



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé

**Traitement de recours au Corona virus COVID 19 :
chloroquine & effets indésirables**

Présenté par : MOKHTAR AHDOUGA Wafa
RAHALI Bouchra

Soutenu le : Juillet 2021

Devant le jury:

| | | | |
|--------------------|----------------------|-----|-----------------------------|
| Président : | BELALMI Nour Elhouda | MAA | Univ. de Bordj Bou Arreridj |
| Encadrant: | BENRADIA Hamida | MCB | Univ. de Bordj Bou Arreridj |
| Examineur : | BOUSSAHEL Soulef | MCB | Univ. de Bordj Bou Arreridj |

Année universitaire : 2020/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements



Remerciements

Nous remercions tout d'abord Allah tout puissant, pour nous avoir donnée la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail. Car l'homme propose mais Dieu dispose.

*A notre enseignante et encadrant **M^{me} Hamida Benradia***

(Maitre de conférences B, Université Mohamed El Bachir El Ibrahim, Borj Bou Arréridj.

Membre de

L'équipe de recherche du Laboratoire de la Biologie Animale Appliqué, Annaba)

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré. Pour votre suivi tout au long de l'élaboration de ce travail, votre encadrement, votre orientation, qui nos ont permis d'avoir une approche objective de nos projet de mémoire, Nous avons apprécié votre gentillesse et Nous vous remercions pour vos efforts inlassables
feuillez trouver ici l'expression de notre vive gratitude,
Notre profond respect et nos sincères remerciements.*

*Nos remercions par la même occasion Mme BELALMI Nour Elhouda & BOUSSAHEL Soulef
d'avoir accepté de faire partir de ce jury afin d'évaluer notre travail*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs surtout : **M. Abd El Wahab Dhiyat, M. Yuba Bellik, M^{me} Hassina Gergour, M^{me} Moumni Wissam, M Youcef Mezouki, M Ben youcef Nabil, M Amara Korba Raouf, M Zain El Abidin Fellahi et M Hichem Mezdour.***

Qui nos ont enseignés et qui par leurs compétences, la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

*Nos remerciements vont à l'ensemble des membres du Centre Covid 19 de l'hôpital de Mansourah et à **M. Adel Bendif** (Directeur Adjoint des Services Activité Sanitaire de L'hôpital Bouzidi Lakhder BBA)*

Nous sommes profondément remercions à toute personne qui nous a aidés de près ou de loin, directement ou indirectement durant nos études.



Dédicaces



Dédicaces

Je commence par rendre grâce à dieu et sa bonté, pour la patience, la compétence et le courage qu'il m'a

Donné pour arriver à ce stade.

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions je dédie ce travail :

Ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du

Dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mon cher père

Rien ne peut exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour vous. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Aucune dédicace ne saurait être assez bonne pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accordez santé, longue vie et bonheur.

Ames chères frères MOURAD

Je vous remercie pour votre gentillesse, dans les moments les plus difficiles.

A ma très chère sœur KANZA et CHAIMA

Que j'aime tant tu es mon éclair de lune chaque jour qui passe je remercie ALLAH de t'avoir dans ma vie je te souhaite tout le bonheur du monde que dieu te protège.

A mes chères amis : Wafa, Amira, Amina, Bouthayna, zahra, Nesrin, Houda.

*Merci pour tous ceux et celles qui m'ont aidé d'une façon ou d'une autre dans ce travail, Je les remercie du
Fond du cœur.*

Bouchra

Dédicaces

À ALLAH

Au bon DIEU, Le Clément, Le Miséricordieux. Qui m'a guidé dans le bon chemin. Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements.

A mes chers parents

Pour leur patience, leur soutien, les sacrifices et tous les efforts consentis pour mon éducation et ma formation. Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance, mon amour et mon affection.

A mes chères sœurs Nassima, Samia, Faiza, Nawel et Manal

Merci d'avoir été toujours présente pour moi. Merci pour votre soutien continu, vos encouragements et vos incitations à faire toujours de mon mieux. Que ce modeste travail soit l'expression de mon amour et ma tendresse. Que Dieu vous bénisse et vous protège.

A mes chers frères Yaçine et Abd El Hakim

Merci pour vos encouragements et pour les moments quand a pu partager ensemble. J'espère que l'avenir sera Plein de belles choses pour vous.

Aux filles et aux fils de mon frère et de mes sœurs Hiba El Rahman, Amina, Maya, Mariem, Hadjer, Riyam, Hossem, Mahdi

Je vous remercie pour chaque instant où j'ai souri, car vous êtes le secret de mon bonheur et de la renaissance de mon enfance. Je prie Dieu de vous faire réussir et de vous protéger de tout mal.

A ma famille

Tous les mots ne peuvent exprimer tous mes sentiments de respect, et d'amour envers vous. Qu'ALLAH Puisse vous accorder une longue vie, santé, et paix.

A mes chers amis Warda, Samia, Bouchra, Asma, Widad, Hind, Dihya, Sonia, Nafissa, Amina, Achwak

En souvenir des bons moments passés ensemble et pour l'amitié inconditionnelle qui nous réunit. Pour les aventures que nous avons vécues et pour toutes celles qui nous attendent. Que l'avenir sera plein de belles choses pour vous.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

A LA PROMOTION De science biologique et surtout à la promotion de spécialité de toxicologie 2021.

