur, respectivement. À l'instar du SRAS-CoV, le SRAS-CoV-2 est porteur d'un gène ORF8 prévu (366 nt de longueur) situé entre les gènes M et N ORF (Figure 1B) (**Wu F. et al., 2020**).

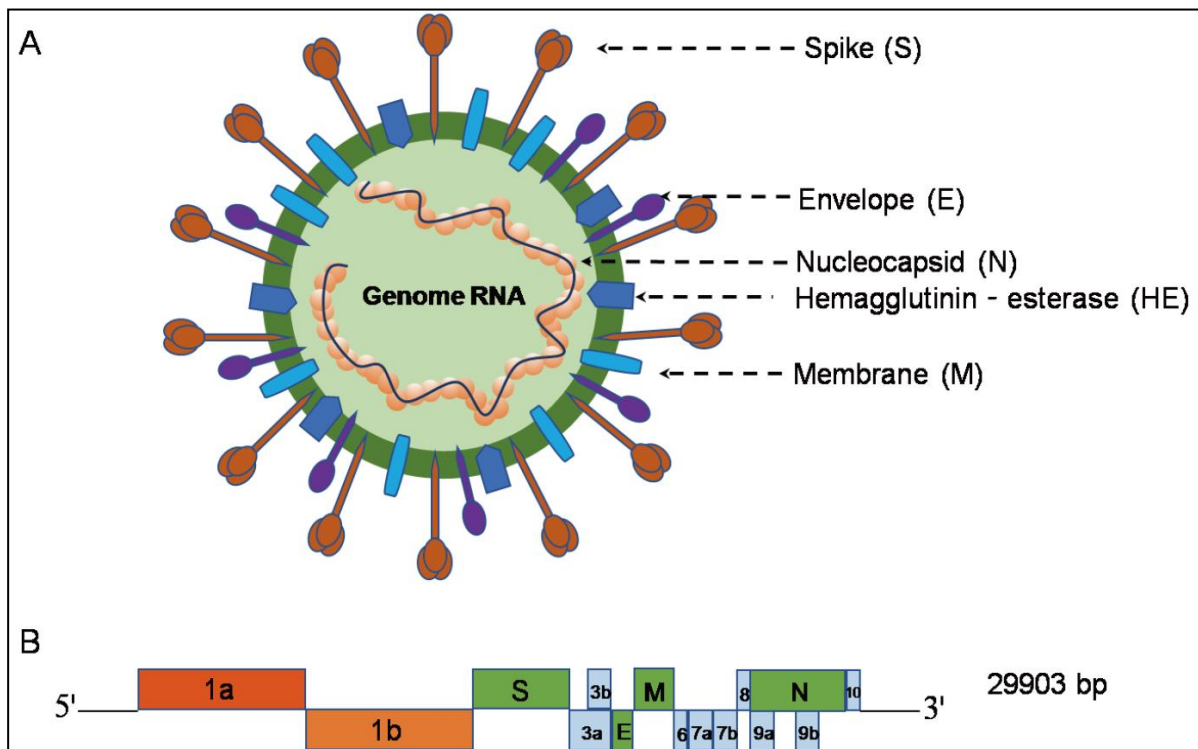


Figure 01 : Structure et Organisation génomique du SARS-CoV-2.
A: particule virale ; B: génome viral (Menezes, 2020).

1.5. Transmission

Le SARS-CoV-2 est principalement transmis de personne à personne par émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales peuvent infecter un sujet soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe), soit par contact avec une surface infectée à travers les muqueuses du nez, de la bouche ou de la conjonctive (transmission indirecte). Lorsqu'on tousse, éternue ou parle, ces gouttelettes peuvent être projetées à plusieurs mètres mais ne tiennent pas en l'air. Il a été prouvé que le SARS-CoV-2 peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes et trois heures après aérosolisation expérimentale mais il n'existe à ce jour aucune étude montrant la transmission par aérosols de ce virus. Les sujets sont infectés alors par voie aérienne après inhalation du virus. La transmission est possible aussi par le contact avec une surface infectée, les mains ou les selles (Figure 02). La durée d'incubation du SARS-CoV-2 est estimée de 14 jours au maximum avec une moyenne de 5 à 6 jours (van Doremalen et al., 2020 ; Urgences-Online, 2020).

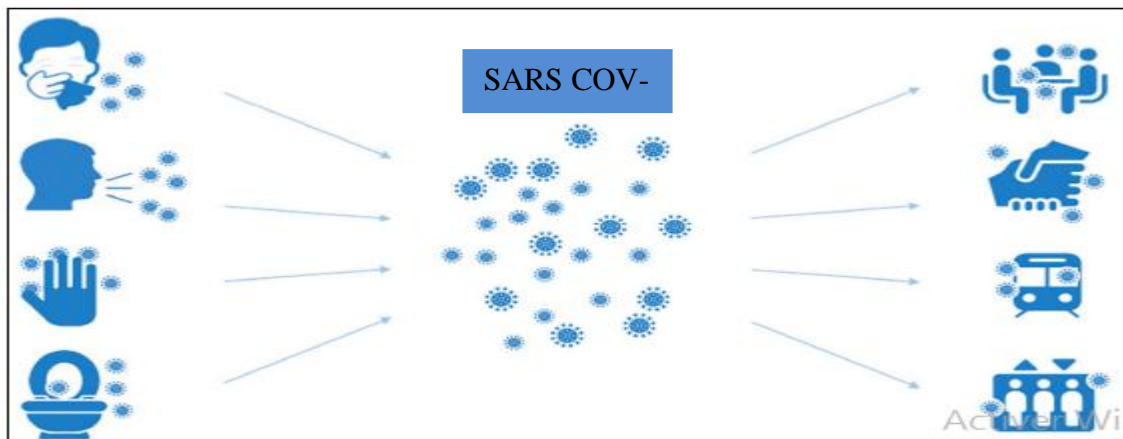


Figure 02 : Modes de transmission du SARS-COV-2 (Urgences-Online, 2020).

1.6. Cycle de réplication

La pénétration du SARS COV-2 dans la cellule cible est effectuée à l'aide de la protéine S, qui utilise le récepteur cellulaire ACE2, une métallo-protéase dont le premier rôle est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 pour assurer l'entrée dans la cellule hôte. En effet, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification dans la conformation de la protéine S, exposant S2 ce qui permet l'endocytose puis la fusion membranaire (Wang X. et al., 2020 ; Hoffmann et al., 2020). Le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2 (Wang X. et al., 2020).

Après pénétration, la cellule traduit ensuite le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) qui seront clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Grâce à ce complexe, le virus peut alors reproduire son ARN et ainsi peut former de petits brins d'ARN anti-sens dits ARN sous-génomiques ; Ces derniers permettent la synthèse des protéines de structure (S, E, M et N) pour former les nouveaux virions. Enfin, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (Lepira, 2020).

L'utilité de l'étude du cycle de réplication réside dans la détermination des cibles thérapeutiques inhibant la réplication du virus comme le montre la figure 03.

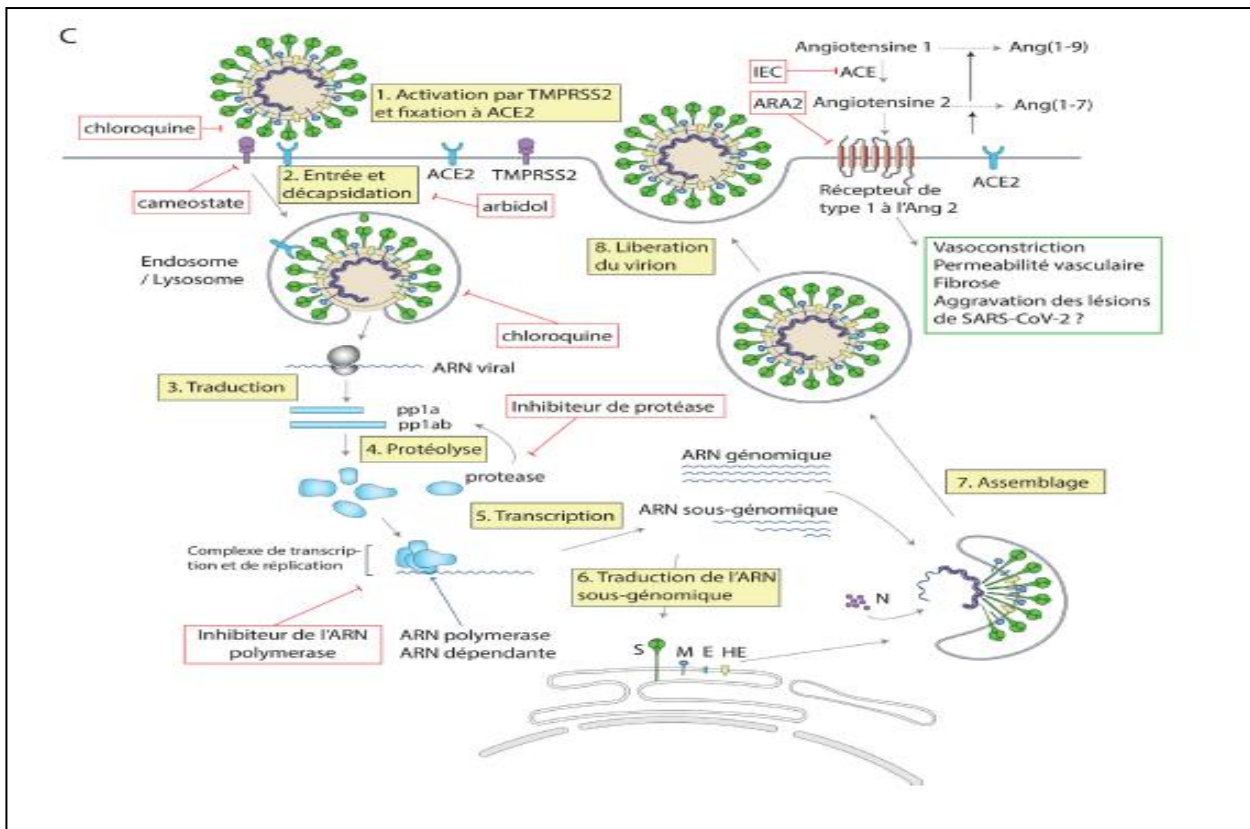


Figure 03 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes (Zhou et al., 2020).

1.7. Les nouvelles souches du SARS-Cov-2

Malgré l'existence d'une activité de relecture et de correction lors de la réplication du génome viral, plusieurs mutations ont touché le SARS-CoV-2 après son apparition. Ces changements ont permis au virus de gagner une capacité répliquative et d'améliorer son adaptation à l'hôte en augmentant l'affinité pour son récepteur (ACE2) (**MacLean et al., 2020**). Les mutations variées (substitution, insertion, délétion) ainsi que de rares phénomènes de recombinaison venant d'être décrits au Royaume-Uni dans la lignée B.1.1.7. ont causé des changements dans les séquences protéiques. Quelques mutations sont apparues de façon simultanée dans des pays différents, sans lien épidémiologique, indiquant qu'elles confèrent un avantage majeur au virus (**Jackson et al., 2021**).

Si les modifications du génome viral peuvent toucher les régions codant différentes protéines, les conséquences les plus importantes sont celles portant sur la partie codant la protéine Spike (S). En effet, les modifications de celle-ci sont susceptibles d'augmenter son affinité pour l'ACE2 et dès lors l'infectiosité du variant expliquant son émergence et de modifier l'efficacité de la réponse immunitaire contre le virus, la protéine S étant la cible des anticorps neutralisants, considérés comme les principaux acteurs de la protection contre l'infection (**Jin P. et al., 2021**). L'une des premières mutations, apparue dès février 2020, a été la D614G qui provoque un changement de conformation majeur du domaine S1 de la protéine S (**Gobeil et al., 2021**). Pratiquement toutes les souches circulant à ce jour sont porteuses de cette mutation. Parmi les variants d'intérêt du SARS-CoV-2 circulant actuellement dans le monde, quatre concentrent tout particulièrement l'attention des scientifiques et des autorités sanitaires internationales : le variant B.1.1.7 (dit « anglais »), le variant B.1.351 (dit « sud-africain »), le variant P1 (dit « brésilien »), ainsi que le variant B.1.1.7 ayant acquis la mutation E484K (Tableau 2) (**Naveca et al., 2021**).

Tableau 2 : Principales mutations et caractéristiques majeures des variants du SARS-CoV-2 (Naveca et al., 2021).

Dénomination du variant	Pays d'origine Date émergence Type de variant	Mutations caractéristiques	Caractéristiques majeures
B.1.1.7	Royaume-Uni Septembre 2020 VOC	S : del69-70 HV, del144Y, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, ORF1ab : T1001I, A1708D, I2230T, del3675-3677 SGF ORF8 : Q27stop, R52I, Y73C N : D3L, S235F	Infectiosité augmentée Augmentation probable du risque d'hospitalisation (40 %-64 %) et de décès (30 %-70 %)
B.1.1.7 + E484K	Royaume-Uni Décembre 2020 VOC	S : del69-70 HV, del144Y, E484K, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, ORF1ab : L730F, T1001I, A1708D, I2230T, del3675-3677 SGF ORF8 : Q27stop, R52I, Y73C N : D3L, A173V, S235F, A398T	En cours d'investigation
B.1.351	Afrique du sud Octobre 2020 existence de plusieurs lignées VOC	S : L18F (selon la lignée), D80A, D215G, del242-244 LAL, R246I (selon la lignée), K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V ORF1ab : T265I, K1655N, K3353R ORF3 : Q57H, S171L E : P71L N : T205I	Echappement partiel aux anticorps neutralisants Augmentation probable du risque de la mortalité hospitalière : 20 %
P.1 (<i>alias de B.1.1.28.1</i>) (dérivé de B.1.1.28)	Brésil Décembre 2020 existence de plusieurs lignées VOC	S : L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F ORF1ab : S1188L, K1795Q, del3675-3677 SGF, E5665D ORF3a : C174G ORF8 : E92K, ins28269-28273 N : P80R	Echappement partiel aux anticorps neutralisants, infectiosité augmentée, réinfections observées Pas d'impact décrit sur la sévérité de l'infection

A.27 HMN.19B (dérivé du clade 19B)	France Janvier 2021 VOI	S : L18F, L452R, N501Y, A653V, H655Y, Q677H (selon la lignée), D796Y, G1219V Mutations sur les autres ORF non précisées	
B.1.525	Angola, Royaume-Uni Décembre 2020 VOI	S : Q52R, A67V, del69-70 HV, del144 Y, E484K, D614G, Q677H, F888L ORF1ab : del3675- 3677 SGF E : L21F, I82T	
B.1.526 (dérivé du clade 20C)	Etats-Unis New York Novembre 2020 VOI	S : L5F, T95I, D253G, S477R (selon la lignée), E484K (selon la lignée), D614G, A701V ORF1ab : del3675- 3677 SGF, Q1011H ORF3a : P42L N : P199L, M234I ORF8 : T11I	En cours d'investigation

II. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

2.1. Processus Physiopathologique et facteurs de risque

Suite à l'infection par le SRAS-CoV-2, une réaction immunitaire est déclenchée par l'organisme, dont laquelle les leucocytes migrent vers le tissu pulmonaire pour agir contre le virus. Toutefois, tel que précédemment noté chez des patients infectés par le SRAS et le MERS, certains développent une réponse immunitaire inappropriée et hors de contrôle, entraînant une réponse inflammatoire sévère ainsi que la mort de cellules épithéliales et endothéliales des poumons. Ces événements provoquent ensuite une augmentation dans la perméabilité vasculaire et un œdème pulmonaire qui influence sur la respiration ce qui explique l'hypoxémie observée chez les personnes infectées (**Jin J. et al., 2020**). Les complications les plus fréquentes sont la défaillance respiratoire aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la défaillance cardiaque et le décès (**Li et De Clercq, 2020**).

En effet, il a été prouvé que quelques protéines du virus peuvent se lier à la porphyrine et entrent en compétition avec le fer inhibant ainsi la fixation du fer et la formation de l'hème, ce qui provoque les symptômes de détresse respiratoire. Le SRAS-CoV-2 attaque alors la chaîne 1-Beta de l'hémoglobine et se lie à la porphyrine inhibant ainsi le métabolisme de l'hème humain (Figure 4) (**Wenzhong et Hualan, 2020**).

En plus des pathologies pulmonaires, des lésions rénales aiguës ont été détectées chez des patients gravement malades atteints d'une infection par le SRAS-Cov-2, qui sont associées à des taux de mortalité élevés (**Gabarre et al., 2020**). En général, tous les organes dont les tissus expriment les récepteurs ACE2 sont des cibles possibles du SRAS-Cov-2, à savoir les poumons, le cœur, les reins, les intestins, le cerveau et les testicules (**Baig et al., 2020**).

Plusieurs paramètres biochimiques sont influencés par l'infection SRAS-CoV-2, on trouve essentiellement une lymphopénie, une augmentation du taux de lactates déshydrogénases (LDH), un allongement du taux de prothrombine (TP) et élévation des D-dimères (**OMS, 2020a**). Pour les cas sévères, on observe une élévation de la troponine I, de la créatinine et de l'urée (**Lee et al., 2021**).

Certaines personnes ont plus de risque de développer des symptômes graves de la maladie, on parle des personnes âgées, des sujets qui souffrent de maladies pulmonaires, cardiovasculaires, des cancers, du diabète, de l'obésité et/ou de l'insuffisance rénale (**Lee et al., 2021**).

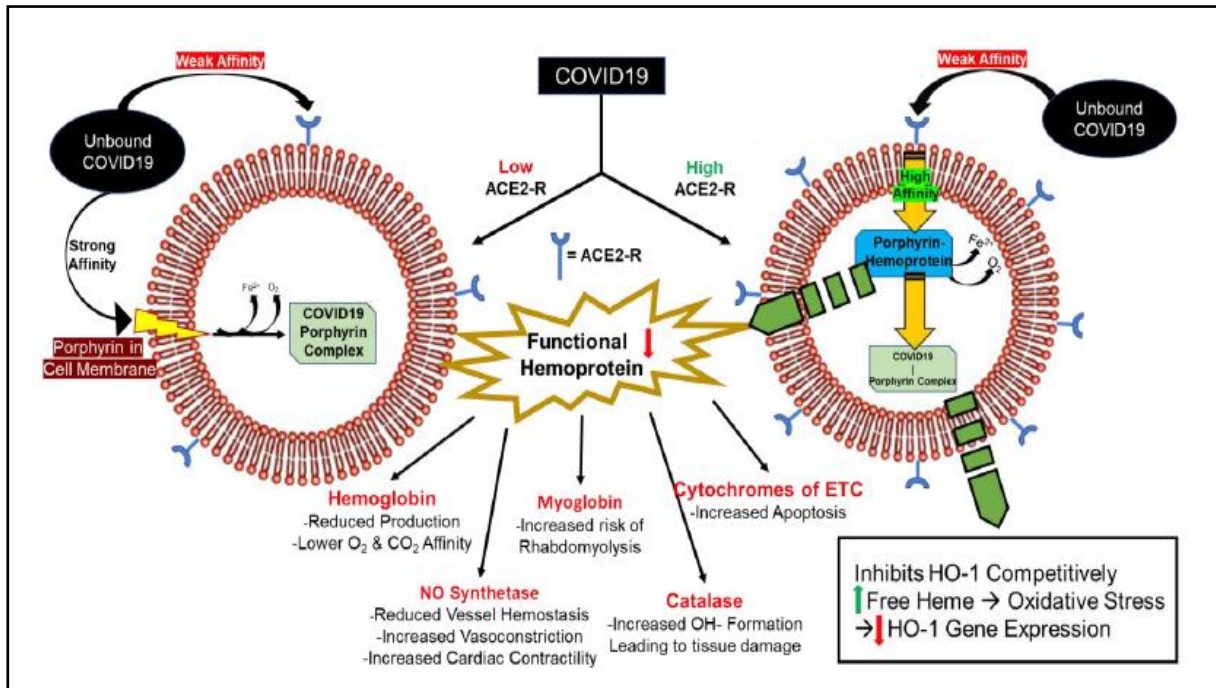


Figure 04 : Attaque de la porphyrine par le SRAS-CoV-2. Le SRAS-CoV-2 augmente l'hème libre et le fer libre (Fe) et diminue l'hémoprotéine fonctionnelle. (À gauche) Le virus se lie à la porphyrine dans la membrane cellulaire avec une grande affinité, permettant l'entrée dans la cellule. Le fer et l'oxygène sont libérés formant un complexe virus-porphyrine. Ce complexe inhibe de manière compétitive l'hème oxygénase (HO-1) entraînant un stress oxydatif sévère du à l'hème libre et au fer. (À droite) Le virus se lie au récepteur ACE-2 avec une affinité inférieure à celle de la porphyrine, et lors de l'internalisation dans la cellule, se lie au substrat porphyrine de l'hémoprotéine dans la cellule. Le résultat est une hémoprotéine défectueuse, et après libération de fer et d'oxygène, un complexe virus-porphyrine se forme. Les conséquences d'une augmentation hème libre et fer avec diminution des niveaux de HO-1, inhibition de HO-1 et diminution fonctionnelle les taux d'hémoprotéines ont des effets néfastes sur les cellules infectées (Fakhouri et al., 2020).