Wafa



Tables des matières



Tables des matières

| | |
|---|-------------------------------------|
| Liste des abréviations | |
| Liste des figures | |
| Liste des tableaux | |
| Introduction | Error! Bookmark not defined. |
| Partie 01: Synthèse bibliographique | |
| Chapitre 01: Coronavirus-19 | |
| 1 Définition | 3 |
| 2 Historique..... | 3 |
| 3 Structure & organisation génétique | 4 |
| 3.1 Organisation génomique du SARS-CoV 2..... | 5 |
| 4 Origine du COVID-19..... | 6 |
| 5 Transmission du COVID-19..... | 7 |
| 6 Physiopathologie | 7 |
| 6.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte | 7 |
| 6.2 Cycle de réplication | 8 |
| 7 Symptôme clinique de la maladie du COVID-19..... | 9 |
| 8 Les facteurs de risques | 10 |
| 8.1 Comorbidités | 10 |
| 8.2 Autres facteurs | 10 |
| 8.2.1 L'âge | 10 |
| 8.2.2 L'immunosénescence..... | 11 |
| 8.2.3 Les facteurs génétiques :..... | 11 |
| 9 Les mécanismes d'action | 11 |
| 9.1 Immunopathologie | 11 |
| 9.2 Une maladie pro-thrombotique | 13 |
| 9.3 Atteinte d'organe..... | 14 |
| 9.3.1 Cardiopathologie | 14 |
| 9.3.2 Physiopathologie rénale | 15 |
| 10 Diagnostic | 16 |
| 10.1 RT-qPCR..... | 17 |
| 10.2 Tests immunologiques ou tests sérologiques | 18 |
| 11 Traitement & vaccin | 18 |
| 11.1 Traitement..... | 18 |
| 11.2 Vaccine | 19 |
| Chapitre 02: La chloroquine. | |
| 1. Définition..... | 23 |
| 2. Historique | 23 |

| | |
|---|----|
| 3. Les propriétés de chloroquine..... | 24 |
| 4. Pharmacocinétique de la CQ..... | 24 |
| 5. Mécanisme d'action | 25 |
| 5.1 L'inhibition de l'attachement viral..... | 25 |
| 5.2 L'interférence dans la voie endocytaire | 26 |
| 5.3 Action sur immunité..... | 27 |
| 5.4 Action sur la thrombose..... | 28 |
| 6. Les effets indésirables de la chloroquine | 28 |
| 6.1 Les effets indésirables cardiovasculaires..... | 28 |
| 6.2 Autres effets indésirables..... | 28 |
| 7. Intérêt de l'étude des effets indésirables | 29 |
| 7.1 Posologie..... | 29 |
| 7.2 Les doses toxiques de CQ..... | 30 |
| 7.3 Les sujets sensibles au traitement à la chloroquine..... | 30 |
| Partie 02: Synthèse des travaux. | |
| 1. Le sexe..... | 31 |
| 2. L'âge..... | 32 |
| 3. Pathologies associées | 32 |
| 4. La gravité de santé des patients COVID-19 sous traitement à la chloroquine | 32 |
| Conclusion & perspectives..... | 34 |
| Les références bibliographiques. | |



Liste des abréviations



La liste des abréviations

3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b : Protéines structurales accessoires de virus SARS-CoV-2

3CLpro/ nsp5 : Protéase de type 3C

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ACE-II: Gène d'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN : Acide Desoxyrebo Nucléique

AMP : Adénosine monophosphate

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ARN : Acide ribonucléique

C3a, C5a : Facteurs du complément 5a

CD: Cluster of Differentiation

CM : Membranes alambiquées

CMH : complexe d'histocompatibilité.

COVID : Maladie de Coronavirus

COVID-19 : Maladie de Coronavirus 2019

CQ : chloroquine.

CYP : cytochrome P450.

DPP4i : inhibiteur de dipeptidyl peptidase 4

E : Protéines d'enveloppe

ELISA : Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée

FSGS : Maladies de la glomérulosclérose segmentaire focale

GMP : Guanosine monophosphate

HCQ : hydroxychloroquine.

HE : L'Hémagglutinine-Esterase

IFN : Interférons de type I

Ig : immunoglobuline

IL : Interleukine

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Kb : kilo base

M : Protéines de membrane

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein 1

MERS : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

MERS-CoV : Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

N : Protéine de capsid

nCoV-2019 : Nouveau coronavirus 2019

Nsps : Protéines non structurales

NTD : Domaine N-terminal

OMS : Organisation Mondial de Santé

ORF : Open Reading Frame

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PH : potentiel d'hydrogène

PL2pro/ nsp3 : Protéase de type papaine

pp : Polypeptide

Pr : professeur

PRR : Récepteurs de reconnaissance de formes

RAAS : Système rénine-angiotensine-aldostérone

RaTG13-CoV : Le Coronavirus de chauve-souris

RBD : receptor binding domain

RdRp : polymérase ARN ARN-dépendante

RdRP: d'ARN polymérase dépendante de l'ARN

RT-PCR : Réaction en chaîne de transcription inverse-polymérase.