2.2. Symptômes

Les symptômes de la COVID-19 ne sont pas spécifiques à la maladie et se chevauchent avec les symptômes d'autres maladies telles la grippe et le rhume. On trouve des patients qui ne présentent aucun symptôme, et d'autres dont ceux-ci peuvent se développer jusqu'à une pneumonie sévère et la mort. Dans 80% des cas, les personnes infectées présentent des symptômes légers à modérés (toux, fièvre, fatigue), 14 % d'entre eux ont des symptômes sévères (dyspnée et hypoxémie), et 6 % présentent un tableau clinique critique (insuffisance respiratoire, choc septique, insuffisance multi organique). Les principaux symptômes de la COVID-19 sont cités ci-dessous des plus fréquents au plus rares (WHO, 2020).

- Fièvre (87,9 %)
- Toux (67,7 %)
- Fatigue (38,1 %)
- Expectoration (33,4 %)
- Myalgie (14,8 %)
- Mal de gorge (13,9 %)
- Céphalée (13,6 %)
- Frissons (11,4 %)
- Nausée/Vomissements (5,0 %)
- Congestion nasale (4,8 %)
- Congestion conjonctivale (0,8 %)
- Perte de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie) (% inconnu)

2.3. Diagnostic

Plusieurs tests sont utilisés pour détecter si une personne est atteinte ou était précédemment atteinte du COVID-19. De nouvelles techniques ont été proposées en octobre 2020 pour faciliter les prélèvements et réduire la durée du diagnostic (HAS, 2020a ; HAS, 2020b). Les principaux tests utilisés sont (Butler-Laporte et al., 2021):

- **La RT-PCR :** C'est le test standard pour la détection du matériel génétique viral. Les échantillons sont du système respiratoire (écouvillons nasopharyngés) ou de la salive. De nouveaux kits de ce test sont en cours de développement pour détecter les nouvelles variantes apparues en Grande Bretagne, en Afrique du Sud et au Brésil.
- **Les tests antigéniques :** Ce sont des tests rapides d'orientation diagnostique qui permettent la détection du virus dans des prélèvements nasaux. Ce test est moins sensible que le test RT-PCR, mais permet d'avoir un résultat rapidement dans une durée qui ne dépasse pas une demi-heure d'où son utilité dans les tests de dépistage.
- **Les tests sérologiques :** permettent la détection des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 dans un échantillon sanguin. Ces tests peuvent confirmer si un sujet a été déjà atténué ou non par la COVID-19. Le test ELISA est le plus préféré car permet d'identifier les anticorps dirigés contre des épitopes susceptibles d'être modifiés à cause des mutations génétiques.
- **Les auto-tests COVID-19:** des auto-tests ont été développés pour détecter le SRAS-CoV-2. Les deux types d'échantillonnage sont possibles, que ce soit de la salive pour détecter le virus ou une goutte de sang pour détecter les anticorps. Vu que le sujet utilise ce test tout seul, des erreurs dans la manipulation ou l'interprétation de résultats peuvent survenir.

2.4. Traitements

Jusqu'à présent, les traitements proposés pour la COVID-19 sont symptomatiques ou basés sur des médicaments connus précédemment pour leur activité antivirale ; Malgré les nombreux essais cliniques, aucun traitement spécifique n'a prouvé son efficacité contre le SRAS-CoV-2 (OMS, 2020b).

2.4.1 Traitements non spécifiques

- **Le traitement symptomatique :** Principalement, le paracétamol pour soulager l'hyperthermie et l'hydratation continue. Pour les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ces médicaments peuvent, en effet, aggraver les atteintes infectieuses et surtout celles respiratoires (Matusik et al., 2020).
- **L'antibiothérapie :** Les co-infections bactériennes sont rares, les antibiotiques sont prescrits seulement dans les cas graves ou avec comorbidité (Matusik et al., 2020).
- **Traitement anticoagulant :** Vu les phénomènes thrombotiques associés au COVID-19, un traitement anticoagulant est conseillé pour la prévention du risque thrombotique (Susen et al., 2020).

2.4.2 Traitements spécifiques

- **La chloroquine et l'hydroxychloroquine :** La chloroquine a été précédemment utilisée pour le traitement des accès palustres alors que l'hydroxychloroquine est indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Ces médicaments ont été proposés pour le traitement du COVID-19 dès le début de la pandémie car ils ont montré une activité contre le SRAS-CoV-2 *in vitro* (Garcia-Cremades et al., 2020). Leurs mécanismes d'action seront détaillés dans le chapitre suivant.
- **Le remdésivir** c'est un analogue de l'adénosine qui perturbe l'ARN polymérase, ralentissant ainsi la réplication chez le virus. Initialement développé pour traiter l'infection par le virus Ebola, cette molécule a prouvé son efficacité contre le SRAS-CoV-2 *in vitro* et contre le SRAS-CoV-1 et le MERS *in vivo* sur des animaux. En Mars 2020, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a préconisé l'utilisation de ce médicament pour les cas graves (Wang Y. et al., 2020).
- **Le lopinavir :** Ce médicament a été étudié pour son activité contre le SRAS-CoV-2 où il a montré un effet *in vitro* (Jeon et al., 2020).

- **L'azithromycine** : C'est un antibiotique avec un effet immuno-modulateur. Ce médicament est utilisé dans le traitement de certaines affections respiratoires et a montré un effet antiviral lorsque utilisé en combinaison avec la chloroquine (**Arabi et al., 2019**)
- **Les anti-interleukines** : Ce sont des anticorps monoclonaux antagonistes pour les récepteurs des interleukines (IL), utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde. On retrouve essentiellement la tocilizumab et le sarilumab, antagonistes de l'IL-6, et l'anakinra antagoniste de l'IL-1. L'inhibition de ces cytokines permet d'atténuer la réaction inflammatoire excessive induite par le SRAS-CoV-2 (**Huet et al., 2020**).
- **Le plasma convalescent** : Cette méthode consiste à utiliser le plasma des personnes déjà guéries du COVID-19, qui contient les anticorps anti-SRAS-CoV-2, pour le traitement des patients ce qui leur permet d'acquérir une immunité passive (**Li L. et al., 2020**).

2.5. Vaccins

Jusqu'au février 2021, environ 293 projets pour développer des vaccins contre la maladie du COVID-19 étaient en cours (Tableau3) (**Shrotri et al., 2021**).

Tableau 3 : Les Vaccins en phase III des essais cliniques en février 2021 (Shrotri et al., 2021).

Type de vaccin	Entreprises / Partenaires
Vaccin Inactivé	Sinopharm / Beijing Institute of Biological Products Sinovac Sinopharm / Wuhan Institute of Biological Products Bharat / Indian Council of Medical (ICMR) / National Institute of Virology Erciyes university Institute of Medical Biology / Chinese Academy of medical Sciences Research Institute for Biological Safety Problems
Vaccin à vecteur viral	Cansino Biologics Inc / Beijing Institute of Biotechnology Gamaleya Research Institute Janssen Pharmaceutical Companies AstraZeneca / University of Oxford
Vaccin à ARN messenger	Pfizer / BioNTech / Fosum Pharma Moderna / NIAID Bayer / Curevac
Vaccin à ADN	Inovio Pharmaceuticals / International Vaccine Institute Osaka University / AnGes / Takara Bio
Vaccin à sous-unités protéiques	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical / Chinese Academy of Sciences
Vaccin à protéines recombinantes	Clover Pharmaceuticals Inc / GSK / Dynavax Novavax Medicago Inc

2.6. Statistiques

La COVID-19, apparue la fin du 2019 en Chine, a devenue une pandémie dès Janvier 2020, touchant le monde entier. Allant de 15 555 cas confirmés le 21 Avril 2020, jusqu'à 171 258 764 cas le 31 Mai 2021 avec 3 561 446 décès, cette maladie est devenue une triste réalité dans le monde. Les pays les plus touchés de point de vue nombre des cas, jusqu'à Mai 2021, sont les Etats-Unis (plus de 34 millions cas), l'Inde (plus de 28 millions cas) et le Brésil (plus de 16 millions cas) ; Le nombre de décès a dépassé 600 000 aux Etats-Unis, 460 000 en Brésil et 330 000 en Inde (Figure 5) (WHO, 2021).

En Algérie, Le premier cas, un ressortissant italien, a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud. En Mars 2020, la France a déclaré l'infection de deux citoyens Algériens ayant séjourné en Algérie et un foyer a été découvert à Blida. Depuis le 1^{er} Mai 2020, toutes les Wilayas de l'Algérie ont été affectées par la maladie (**Lounis, 2020**). Le 31 Mai 2021, l'Algérie a compté plus de 128000 cas et plus de 3400 décès (**WHO, 2021**).

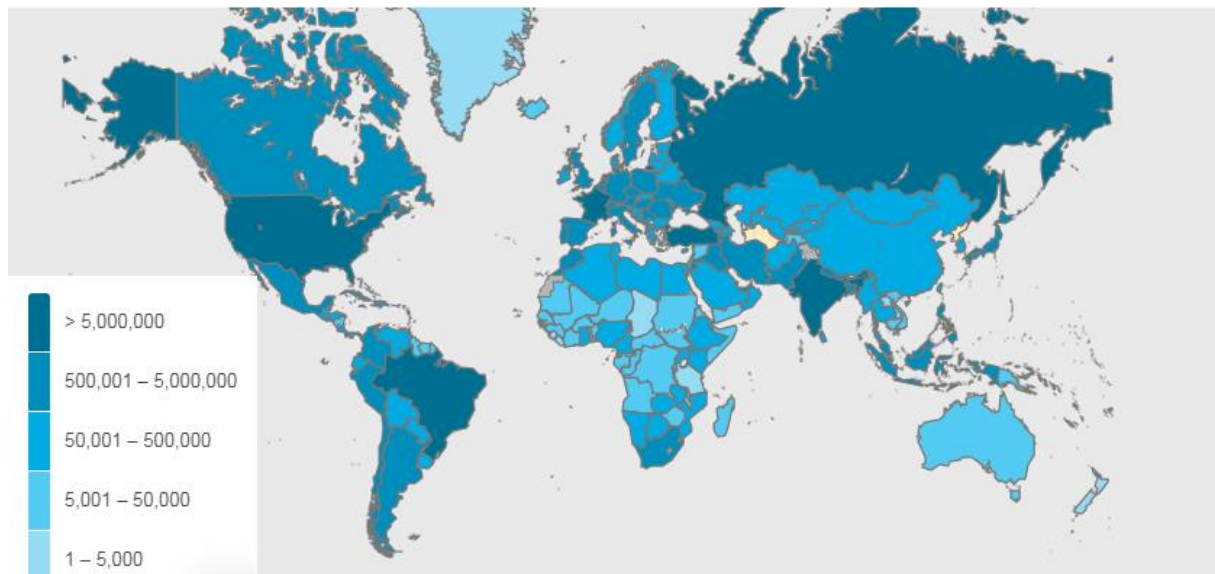


Figure 05 : Nombre total des cas confirmés de COVID-19 dans le monde notifiés le 18 Juin 2021 (WHO, 2021).

Chapitre 2:
La chloroquine
et l'hydroxychloroquine

1. Définition

La chloroquine (Nivaquine®) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) sont des médicaments antipaludiques bien connus ; L'émergence de nouvelles souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine a limité l'utilisation de ces molécules pour lutter contre le paludisme. Ces médicaments possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, ils ont la capacité de réguler la production du TNF α , d'interférons et de quelques cytokines, d'où leur utilisation dans le traitement de certaines maladies auto-immunes comme le lupus et la polyarthrite rhumatoïde (Weber et Levitz, 2000 ; Wang L. et al., 2015).

2. Historique de l'hydroxychloroquine

La légende raconte que l'histoire de l'hydroxychloroquine (HCQ) a commencé en 1638, lorsque l'épouse du vice-roi du Pérou, la comtesse Senchon, a souffert du paludisme en Amérique du Sud. Au lieu d'être traitée par saignée, qui était le traitement standard à l'époque, elle a été traitée par un guérisseur à base de plantes Inca avec de l'eucalyptus (l'arbre de la cordillère des Andes). Son efficacité étonnante a incité le vice-roi à renvoyer de grandes quantités de poudre d'eucalyptus en Espagne. Ensuite, leur distribution est contrôlée par l'église. Une autre version attribue la découverte du produit aux jésuites, d'où son nom, L'herbe des jésuites. Ils l'utilisaient notamment pour soulager les fièvres intermittentes qui éclataient chaque été à Rome. Sa forme active, la quinine, n'a été isolée de l'écorce de l'arbre que 200 ans plus tard. La première utilisation clinique de la quinine remonte à 1894 dans le lupus cutané. Mais surtout, l'utilisation généralisée de la quinacrine depuis 1930, notamment parmi les IG de la Seconde Guerre mondiale, a permis de démontrer l'efficacité de cette molécule dans les arthrites inflammatoires et les éruptions cutanées. L'ajout du composant hydroxyle (Fig.1) et donc le développement de l'HCQ ont conduit à une meilleure tolérance, notamment en ce qui concerne la prévention de la rétinopathie. Sa date de commercialisation remonte à 1955 (Wallace et al., 2012).

3. Composition chimique

La chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) ont des structures chimiques et des mécanismes d'action similaires. La CQ appartient à la famille des 4-aminoquinoléines, elle est administrée sous forme de sels de phosphate, alors que l'HCQ est administrée sous forme de sulfate. La CQ [7-chloro-4- (4-diéthylamino-1-méthylbutylamino) –quinoléine] est produite à

partir de la quinine (un alcaloïde végétal), elle résulte de la réaction de 4-diéthylamino-1-méthylbutylamine avec la 4,7-dichloroquinoléine à 180°C. L'HCQ est obtenue en introduisant un groupement hydroxyle dans la CQ (Figure 6) (Saghir *et al.*, 2021).

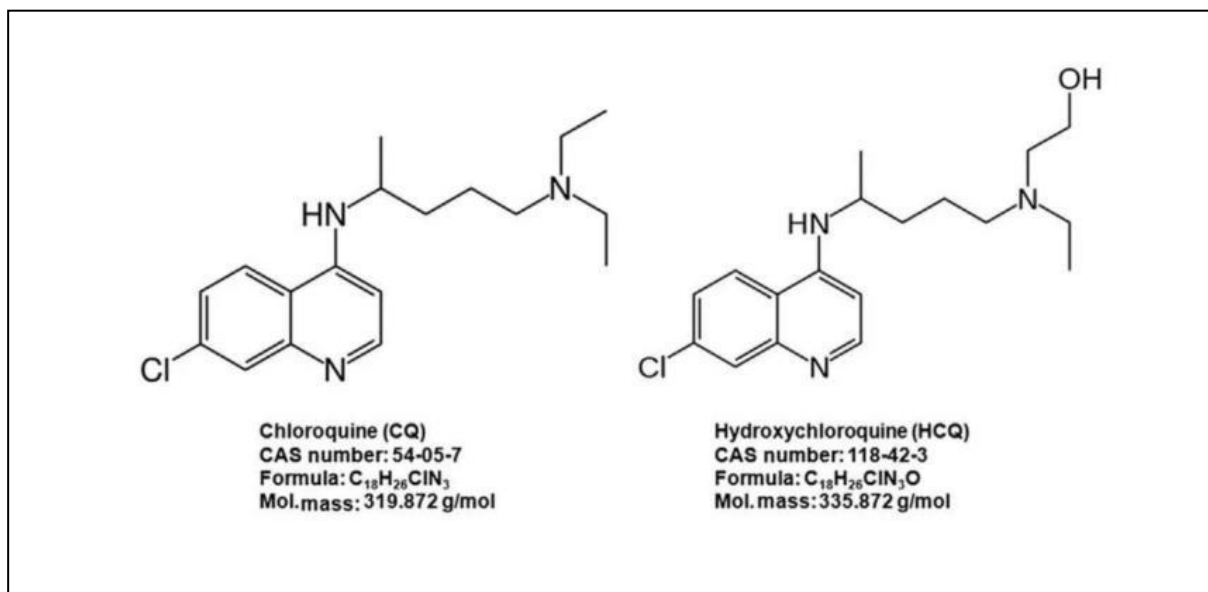


Figure 06 : Structure chimique de la chloroquine et de l'hydrox chloroquine (Zhou *et al.*, 2020).

4. Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine expliquant leurs activités antivirale, anti-inflammatoire et immuno-modulatrice sont multiples. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des bases faibles qui peuvent s'accumuler au niveau des lysosomes, causant la modification de leur pH, et interférant avec certaines enzymes. Elles ont ainsi la capacité d'inhiber l'entrée pH-dépendante de certains virus dans les cellules hôtes par l'inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire. L'augmentation du pH lysosomal cause aussi une modification de la glycosylation des protéines. Ces molécules sont capables aussi de bloquer la réplication virale (Savarino *et al.*, 2006). La modulation de l'acidification des lysosomes par l'hydroxychloroquine inhibe aussi l'activation des récepteurs de type plomb (TLR) et réduit la production de plusieurs cytokines inflammatoires, telles que l'IFN α , le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6. Une longue liste d'autres effets positifs a également été décrite : protection contre les rayons ultraviolets, réduction du taux de lipides favorisant l'athérosclérose, effet antiangiogénique, inhibition du BAFF (facteur d'activation des cellules B), réduction de la production d'œstrogènes, effet antimicrobien, effet antiprolifératif, action antioxydante et dissolution des complexes immuns circulants (Wallace *et al.*, 2012).

5. Effets secondaires

La chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent être à l'origine d'effets secondaires graves. Ces effets sont dominés par les lésions oculaires et cutanées. Le stockage dans des compartiments profonds et la longue demi-vie plasmatique causent l'accumulation de la chloroquine, surtout lorsque administrée à une dose élevée ou dans le cas d'une insuffisance rénale ou hépatique. En plus des symptômes subjectifs (anorexie, diarrhée, nausées), ces médicaments causent des démangeaisons de la peau et des troubles de la pigmentation de la peau et des cheveux. Dans l'œil, des dépôts de chloroquine dans la cornée et des troubles de l'accommodation peuvent survenir, en plus de la rétinopathie. Durant la grossesse, il y a un risque de lésions fœtales (avortement et perte d'audition). Un surdosage aigu est extrêmement dangereux, la dose létale est de 1 g pour les enfants et de 4 g pour les adultes (**Ochsendorf et Runne, 1991 ; Chaabouni et al., 2017**).