S : Protéine Spike

S1 : Sous-unité 1 de protéine Spike

AVC : accident vasculaire cérébral

UK : *United Kingdom*

S2 : Sous-unité 2 de protéine Spike

SAG : Gène sensible à l'apoptose

SARS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV-1 : Coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SARSr-CoV : Coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SR: Domaine riche en sérine et en arginine

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

SRAS : Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère

STING : stimulateur du gène de l'interféron protéine

TF : Tissue Factor

TGN : vésicules du réseau trans-golgi.

TH1 : lymphocyte auxiliaire produit principalement l'interféron gamma et l'interleukine 2

TH2 : lymphocyte auxiliaire produit plutôt de l'interleukine 4, de l'interleukine 5

TLR : Toll-like récepteurs

TMPRSS 2: Transmembrane Protease Serine Subfamily Member 2

TNF : Facteurs de nécrose tumorale

USI : Unité de soins intensifs

USPPI : Urgence de santé publique de portée 21 internationale

UTR : Région 5' ou 3' non codante

VC : Coronavirus

VHC : Hépatites C Virus

VIH : Human Immunodeficiency Viruses

ARNm : Acide ribonucléique messenger

nAbs : Les anticorps neutralisants

PSN : polymorphisme d'un seul nucléotide



Liste des figures



Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Nombre de cas de COVID-19 pour 100 000 habitants signalés par pays, territoires et zones, durant la période du 3 mai au 9 mai 2021..... | 4 |
| Figure 2: Structure et la classification du SARS-CoV-2..... | 4 |
| Figure 3: L'organisation génomique du SARS-CoV-2..... | 5 |
| Figure 4: Origine des coronavirus..... | 6 |
| Figure 5: Schéma illustre le mode de transmission aérienne..... | 7 |
| Figure 6: Structure et réplication du SARS-CoV-2..... | 9 |
| Figure 7: La réponse immunitaire contre SARS-CoV-2..... | 13 |
| Figure 8: Mécanisme proposé de la coagulopathie de la COVID 19..... | 14 |
| Figure 9: Les principales lésions cardiaques causées par le virus SARS-CoV-2..... | 15 |
| Figure 10: La physiopathologie rénale liée à infection par SARS-CoV-2..... | 16 |
| Figure 11: La détection et la quantification de la charge virale du SARS-CoV 2 par RT-qPCR..... | 17 |
| Figure 12: Les mécanismes d'action des antiviraux sur le cycle de vie viral..... | 18 |
| Figure 13: Structure chimique de la chloroquine..... | 23 |
| Figure 14: La pharmacocinétique de la CQ..... | 25 |
| Figure 15: L'inhibition de l'attachement viral par la CQ..... | 26 |
| Figure 16: L'interférence de la CQ dans la voie endocytaire..... | 27 |
| Figure 17: L'action de CQ sur l'immunité..... | 28 |



Liste des tableaux



Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Les principaux traitements utilisés contre la Covid 19. | 19 |
| Tableau 2: Les sept stratégies explorées comme vaccins contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)..... | 20 |
| Tableau 3: Vaccins en cours de développement et leurs principales cibles antigéniques. | 22 |
| Tableau 4: Quelques propriétés physico-chimiques de la CQ | 24 |
| Tableau 5: Les différentes posologies de la CQ et HCQ utilisées en Chine, Italie, France, et en Algérie. | 29 |



Introduction



Introduction

Depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle, la prolifération de nombreuses maladies virales a entraîné de profonds bouleversements qui ont modifié le fonctionnement des sociétés humaines et induit de nouveaux modes de vie. Selon leur origine, les facteurs d'apparition des maladies virales émergentes se répartissent en facteurs anthropiques (dus à la présence de l'homme) et naturels, les deux groupes étant souvent très étroitement liés (**Broutelle & Le Morvan, 2009**). En effet, les activités humaines dans l'environnement ont une influence sur la santé des populations dans le cadre des maladies virales transmises par voie respiratoire (**Tuo, 2013**).

Parmi les maladies virales connues, les coronavirus (VC), elles ont été associées à des épidémies apparues en Asie de l'Est et au Moyen-Orient dont le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aiguë sévère (SRAS) du 2002 et 2012, respectivement (**Kuldeep et al. 2021**). Récemment, le nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (SARS pour « Severe Acute Respiratory Syndrome ») apparue à Wuhan en novembre 2019 (**UNICEF, OMS, IFRC.2020**). Cependant, dès l'apparition du COVID-19, et sur tout en cause de sa propagation, l'OMS a estimé que COVID-19 peut être qualifié de pandémie, qui en seulement quelques mois de son apparition cette dernière a émergé le monde entier et ce pour cause le développement et l'accélération des voyages aériens. Ainsi, la préoccupation grandissante de l'augmentation du risque d'émergence de la maladie a mené à un regain d'intérêt au sein de la communauté scientifique, la population, et les autorités nationales et internationales, afin d'investir dans le contrôle et la prévention de la maladie à toutes les échelles (**Kaddour, 2020**).