Chapitre 03 :
Traitement de la COVID-19
par la chloroquine
et l'hydroxychloroquine

1. Utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans le traitement des différentes infections virales

Les effets antiviraux de la chloroquine ont été suggérés il y a au moins 50 ans. Dès lors plusieurs études ont testé l'activité antivirale de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre plusieurs souches virales CoV et non-CoV. La majorité de ces études ont révélé une capacité substantielle de la CQ et de l'HCQ ainsi que de certains de leurs dérivés à inhiber la réplication virale avec une toxicité nulle à faible. Il a été démontré que la CQ inhibe la réplication de différents CoV, notamment le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2. Pour l'HCQ qui ne semble pas avoir d'effet significatif sur la réduction de la réplication du SRAS-CoV, elle a démontré de puissants effets inhibiteurs *in vitro* contre la réplication du SRAS-CoV-2. De même, ces composés ont montré une excellente activité antivirale *in vitro* contre plusieurs virus non-CoV (principalement des virus à ARN), par exemple, le VIH s'est avéré inhibé par la CQ seule ou en combinaison avec l'HCQ. Il a également été démontré que les virus de la grippe A et B sont inhibés par la CQ. Plusieurs autres études ont également rapporté un effet inhibiteur *in vitro* de la CQ sur plusieurs virus tels que le virus chikungunya (CHIKV), le virus zika (ZIKV), le virus Ebola (EBOV) et les virus de la dengue (DENV).

Pour les études menées sur des modèles animaux, la CQ n'a montré aucun effet significatif sur les CoV, y compris le SRAS-CoV et la réplication du virus de la péritonite infectieuse féline (FIPV). Cependant, il a été constaté que la CQ réduisait considérablement la dissémination et la réplication du HCoV-OC43 dans le système nerveux central de la souris. D'autre part, l'administration de la CQ a montré des résultats contradictoires lorsqu'elle est utilisée contre des virus à ARN non-CoV dans différents modèles animaux. Certaines études ont démontré l'efficacité antivirale de la CQ chez les souris infectées par le virus de la grippe A H5N1, ZIKV et EBOV. Cependant, plusieurs autres études n'ont montré aucun effet antiviral significatif de cette molécule contre les virus de la grippe A H1N1 et H3N2, contre les virus EBOV, Nipah (NiV), Hendra (HeV), CHIKV, Lassa (LASV) et le virus de la forêt de Semliki (SFV) chez la souris. De plus, La CQ a montré une toxicité importante dans les études *in vivo*, elle aggravait la maladie en causant une réponse accrue à l'IFN de type I et des réponses immunitaires retardées chez les macaques infectés par le CHIKV, une augmentation du taux de mortalité des souris infectées par le SFV et des hamsters infectés par le NiV ou le HeV (Tableau 4) (Roques et al., 2018 ; Touret et Lamballerie, 2020 ; Hashem et al., 2020).

Tableau 04 : Exemples d'infections virales pour lesquelles la chloroquine ou l'hydroxychloroquine ont été testées in vitro et dans des essais cliniques (Peymani et al., 2016)

Infection	Médicament testé	Activité <i>in vitro</i>	Efficacité dans les essais cliniques
VIH	Hydrox chloroquine	Inhibe la réplication du VIH	Diminution des CD4 et augmentation de la charge virale
Dengue	Chloroquine	Inhibe la réplication du virus	Pas d'efficacité clinique démontrée
Chikungunya	Chloroquine	Inhibe la réplication du virus	Pas d'effet sur la charge virale Augmentation des arthralgies
Grippe	Chloroquine (prophylaxie)	Inhibe la réplication des virus H1N1 et H3N2	Pas de prévention de la grippe Plus d'évènements indésirables dans le groupe chloroquine
Hépatite C	Chloroquine	Inhibe la réplication du VHC	Baisse de la charge virale ; l'effet disparaît à l'arrêt de la chloroquine

2. Mécanismes d'action de la chloroquine et l'hydroxychloroquine contre le SRAS-CoV-2 :

La CQ et l'HQC sont des bases faibles qui augmentent le pH des organites intracellulaires comme les lysosomes et les endosomes qui nécessitent un pH acide pour leur maturation et fonctionnement. La CQ a montré une capacité d'élever le pH des lysosomes (de 4,5 à 6,5 à une concentration de 100 μM), alors que l'effet de l'HQC sur les valeurs de pH des lysosomes et endosomes n'est pas connu jusqu'à présent. De plus, il a été prouvé que la CQ et l'HQC causent des changements dans la glycosylation des récepteurs ACE2, ce qui mène à l'inhibition de l'entrée du SRAS-CoV-2 à la cellule hôte. En plus de ces mécanismes déjà connus, un nouveau mécanisme d'action de la CQ et l'HQC contre le SRAS-CoV-2 a été décrit par Fantini et ses collaborateurs (2020). Il est bien connu que la protéine virale S utilise les acides sialiques et les récepteurs ACE2 connectés aux gangliosides de surface des cellules hôtes pour l'entrée du virus. Cette étude a démontré que la CQ et l'HQC ont une grande affinité à ces gangliosides et aux acides sialiques (Figure 7) (Saghir *et al.*, 2021).

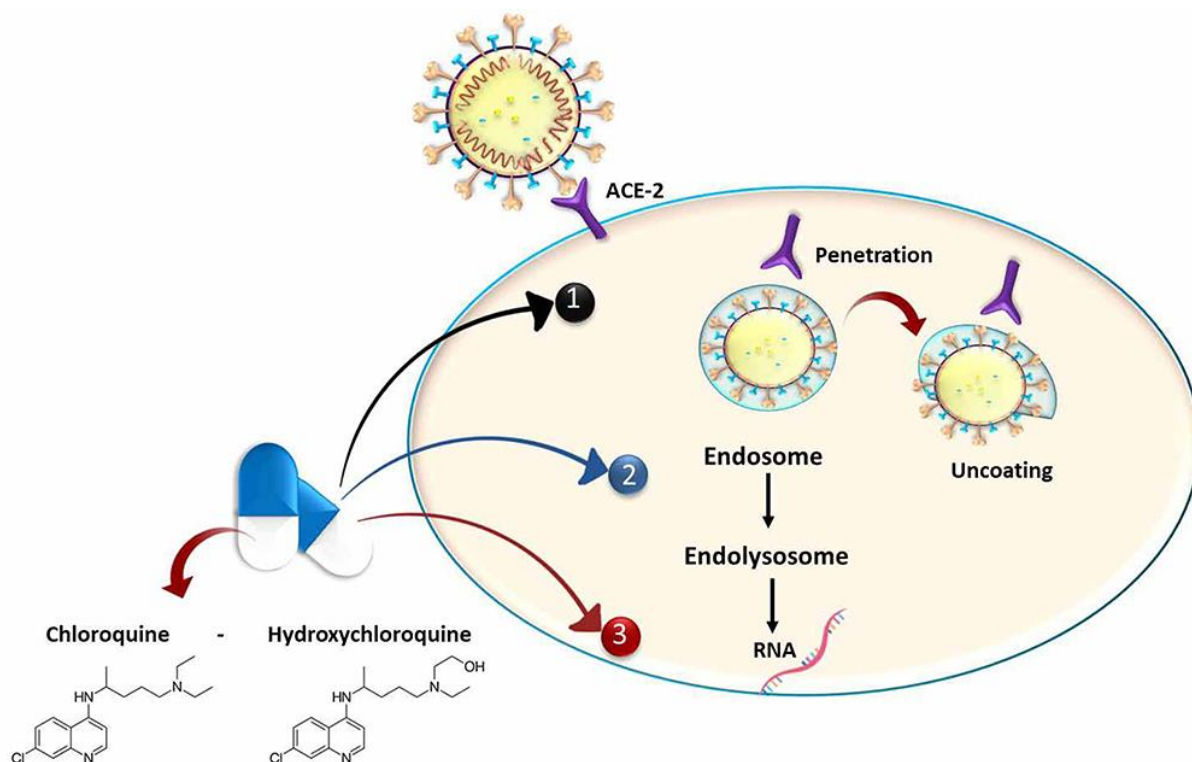


Figure 07 : Modes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre le SRAS-CoV-2 (Saghir *et al.*, 2021). 1 : Interférence avec la glycosylation de l'ACE2 inhibant l'attachement virus-récepteur. 2 : Augmentation du pH des organites acides empêchant l'endocytose et influençant les modifications post-traductionnelles de l'ARN viral récemment synthétisé et le transport des virions. 3 : blocage de la synthèse des protéines virales et de l'assemblage du virion.

De plus, la CQ et l'HCQ ont montré une capacité d'inhiber la transcription virale en se liant aux nucléotides Uracile et Adénine, soit par le groupement Cl, le groupement NH ou la fonction OH de la CQ ou de l'HCQ (Figure 8) (Schaper, 2020).

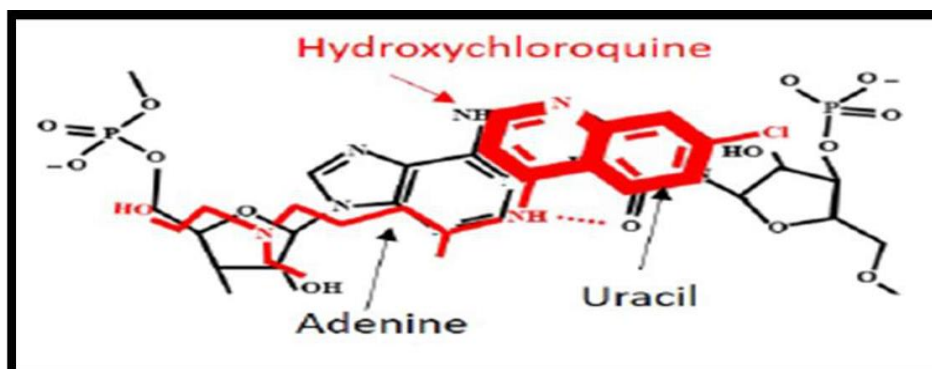


Figure 08 : Schéma qui représente le mode d'action de l'HCQ en se liant aux nucléotides de l'ARN viral (Schaper, 2020).

3. Traitement de la COVID-19 par la chloroquine et l'hydroxychloroquine

3.1. Etudes *in vitro* sur l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre le SRAS-CoV-2

La CQ et l'HCQ ont été testés sur des cellules VeroE6 des reins du singe vert Africain infectées par le SRAS-CoV-2. Les deux molécules réduisaient la réplication virale et la concentration cytotoxique 50% (CC₅₀) pour la CQ était de 273,2 μ M et pour l'HCQ était de 249,5 μ M, qui ne sont pas significativement différentes. Pour une meilleure comparaison entre les deux molécules, des courbes dose-effet ont été établies et les EC₅₀ (concentration où 50 % de l'effet maximal est observé) ont été calculées. L'EC₅₀ de la CQ ont été significativement inférieures à celles de l'HCQ (Liu et al., 2020). En revanche, dans une autre étude réalisée par Yao et ses collaborateurs (2020), l'HCQ (EC₅₀ = 0.72 μ M) a été nettement plus active que la CQ (EC₅₀ = 5.47 μ M), lorsque testées sur des cellules Vero infectées par le SRAS-CoV-2. Un effet synergique potentiel de l'HCQ à 5 μ M avec 5 ou 10 μ M d'azithromycine sur les cellules Vero a été démontré par Andreani et al. (2020).

3.2. Essais cliniques évaluant l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19

Vu l'effet antiviral de la CQ et de l'HCQ contre le SRAS-CoV-2 *in vitro*, plusieurs essais cliniques ont été établis sur des patients infectés ou suspectés d'être infectés par le virus dans

plusieurs pays. Dans ce travail, on a choisis 19 études disponibles en ligne discutant l'effet de la CQ ou de l'HCQ sur les patients. On a choisi des études dont le nombre des malades était important et/ou des études réalisées dans différents pays, utilisant la CQ ou l'HCQ comme molécule principale dans l'étude. Le tableau 5 résume les 19 études choisies.

Tableau 05 : Essais cliniques étudiant l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxy-chloroquine chez les patients atteints de la COVID-19.

Référence, pays de l'étude et date de publication	Echantillon	Traitements	Résultats
Chen J. et al. La chine (03 Mars 2020)	30 patients atteints de la COVID-19	Un groupe traité par l'HCQ (400 mg/j durant 5 jours) et un groupe contrôle qui a reçu des soins de base.	Le cas d'un patient du groupe HCQ est devenu sévère. Au jour 7, le test d'écouvillonnage était négatif dans 13 (86,7%) cas dans le groupe HCQ et 14 (93,3 %) cas dans le groupe témoin. Pas de différence entre les 2 groupes concernant la stabilisation de la température corporelle ou la durée d'hospitalisation.
Gautret et al. France (20 mars 2020)	Des patients atteints de la COVID-19 (cas confirmés)	20 patients ont reçu l'HCQ (200 mg 2x/j durant 10 jours). 6 patients ont reçu de l'HCQ + l'azithromycine (AZ) et un groupe contrôle.	La CQ prolonge significativement l'intervalle QT (le laps de temps qui sépare les ondes Q et T sur le tracé d'un électrocardiogramme), ce qui rend nécessaire la suivie des malades recevant la CQ par ECG.
Chen Z. et al. La chine (10 Avril 2020)	62 patients atteints de la COVID-19 (33 femmes et 29 hommes).	Tous les patients ont reçu un traitement de base et un groupe de 31 malades ont reçu un traitement supplémentaire de l'HCQ (400 mg/j) pendant 5 jours.	Le délai de récupération clinique (TTCR), le temps de récupération de la température corporelle normale et le temps de rémission de la toux ont été améliorés par la prise de l'HCQ. Une amélioration de la pneumonie pulmonaire a été mise en évidence chez

			80.6% dans le groupe HCQ par rapport au groupe contrôle 54.8%. La maladie s'est aggravée chez 12.9% des contrôles vs 0% dans le groupe HCQ.
Mahevas et al. France (14 avril 2020)	181 patients atteints d'une pneumonie induite par le SRAS-CoV-2	84 patients ont reçu l'HCQ et 97 patients forment le groupe contrôle.	20,2% des patients du groupe HCQ ont été transférés en réanimation ou sont décédés vs 22,1% dans le groupe contrôle. 2,8% des patients sont décédés vs 4,6% dans le groupe contrôle. 27.4% des patients ont développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë vs 24.1% dans le groupe contrôle. Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation de l'HCQ chez les patients hospitalisés pour une pneumonie hypoxique documentée SARS-CoV-2-positive.
Lee S H., et al. Corée (17 Avril 2020)	211 personnes suspectées d'avoir la COVID-19	Prophylaxie post-exposition évaluée après administration de l'HCQ aux sujets.	Tous les tests PCR des sujets après 14 jours de confinement étaient négatifs.
Van Den Broek et al. Hollande (29 Avril 2020)	95 patients suspectés d'avoir la COVID-19 (18 ans ou plus)	La CQ a été administrée aux patients et l'ECG a été établi pour suivre l'effet du traitement.	La CQ prolonge significativement l'intervalle QT (le laps de temps qui sépare les ondes Q et T sur le tracé d'un électrocardiogramme), ce qui rend nécessaire la suivie des malades recevant la CQ par ECG.
Geleris et al. Etats-Unis (7 Mai 2020)	1376 patients atteints de la COVID-19	Comparaison des patients recevant l'HCQ (600 mg 2 fois durant le premier jour, puis 400 mg/j pendant 5jours) et un groupe contrôle.	Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

<p>Tang et al. La Chine (14 Mai 2020)</p>	<p>150 patients infectés par le SRAS-CoV-2.</p>	<p>75 malades ont reçu un traitement de base, les autres 75 malades ont reçu le même traitement plus l'HCQ (1200 mg/j pour les 3 premiers jours, puis 800 mg/j durant 2 à 3 semaines selon les cas.</p>	<p>Pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la conversion négative du virus. Les symptômes indésirables ont été plus élevés chez les patients traités par l'HCQ.</p>
<p>Huang et al. La chine (28 Mai 2020)</p>	<p>373 patients infectés par le SRAS-CoV-2 (18 ans ou plus)</p>	<p>197 patients ont reçu la CQ 500 mg 1 ou 2 fois/j. 176 patients forment le groupe contrôle.</p>	<p>Le temps nécessaire pour la disparition du virus et de la fièvre est plus court dans le groupe traité par la CQ. Pas de symptômes indésirables graves dans ce groupe.</p>
<p>Rosenberg et al. Etats-Unis (Juin 2020)</p>	<p>1438 patients atteints de la COVID-19 (59.7% hommes, 4.3% femmes) âge médian de 63 ans</p>	<p>735 (51%) patients sous HCQ + AZ, 271 (19%) sous HCQ seule, 211 (15%) sous AZ seule 221 (20.3%) contrôle.</p>	<p>Les patients traités par les 3 protocoles étaient plus susceptibles d'avoir le diabète, une fréquence respiratoire >22/min, des résultats anormaux à l'imagerie thoracique, une saturation en O₂ inférieure à 90 % et une valeur d'aspartate aminotransférase supérieure à 40 U/L, par rapport au groupe contrôle. Pas de différence dans la mortalité des patients entre les groupes traités et le groupe contrôle.</p>
<p>Boulware et al. Etats-Unis et Canada (3 juin 2020)</p>	<p>821 sujets avec exposition à risque élevé ou modéré au Covid-19.</p>	<p>Deux groupes, le premier a reçu un placebo et le deuxième de l'HCQ (une dose de 800 mg, puis 600 mg après 6 à 8h, puis 600 mg/j durant 4 jours).</p>	<p>L'HCQ n'a montré aucun effet pour la prévention de la COVID-19 ou des maladies compatibles avec la COVID-19. En plus les symptômes ont été plus fréquents chez les sujets qui ont reçu l'HCQ.</p>
<p>Chen L. et al. La chine (22 Juin 2020)</p>	<p>48 patients atteints de COVID-19</p>	<p>3 groupes formés : Groupe 1 : 18 patients ont reçu la CQ (1000 mg le premier jour puis 500 mg/j durant 9 jours). Groupe 2 : 18</p>	<p>Le temps nécessaire pour atteindre la conversion négative du virus était significativement plus court sous CQ et HCQ que dans le groupe de contrôle. Les groupes CQ et HCQ ont également montré des</p>

		patients ont reçu l'HCQ (200 mg/j durant 10 jours). Groupe 3 : groupe contrôle (12 patients).	tendances à la réduction de la durée d'hospitalisation et à l'amélioration des résultats de la tomodensitométrie pulmonaire. Les symptômes indésirables ont été plus fréquents dans les groupes de la CQ et l'HCQ que le groupe contrôle.
Mitja et al. Espagne (16 juillet 2020)	293 patients atteints de la COVID-19	Patients randomisés en 2 groupes : HCQ 800 mg le premier jour, puis 400 mg/j pendant 6 jours (136 patients) vs groupe recevant des soins standards (157 patients).	Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.
Cavalcanti et al. Brésil (23 Juillet 2020)	504 patients atteints de la COVID-19 (18 ans ou plus)	3 groupes : Groupe 1 : HCQ Groupe 2 : HCQ + AZ Groupe 3 : contrôle.	L'utilisation de l'HCQ, seule ou avec l'azithromycine, n'a pas améliorée l'état clinique après 15 jours par rapport aux soins standards.
Abd-Elsalam et al. L'Egypte (14 Aout 2020)	194 sujets suspectés d'avoir COVID-19 et sujets avec infection confirmée.	97 patients ont reçu l'HCQ (400 mg 2fois le premier jour, puis 200 mg/j durant 14 jours). 97 patients ont reçu les soins standards.	Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.
Skipper et al. Etats-Unis et Canada (20 Octobre 2020)	423 patients infectés par le SARS-CoV-2 ou suspectés d'être infectés avec symptômes (étude en ligne).	HCQ (800 mg une fois, puis 600 mg durant 6 à 8 heures, puis 600 mg/j pendant 4 jours) vs placebo groupe.	L'hydroxychloroquine n'a pas réduit la gravité des symptômes chez les patients atteints de la COVID-19 précoce et légère.
RECOVERY collaborative group Royaume-Uni (19 Novembre 2020)	4716 patients atteints de la COVID-19	1561 patients ont reçu de l'HCQ 3155 ont reçu des soins de base.	Parmi les patients hospitalisés avec Covid-19, ceux qui ont reçu de l'HCQ n'ont pas eu une incidence de décès plus faible après 28 jours que ceux qui ont reçu des soins habituels.