Afin d'éviter la propagation rapide du virus L'OMS a recommandées des mesures de prévention telles que le maintien de la distance sociale, l'utilisation des masques, le lavage régulier des mains par l'eau ou par des désinfectants alcooliques. Les gens devraient également éviter tout contact avec des animaux sauvages, et l'utilisation du masque facial pour éviter toute transmission de virus (**Ullah, 2020**). D'autre part, face à la hausse inquiétante de la propagation de la COVID 19, plusieurs recherches ont été menées afin de trouver un médicament ou un vaccin afin d'endiguer la pandémie dans plusieurs pays tel que la France, l'Allemagne, le royaume uni, la chine, la Russie, les états unis. Parmi les molécules prometteuses, la chloroquine.

L'utilisation de la chloroquine contre le Covid-19 a été d'abord évoquée dans une courte étude chinoise publiée le 19 février dans la revue scientifique *BioScience Trends*. "Les capacités antivirales et anti-inflammatoires de la chloroquine pourraient jouer dans son efficacité potentielle à traiter des patients atteints de pneumonies provoquées par le Covid-19", précisait les chercheurs chinois (**Wang, 2020**). En France, le Pr Didier Raoult, infectiologue, commence à administrer la chloroquine ; le 16 mars (alors qu'elle n'est pas autorisée dans cette indication) à 20 patients. Six jours après, l'infectiologue indiquait que seuls 25 % d'entre eux étaient encore porteurs du virus, quand 90% de ceux qui n'avaient pas reçu le traitement étaient toujours positifs. Pour lui "*le traitement par l'hydroxychloroquine est significativement associé à la réduction/disparition de la charge virale chez les patients COVID-19*" expliquait-il dans ses articles (**Colson et al. 2020**). Ainsi, le gouvernement français valide l'utilisation de l'hydroxychloroquine aux patients Covid-19 hospitalisés, par décret le 26 mars 2020 pour l'interdire deux mois plus tard. Entre temps, une étude publiée dans le *Lancet* a conclu que chloroquine n'avait pas davantage sur les résultats à l'hôpital pour le Covid-19 et le Haut Conseil de la Santé Publique a émis un Avis défavorable sur l'utilisation de cette molécule dans le traitement du Covid-19 et ce pour cause le risque d'effets secondaires graves qu'elle peut causer (**UNICEF, OMS, IFRC.2020**).

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressées d'entreprendre ce sujet, en menant une enquête sur l'utilisation du traitement à la chloroquine afin d'estimer le taux de son efficacité contre le coronavirus chez la population atteinte de cette maladie.

Le présent travail s'articule sur deux parties : La première partie a été consacrée à une synthèse bibliographique portant sur une étude sur la maladie du COVID-19 et la chloroquine. La seconde partie est une synthèse des travaux réalisés sur l'efficacité du traitement contre le COVID. Et en fin, nous nous finirons par une conclusion.



Synthèse bibliographique





Chapitre 01 :
Coronavirus-19



1. Définition

La Covid 19 est appelée « nouveau coronavirus 2019 » ou « nCoV-2019 », la maladie a été rebaptisée « maladie à coronavirus 2019 » (COVID-19) – « CO » pour corona, « VI » pour virus et « D » pour Disease maladie en anglais. Cette maladie progressée dans le monde entier en un temps courts ; et s'est transformée en pandémie (**Brakissa & Tuo, 2020**). La Covid 19 est une maladie émergente de type zoonose virale causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2 (**Ammor, 2021**). Ce dernier est un membre de l'ordre des Nidovirales, appartenant à famille des Coronaviridae, sous-famille Orthocoronavirinae, du genre *Betacoronavirus*, sous-genre *Sarbecovirus*, appartenant à l'espèce Coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (SARSr-CoV), souche Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) (**Dhama et al. 2021**).

2. Historique

En décembre 2019, les autorités de Wuhan, en Chine, ont signalé pour la première fois le nouveau coronavirus (SARS-CoV-2). Puis, le SARS-CoV-2 est rapidement propagé à d'autres provinces en Chine et aux autres pays du monde (**ECDC, 2020 ; Ge et al. 2020**).

En Algérie, le COVID-19 est apparue pour la première fois le 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien a été testé positif au SARS-CoV-2 (**APS, 2020**).

Le 11 mars 2020, l'OMS l'a déclaré une pandémie, après avoir enregistré plus de 43 103 cas de COVID-19 dans vingt-cinq pays avec 2700 décès. Selon l'OMS, les dernières statistiques enregistrées en 17 mai 2021, révèlent plus de 163 millions de cas confirmés, 3,4 millions de décès et 143 millions de cas guéris du COVID-19 (**OMS, 2020**). En outre, depuis la campagne de vaccination contre le COVID-19 dans plusieurs pays, le nombre de cas de COVID-19 a reconnu une diminution depuis février 2021, tandis que dans d'autre pays une hausse remarquable a été enregistrée concernant le nombre de cas contaminés et de décès comme dans la région du sud- est d'Asie (**OMS, 2021**).



Figure 1: Nombre de cas de COVID-19 pour 100 000 habitants signalés par pays, territoires et zones, durant la période du 3 mai au 9 mai 2021 (OMS, 2021).

3. Structure & organisation génétique

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé d'orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) – ainsi que la protéine de capsid (N) (Ammor, 2021).