<p>Magagnoli et al. Etats-Unis (18 Décembre 2020)</p>	<p>807 patients atteints de la COVID-19.</p>	<p>Les patients ont été subdivisés en 3 groupes : un groupe qui a reçu l'HCQ, un groupe l'HCQ + l'azithromycine (AZ) et un groupe qui n'a pas reçu de l'HCQ.</p>	<p>. Pas de réduction significative de la mortalité ou du besoin de ventilation mécanique avec un traitement à l'HCQ sans ou avec AZ.</p>
<p>WHO Solidarity Trial Consortium Etude dans 30 pays (11 Février 2021)</p>	<p>11 330 patients atteints de la COVID-19</p>	<p>954 patients ont reçu l'HCQ et 4088 patients forment un groupe contrôle. Le reste ont reçu d'autres molécules qui ne font pas partie de notre travail.</p>	<p>L'HCQ n'a pas eu d'effet sur la mortalité, la ventilation ou la durée d'hospitalisation des patients.</p>

3.3. Discussion

Les effets antiviraux *in vitro* de la CQ et l'HCQ ont suscité beaucoup d'espoir pour le traitement de la maladie de COVID-19, mais la démonstration d'une activité antivirale *in vitro* n'est évidemment pas synonyme d'efficacité sur des paramètres cliniquement pertinents. Dans ce travail, parmi les 19 études résumées, il y avait une contradiction dans les résultats obtenus d'une étude à l'autre, mais la plupart des études ont confirmé que l'utilisation de la CQ et l'HCQ n'a pas diminué la mortalité et la durée d'hospitalisation des patients et n'a pas amélioré les symptômes de la maladie. On note aussi que la plupart des études ont utilisé l'HCQ et pas la CQ à cause de la toxicité connue et considérable de celle-ci par rapport à son dérivé l'HCQ. Quelques études ont testé l'effet synergétique de l'HCQ et de l'azithromycine ; cette dernière a amélioré l'effet de l'HCQ *in vitro*, ainsi que dans une seule étude parmi celles résumées dans le tableau ; dans les trois autres études qui ont mentionné la synergie entre ces deux molécules, aucun effet n'a été prouvé sur les patients.

Conclusion

La pandémie de COVID-19 a causé une morbidité et une mortalité graves dans le monde entier, ainsi que des dommages sociaux, éducatifs et économiques majeurs. Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux spécifique, dont l'efficacité a été confirmée. Cependant, plusieurs agents et vaccins antiviraux et immuno-modulateurs sont en cours de recherche et de développement en tant que méthodes de traitement potentielles ; parmi ces agents, on trouve la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Jusqu'à présent, il n'y a pas suffisamment de preuves cliniques pour tirer des conclusions sur l'efficacité ou l'innocuité clinique de l'hydroxychloroquine (ou de la chloroquine) dans le traitement du COVID-19.

Les données des premières expériences *in vitro* ont montré que la chloroquine/hydroxychloroquine sont efficaces contre le SRAS-COV-2. Cependant, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a renforcé sa surveillance des effets indésirables liés à l'utilisation de ces traitements pour gérer le COVID-19. Le HCSP (Haut Commissariat à la Santé Publique) recommande de renforcer les réglementations nationales et internationales en s'appuyant sur de nouvelles données et l'évaluation d'essais utilisant l'hydroxychloroquine seule ou en association pour traiter les patients atteints de la COVID-19.

Les médecins sont invités alors à faire preuve de prudence dans l'utilisation de l'hydroxychloroquine, en dehors des indications approuvées, dans la gestion de la maladie et la prescription de ce médicament doit être limitée aux établissements médicaux, accompagnée d'une surveillance cardiaque et d'un suivi pharmacologique thérapeutique adaptés. En fin de compte, ces données devraient fournir des informations pour de futures études et essais visant à évaluer le rôle de ces médicaments et d'autres dans le traitement de cette infection. Donc on peut dire que l'efficacité de la CQ et l'HCQ sur le COVID-19 est une solution médicale provisionnelle mais ce n'est pas satisfaite ou définitive.

Références bibliographiques

1. **Abd-El salam, S., Esmail, E. S., Khalaf, M., Abdo, E. F., Medhat, M. A., Abd El Ghafar, M. S., ... & Alborai, M. (2020).** Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(4), 1635-1639.
2. **Andreani, J., Le Bideau, M., Duflot, I., Jardot, P., Rolland, C., Boxberger, M., ... & Raoult, D. (2020).** In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial pathogenesis*, 145, 104228.
3. **Arabi, Y. M., Deeb, A. M., Al-Hameed, F., Mandourah, Y., Almekhlafi, G. A., Sindi, A. A., ... & Saudi Critical Care Trials group. (2019).** Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*, 81, 184-190.
4. **Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020).** Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, 11(7), 995-998.
5. **Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020).** COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de Médecine Interne*.
6. **Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., ... & Hullsiek, K. H. (2020).** A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 517-525.
7. **Butler-Laporte, G., Lawandi, A., Schiller, I., Yao, M. C., Dendukuri, N., McDonald, E. G., & Lee, T. C (2021).** Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*.
8. **Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A., ... & Berwanger, O. (2020).** Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052.
9. **Chaabouni, R., Younes, K. B., Gharbi, H., Mesrati, H., Hammami, F., Boudaya, S., ... & Turki, H. (2017, December).** Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) tardive secondaire à l'hydroxychloroquine: à propos de 4 cas. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 144, No. 12, p. S146). Elsevier Masson.
10. **Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., & Zhang, Y. & Yin, P.(2020).** Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*.
11. **Chen, J., Qi, T., Liu, L., Ling, Y., Qian, Z., Li, T., ... & Lu, H. (2020).** Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Journal of infection*, 80(5), e1-e6.

12. **Chen, L., Li, Q., Zheng, D., Jiang, H., Wei, Y., Zou, L., ... & Qiao, J. (2020).** Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382(25), e100.
13. **Chen, Z., Hu, J., Zhang, Z., Jiang, S., Han, S., Yan, D., ... & Zhang, Z. (2020).** Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medrxiv.
14. **De Wilde, A. H., Snijder, E. J., Kikkert, M., & van Hemert, M. J. (2018).** Host factors in coronavirus replication. *Roles of host gene and non-coding RNA expression in virus infection*, 1-42.
15. **Fakhouri, E. W., Peterson, S. J., Kothari, J., Alex, R., Shapiro, J. I., & Abraham, N. G. (2020).** Genetic polymorphisms complicate COVID-19 therapy: Pivotal role of HO-1 in cytokine storm. *Antioxidants*, 9(7), 636.
16. **Fantini, Di Scala, C., Chahinian, H., & Yahi, N. (2020).** Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105960.
17. **Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020).** Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*, 46(7), 1339–1348.
18. **Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020).** Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*.
19. **Garcia Cremades, M., Solans, B. P., Hughes, E., Ernest, J. P., Wallender, E., Aweeka, F., ... & Savic, R. M. (2020).** Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: an integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(2), 253-263.
20. **Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., ... & Raoult, D. (2020).** Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*, 34, 101663.
21. **Ge, X. Y., Yang, W. H., Zhou, J. H., Li, B., Zhang, W., Shi, Z. L., & Zhang, Y. Z. (2017).** Detection of alpha-and betacoronaviruses in rodents from Yunnan, China. *Virology journal*, 14(1), 11.
22. **Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., ... & Schluger, N. W. (2020).** Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2411-2418.

23. **Gobeil, S. M., Janowska, K., McDowell, S., Mansouri, K., Parks, R., & Manne, K. (2021).** D614G mutation alters SARS-CoV-2 spike conformation and enhances protease cleavage at the S1/S2 junction. *Cell Rep.* 2021; **34** (2): 108630.
24. **Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Ziebuhr, J. (2020).** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, **5** (4), 536–544. *doi. org/10.1038/s41564-020-0695-z*.
25. **Hashem, A. M., Alghamdi, B. S., Algaissi, A. A., Alshehri, F. S., Bukhari, A., Alfaleh, M. A., & Memish, Z. A. (2020).** Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel medicine and infectious disease*, 101735.
26. **Haute autorité de santé (HAS), 2020a.** Revue rapide sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3222428/fr/revue-rapide-sur-les-tests-rt-pcr-sars-cov-2-sur-prelevement-salivaire.
27. **Haute autorité de santé (HAS), 2020b.** Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213483/fr/revue-rapide-sur-les-tests-de-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2.
28. **Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020).** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, **181**(2), 271-280.
29. **Huang, H. Y., Lin, Y. C. D., Li, J., Huang, K. Y., Shrestha, S., Hong, H. C., ... & Huang, H. D. (2020).** miRTarBase 2020: updates to the experimentally validated microRNA–target interaction database. *Nucleic acids research*, 48(D1), D148-D154.
30. **Huet, T., Beaussier, H., Voisin, O., Jouveshomme, S., Dauriat, G., Lazareth, I., ... & Hayem, G. (2020).** Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, **2**(7), e393-e400.
31. **Hui, K. P., Cheung, M. C., Perera, R. A., Ng, K. C., Bui, C. H., Ho, J. C., ... & Chan, M. C. (2020).** Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**(7), 687-695.
32. **Jackson, B., Rambaut, A., Pybus, O. G., Robertson, D. L., Connor, T., & Loman, N. J. (2021).** Recombinant SARS-CoV-2 genomes involving lineage B. 1.1. 7 in the UK. *Virological. March*.
33. **Jeon, S., Ko, M., Lee, J., Choi, I., Byun, S. Y., Park, S., ... & Kim, S. (2020).** Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **64** (7), e00819-20.