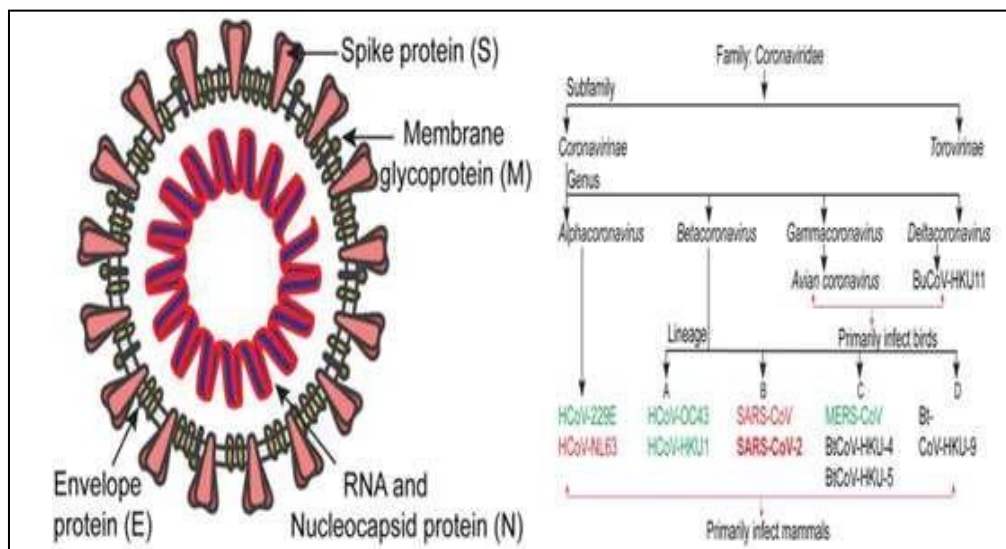


Figure 2: Structure et la classification du SARS-CoV-2 (Ammor, 2021).

3.1 Organisation génomique du SARS-CoV 2

Le SRAS-CoV-2 contient la plus grande taille de génome parmi tous les virus à ARN compris entre 26,4 et 31,7 kb (**Bonny et al. 2020**). L'organisation générale du génome est arrangée dans l'ordre d'un non codant 5' -Gènes de réplication UTR (ORF1ab) -protéines structurales (S, E, M et N) et protéines accessoires - non codantes 3' -UTR (**Bonny et al. 2020**). Les ORF1a / b, situé au 5' -ext du génome, est le plus grand ORF, et il code 15 nsps (nsp1–10 et nsp12 – nsp16). L'ORF1a / b sont chevauchantes et produit 2 polypeptides, pp1a et pp1ab, en raison du décalage de cadre ribosomal. Le génome du virus code 2 cystéine protéases, une protéase de type papaïne (PL2pro) ou nsp3 et une protéase de type 3C (3CLpro) ou nsp5. Ces protéases clivent les polypeptides pp1a et pp1ab en 15 nsps. Plus précisément, PL2pro est responsable du clivage entre les sites nsp1 | 2, nsp2 | 3 et nsp3 | 4, et le 3CLpro clive aux sites LQ | SAG pour produire nsp4 à nsp16. ARN polymérase dépendante de l'ARN (nsp12) en complexe avec nsp7, nsp8, hélicase (nsps13) et exonucléase (nsp14) sont critiques enzymes parmi ces nsps responsables de la transcription et de la réplication de l'ARN viral (**Corteggiani, 2021**). Dont le nsp 14 est permet de réduire le nombre d'erreurs introduite à chaque copie de génome pour éviter l'accumulation de mutation délétère Le 3' -l'extrémité du génome du SRAS-CoV-2 contient 4 protéines structurales qui sont responsables de la liaison au récepteur de la cellule hôte-virus, de l'assemblage du virion, de la morphogenèse et de la libération du virus particules de la cellule (**Bonny et al. 2020**).

Le 3' -l'extrémité du génome du SRAS-CoV-2 contient 4 protéines structurales (protéine S, La protéine M protéines E La protéine N) qui sont responsables de la liaison au récepteur de la cellule hôte-virus, de l'assemblage du virion, de la morphogenèse et de la libération du virus particules de la cellule hôte. Aussi il y'a 8 protéines accessoires dérivées de l'ARN sous-génomique : 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14, qu'ils sont répartis parmi les gènes structuraux (**Bonny et al. 2020**).

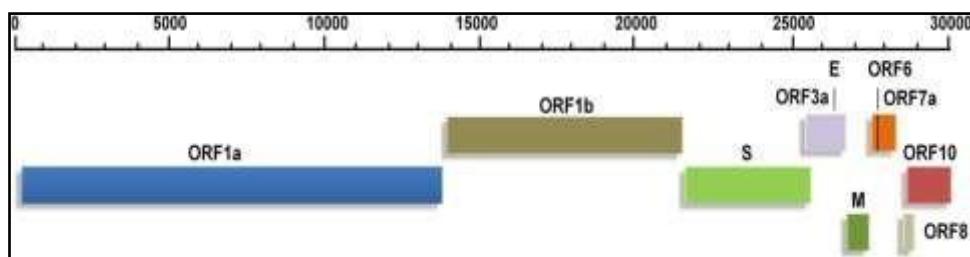


Figure 3: L'organisation génomique du SARS-CoV-2 (**Kumar et al. 2020**).