34. **Jin, P., Li, J., Pan, H., Wu, Y., & Zhu, F. (2021).** Immunological surrogate endpoints of COVID-2019 vaccines: the evidence we have versus the evidence we need. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6(1)**, 1-6.
35. **Keyaerts, E., Vijgen, L., Maes, P., Neyts, J., & Van Ranst, M. (2004).** In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and biophysical research communications*, **323(1)**, 264-268.
36. **Lee, J. J., Kim, H. J., Čeko, M., Park, B. Y., Lee, S. A., Park, H., ... & Woo, C. W. (2021).** A neuroimaging biomarker for sustained experimental and clinical pain. *Nature medicine*, **27(1)**, 174-182.
37. **Lee, S. H., Son, H., & Peck, K. R. (2020).** Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals?. *International journal of antimicrobial agents*, **55(6)**, 105988.
38. **Lepira, F. B. (2020).** Infection à «Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-COV-2)»: bases biomoléculaires du traitement antiviral ciblant le cycle de vie du virus Sars-cov-2 life cycle and biomolecular basis of antiviral therapy. *Ann. Afr. Med.*, **13(3)**, e3702.
39. **Li, G., & De Clercq, E. (2020).** Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews Drug discovery*, **19 (3)**, 149-150.
40. **Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., ... & Liu, Z. (2020).** Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*, **324(5)**, 460-470.
41. **Liu, W., Zhang, Q. I., Chen, J., Xiang, R., Song, H., Shu, S., ... & Liu, Y. (2020).** Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, **382(14)**, 1370-1371.
42. **Lounis, S. (2020).** Multiple-scattering approach for multi-spin chiral magnetic interactions: application to the one-and two-dimensional Rashba electron gas. *New Journal of Physics*, **22(10)**, 103003.
43. **Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020).** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, **395(10224)**, 565-574.
44. **MacLean, A., Young, R. M., Bellotti, V. M., & Moran, T. P. (2020).** Questions, options, and criteria: Elements of design space analysis. In *Design rationale* (pp. 53-105). CRC Press.
45. **Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T. H., Hardin, J. W., Sutton, S. S., & Ambati, J. (2020).** Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med*, **1(1)**, 114-127.
46. **Mahévas, M., Tran, V. T., Roumier, M., Chabrol, A., Paule, R., Guillaud, C., ... & Costedoat-Chalumeau, N. (2020).** Clinical efficacy of hydroxychloroquine in

- patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Bmj*, 369.
47. **Matusik, É., Ayadi, M., & Picard, N. (2020).** Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualites Pharmaceutiques*, **59 (599)**, 27-33.
 48. **Menezes, M. E. (2020).** Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). *A Tempestade do Coronavírus*, **52(2)**, 122-30.
 49. **Mitjà, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M., Tebe, C., Peñafiel, J., Tobias, A., ... & Vall-Mayans, M. (2020).** Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*.
 50. **Murphy, F., Hinojosa, A., & Osman, S. (2013).** A view from the community: African-American, Hispanic, and African immigrant perspectives. *Community-based participatory health research: Issues, methods, and translation to practice*, 51-78.
 51. **Naveca, F., da Costa, C., Nascimento, V., Souza, V., Corado, A., Nascimento, F., ... & Resende, P. C. (2021).** SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P. 1 in Amazonas, Brazil. *virological.org*.
 52. **Ochsendorf, F. R., & Runne, U. (1991).** Chloroquine and hydroxychloroquine: side effect profile of important therapeutic drugs. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, **42(3)**, 140-146.
 53. **Organisation mondiale de la Santé (OMS, 2020a).** Protocole d'évaluation des facteurs de risque potentiels de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les agents de santé dans un établissement de santé. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332139>.
 54. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2020b).** Q&A on coronaviruses (COVID-19). Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses>.
 55. **Peymani, P., Yeganeh, B., Sabour, S., Geramizadeh, B., Fattahi, M. R., Keyvani, H., ... & Lankarani, K. B. (2016).** New use of an old drug: chloroquine reduces viral and ALT levels in HCV non-responders (a randomized, triple-blind, placebo-controlled pilot trial). *Canadian journal of physiology and pharmacology*, **94(6)**, 613-619.
 56. **Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., ... & Pybus, O. G. (2020).** A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature microbiology*, **5(11)**, 1403-1407.
 57. **RECOVERY Collaborative Group. (2020).** Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, **383(21)**, 2030-2040.

58. **Roques, P., Thiberville, S. D., Dupuis-Maguiraga, L., Lum, F. M., Labadie, K., Martinon, F., ... & Le Grand, R. (2018).** Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses*, *10*(5), 268.
59. **Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., ... & Zucker, H. A. (2020).** Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *Jama*, *323*(24), 2493-2502.
60. **Ruiz-Irastorza, G., Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., & Khamashta, M. A. (2010).** Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*, *69*(01), 20-28.
61. **Saghir, S. A., AlGabri, N. A., Alagawany, M. M., Attia, Y. A., Alyileili, S. R., Elnesr, S. S., ... & Abd El-Hack, M. E. (2021).** Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention and treatment of COVID-19: A fiction, hope or hype? An updated review. *Therapeutics and clinical risk management*, *17*, 371.
62. **Savarino, A., Di Trani, L., Donatelli, I., Cauda, R., & Cassone, A. (2006).** New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet infectious diseases*, *6*(2), 67-69.
63. **Schaper, C. (2020).** A Mechanism of Action for Hydroxychloroquine and Azithromycin to Inhibit Coronavirus Disease COVID-19.
64. **Shrotri, M., Swinnen, T., Kampmann, B., & Parker, E. P. (2021).** An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. *The Lancet Global Health*, *9*(5), e590-e592.
65. **Skipper, C. P., Pastick, K. A., Engen, N. W., Bangdiwala, A. S., Abassi, M., Lofgren, S. M., ... & Boulware, D. R. (2020).** Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, *173*(8), 623-631.
66. **Susen, S., Tacquard, C. A., Godon, A., Mansour, A., Garrigue, D., Nguyen, P., ... & Gruel, Y. (2020).** Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT. *Proposition du GIHP et du GFHT. Version Courte*.
67. **Tang, B., Bragazzi, N. L., Li, Q., Tang, S., Xiao, Y., & Wu, J. (2020).** An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov). *Infectious disease modelling*, *5*, 248-255.
68. **Touret, F., & de Lamballerie, X. (2020).** Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral research*, *177*, 104762.
69. **Treanor, J., & Falsey, A. (1999).** Respiratory viral infections in the elderly. *Antiviral research*, *44*(2), 79.

70. **Urgences-Online, 2020.** Mise au point quotidienne sur le COVID-19. Consulté le: 25.04.2021. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html?lang=fr>.
71. **Van den Broek, M. P. H., Möhlmann, J. E., Abeln, B. G. S., Liebregts, M., Van Dijk, V. F., & Van de Garde, E. M. W. (2020).** Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Netherlands Heart Journal*, 28(7), 406-409.
72. **Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... & Munster, V. J. (2020).** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 382(16), 1564-1567.
73. **Vincent, M. J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B. R., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., ... & Nichol, S. T. (2005).** Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal*, 2(1), 1-10.
74. **Wallace, D. J., Gudsoorkar, V. S., Weisman, M. H., & Venuturupalli, S. R. (2012).** New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(9), 522.
75. **Wang, L. F., Lin, Y. S., Huang, N. C., Yu, C. Y., Tsai, W. L., Chen, J. J., ... & Chang, T. H. (2015).** Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 35(3), 143-156.
76. **Wang, X., Xu, W., Hu, G., Xia, S., Sun, Z., Liu, Z., ... & Lu, L. (2020).** SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular and Molecular Immunology*, 1.
77. **Wang, Y., Zhou, F., Zhang, D., Zhao, J., Du, R., Hu, Y., ... & Wang, C. (2020).** Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials*, 21, 1-11.
78. **Weber, S. M., & Levitz, S. M. (2000).** Chloroquine interferes with lipopolysaccharide-induced TNF- α gene expression by a nonlysosomotropic mechanism. *The Journal of Immunology*, 165(3), 1534-1540.
79. **Wenzhong Liu, Hualan Li;** COVID-19:Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism; School of Computer Science and Engineering, Sichuan University of Science & Engineering, Zigong, 643002, China, School of Life Science and Food Engineering, Yibin University, Yibin,644000, China; Avril 2020.
80. **WHO Solidarity Trial Consortium. (2021).** Repurposed antiviral drugs for COVID-19 interim WHO SOLIDARITY trial results. *New England journal of medicine*, 384(6), 497-511.
81. **Wickramasinghe, N. C., Steele, E. J., Gorczynski, R. M., Temple, R., Tokoro, G., Qu, J., ... & Klyce, B. (2020).** Comments on the Origin and Spread of the 2019 Coronavirus. *Virol Curr Res*, 4(1).

82. **Wong, G., Liu, W., Liu, Y., Zhou, B., Bi, Y., & Gao, G. F. (2015).** MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell host & microbe*, **18**(4), 398-401
83. **Woo, P. C., Lau, S. K., Lam, C. S., Lau, C. C., Tsang, A. K., Lau, J. H., ... & Yuen, K. Y. (2012).** Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of virology*, **86**(7), 3995-4008.
84. **World Health Organization, 2020.** Protocol for assessment of potential risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) among health workers in a health care setting, 23 March 2020, disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332071>.
85. **World Health Organization , 2021.** WHO Coronavirus dashboard, disponible sur: <https://covid19.who.int/>.
86. **Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020).** Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, **367**(6483), 1260-1263.
87. **Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020).** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, **579**(7798), 265-269.
88. **Wu, Y., Ho, W., Huang, Y., Jin, D. Y., Li, S., Liu, S. L., ... & Zheng, Z. M. (2020).** SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet*, **395**(10228), 949-950.
89. **Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., Cao, B., 2020.** Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. **395**, 1054– 1062.
90. **Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020).** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.