4. Origine du COVID-19

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) (Philippe & Christian, 2020). Cependant, les lieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie). Par ailleurs, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin, accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via les translocations du domaine de liaison. Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Wuhan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019. Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits (Bonny et al. 2020).

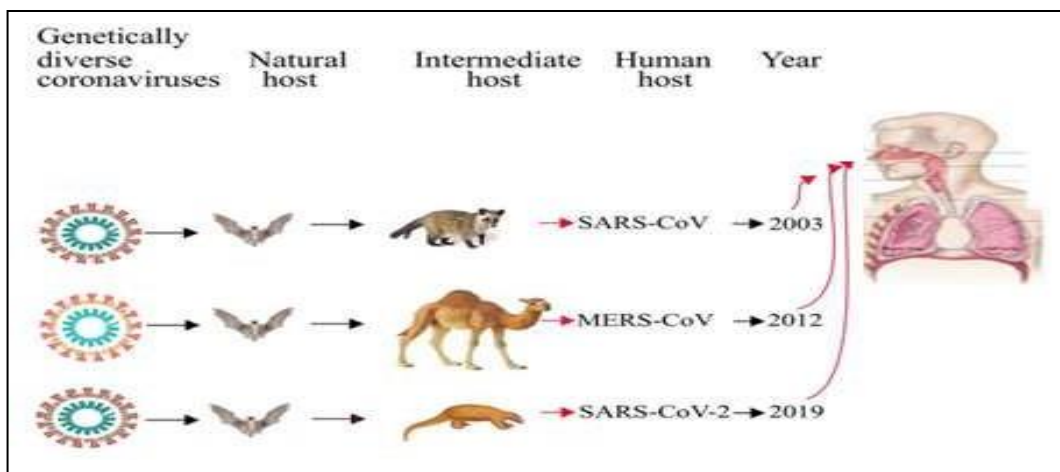


Figure 4: Origine des coronavirus (Bonny et al. 2020).

5. Transmission du COVID-19

La transmission du virus se fait principalement par la voie aérienne via l'émission des gouttelettes respiratoires chargées de particules virales lors de la toux, l'éternuement, la parole. Soit par une transmission directe, qui se fait par contact avec une muqueuse du nez ou de la bouche par des gouttelettes respiratoires potentiellement infectieuses (généralement $> 5 - 10 \mu\text{m}$ de diamètre) produites par une personne ayant des symptômes respiratoires à moins d'un mètre ou par une transmission indirecte, par des gouttelettes, en contact avec une surface infectée. Il faut noter que les coronavirus sont capables de survivre sur l'acier, le métal, le bois, l'aluminium, le papier, le verre, la céramique, les blouses jetables et les gants chirurgicaux pendant 2 à 9 jours, et une température élevée ($\geq 30 \text{ }^\circ\text{C}$) peut réduire la période de leur persistance, tandis que à des températures basses ($4 \text{ }^\circ\text{C}$) augmente leur persistance dans le temps qui peut aller jusqu'à 28 jours (El Bahri, 2021).

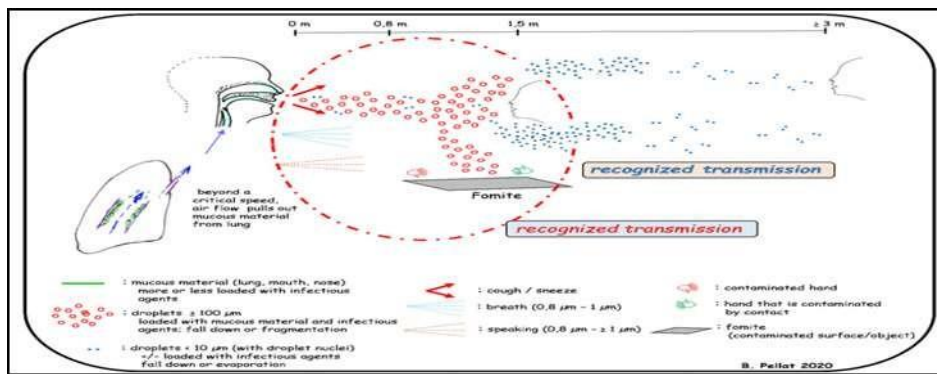


Figure 5: Schéma illustre le mode de transmission aérienne (El Bahri, 2021)

6. Physiopathologie

6.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte

La physiopathologie et les mécanismes de virulences du SARS-CoV-2 sont liés à la fonction des protéines structurales et non structurales (nsps) (Cascella et al. 2020). Le virus passe par les muqueuses, en particulier les muqueuses nasales et du larynx, puis pénètre dans les poumons par les voies respiratoires (Lin et al. 2020). Les cils des voies respiratoires inférieures facilitent la fixation du virus sur son récepteur présent à la surface des cellules épithéliales alvéolaires (Microbe Notes, 2020).

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine I pour rentrer dans la cellule hôte (Zhou et al. 2020) (Fig. 1c). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S,

exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire (**De Wilde et al. 2018**). Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2) (**Hoffmann et al. 2020**). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale (**Coutard et al. 2020**) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (**Wolfel et al. 2020**). De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (**Wang, 2020**).

6.2 Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (**De Wit et al. 2020**). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement 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 (**De Wit et al. 2020**). La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Nous proposons ici un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19 (figure 6).

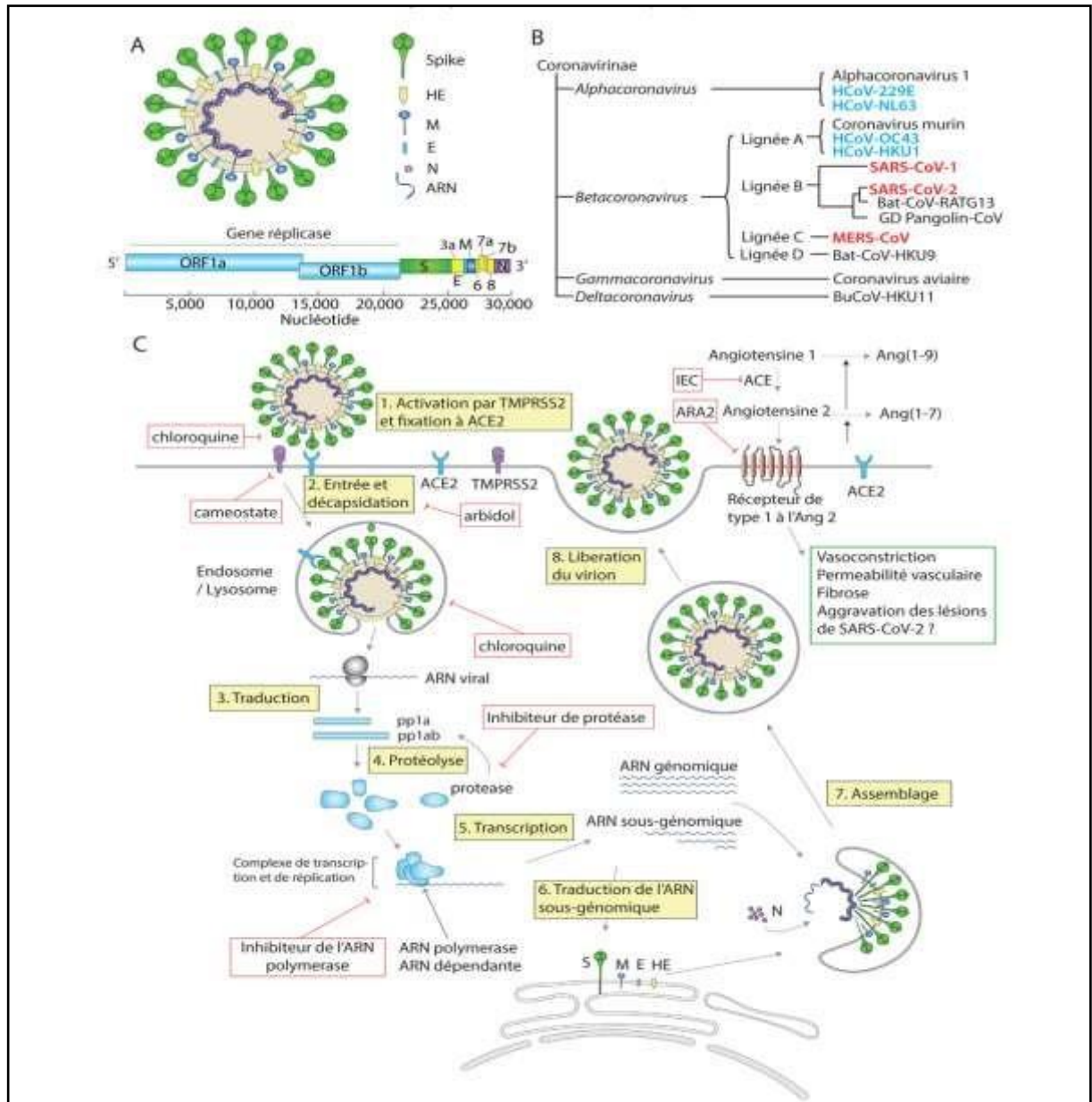


Figure 6: Structure et réplique du SARS-CoV-2 (Bonny et al. 2020).

7. Symptôme clinique de la maladie du COVID-19

La symptomatologie associée à la maladie COVID-19 est très variable et les signes et symptômes peuvent fluctuer selon les groupes d'âge. Tandis que certains sujets sont asymptomatiques ou ont des symptômes bénins, d'autres présentent des symptômes plus graves qui peuvent éventuellement mener à une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire et même dans certains cas, la mort (Chen et al. 2020; Guan et al. 2020). Alors que la pandémie de COVID-19 se poursuit à travers le monde, de plus en plus de symptômes sont associés à la maladie. Des symptômes gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, vomissements ont été rapportés. Récemment, plusieurs spécialistes

à travers le monde ont constaté une hausse des cas d'anosmie. La survenue de manifestations cutanées tardives et l'apparition de symptômes neurologiques sont également de plus en plus associées à la maladie (**Bonny et al. 2020**).

8. Les facteurs de risques

Tant que les mécanismes d'action du SARS-CoV-2 ne seront pas précisément connus, il sera difficile de comprendre pourquoi certaines personnes sont plus à risque que d'autres. Néanmoins, le partage de données à l'échelle internationale a permis de dresser une liste de facteurs de risques avérés (facteurs dits de « co-morbidité »), les personnes atteintes ayant une plus grande probabilité de développer une forme grave de la maladie. Les chiffres (à part pour l'âge) sont donnés à titre indicatif et correspondent au nombre de personnes développant une forme grave selon de récentes études.

8.1 Comorbidités

- ▶ Tabagisme et exposition à la nicotine, associée à la fragilité du système cardio-pulmonaire, peut être liée à des Formulaires COVID-19 (**Derruau et al. 2021**).
- ▶ L'hyperglycémie est l'un des facteurs qui augmente le risque à cause des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4i) chez les patients diabétiques infectés par le COVID-19, DPP4i est connu pour moduler l'inflammation et supprimer la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines pro-inflammatoires (**Dalan, 2020**).
- ▶ Le traitement de l'hypertension artérielle favorise une augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), dans le post-infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque, a provoqué une défiance vis-à-vis de ces classes d'antihypertenseur, accusées de favoriser les infections au SARS-CoV2 (**Bourhanbour & El Bakkouri, 2020**)

8.2 Autres facteurs

8.2.1 L'âge

Le risque est augmenté chez les patients âgés à cause de fréquence plus élevée du syndrome métabolique avec augmentation des dommages des cellules endothéliales, ainsi qu'une augmentation de l'affinité et de la distribution des ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) et TMPRSS2 (protéase sérine 2 transmembranaire) par rapport aux enfants (**Derruau et al. 2021**).

8.2.2 L'immunosénescence

La réponse immunitaire diminue avec le vieillissement et chez les adultes fragiles traduits par une réduction de la production de cellules B et T dans la moelle osseuse et le thymus, ou par une dysfonction des lymphocytes matures dans les tissus lymphoïdes secondaires, ou une altération de la fonction des cellules B. Cette série de changements liés à l'âge affectant le système immunitaire. (Vellas *et al.* 2020)

8.2.3 Les facteurs génétiques :

La distribution du génotype ACE-II qui, à travers la densité d'expression d'ACE2, régule l'hypertension et les phénomènes inflammatoires (Derruau *et al.* 2021).

Les individus des groupes sanguins A et B ont des risques de thrombose nettement plus élevés par rapport au groupe sanguin O (Lagrange, 2021). Une précédente étude à propos du SARS-CoV avait déjà montré que l'association de la protéine S du virus avec le récepteur cellulaire ACE2, préalable à l'infection, est inhibée par l'anticorps anti-A (Cinaud *et al.* 2020).

9. Les mécanismes d'action

9.1 Immunopathologie

Une fois le virus pénètre dans l'organisme, il va être confronté d'action aux mécanismes effecteurs de l'immunité innée qui limitent la dissémination avant la mise en place de la réponse adaptative (Drissi & El Bakkouri, 2020). Lorsque le virus SARS-CoV-2 envahit l'hôte, il est d'abord reconnu par le récepteur de conversion de l'angiotensine (ACE2) présent sur les cellules épithéliales respiratoires permettant l'entrée virale. Après la réplication virale dans les cellules, le virus est libéré là où il est rencontré par le Système immunitaire inné de l'hôte. Les lymphocytes T et les cellules dendritiques sont activés par des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR). Le virus induit l'expression de nombreux facteurs inflammatoires, la maturation des cellules dendritiques, et la synthèse d'interférons de type I (IFN) qui limite la propagation virale et accélère la phagocytose des macrophages des antigènes viraux entraînant des récupérations. Cependant, la protéine N du SRAS-CoV peut aider le virus à échapper aux réponses immunitaires et une réaction excessive du système immunitaire génère des niveaux élevés. Des médiateurs inflammatoires et des radicaux libres. Celles-ci provoquent de graves lésions locales des poumons et d'autres organes et, dans le pire des cas, une défaillance multi-organique et même la mort. La réponse immunitaire adaptative rejoint la lutte contre le virus. Les lymphocytes T, y compris les lymphocytes T CD4 + et CD8 +, jouent un rôle important dans la défense. Les cellules T CD4 + stimulent les cellules B pour produire des anticorps

spécifiques au virus, y compris les immunoglobulines IgG et IgM tandis que les cellules T CD8+ sont capables de tuer directement les cellules infectées par le virus. Les cellules T auxiliaires produisent cytokines pro-inflammatoires pour aider les cellules défensives. Cependant, le SRAS-CoV-2 peut inhiber les cellules T en induisant la mort cellulaire programmée (apoptose). L'immunité humorale, y compris des facteurs du complément tels que C3a et C5a et des anticorps spécifiques dérivés de cellules B, sont également essentiels dans la lutte contre l'infection par le SRAS-CoV-2 (**Mortaz et al. 2020**).

L'état hyper-inflammatoire associé aux formes graves de la maladie peut favoriser un état pro-coaguloire. En effet, l'IL-6 peut induire l'expression de Tissue Factor (TF) par les cellules mononucléées, entraînant ainsi la formation de thrombine permettant la transformation de fibrinogène en fibrine. De façon intéressante, une corrélation a été démontrée entre IL-6 et le taux de fibrinogène, liant ainsi coagulation et inflammation chez l'hôte (**Planté-Bordeneuve et al. 2020**).

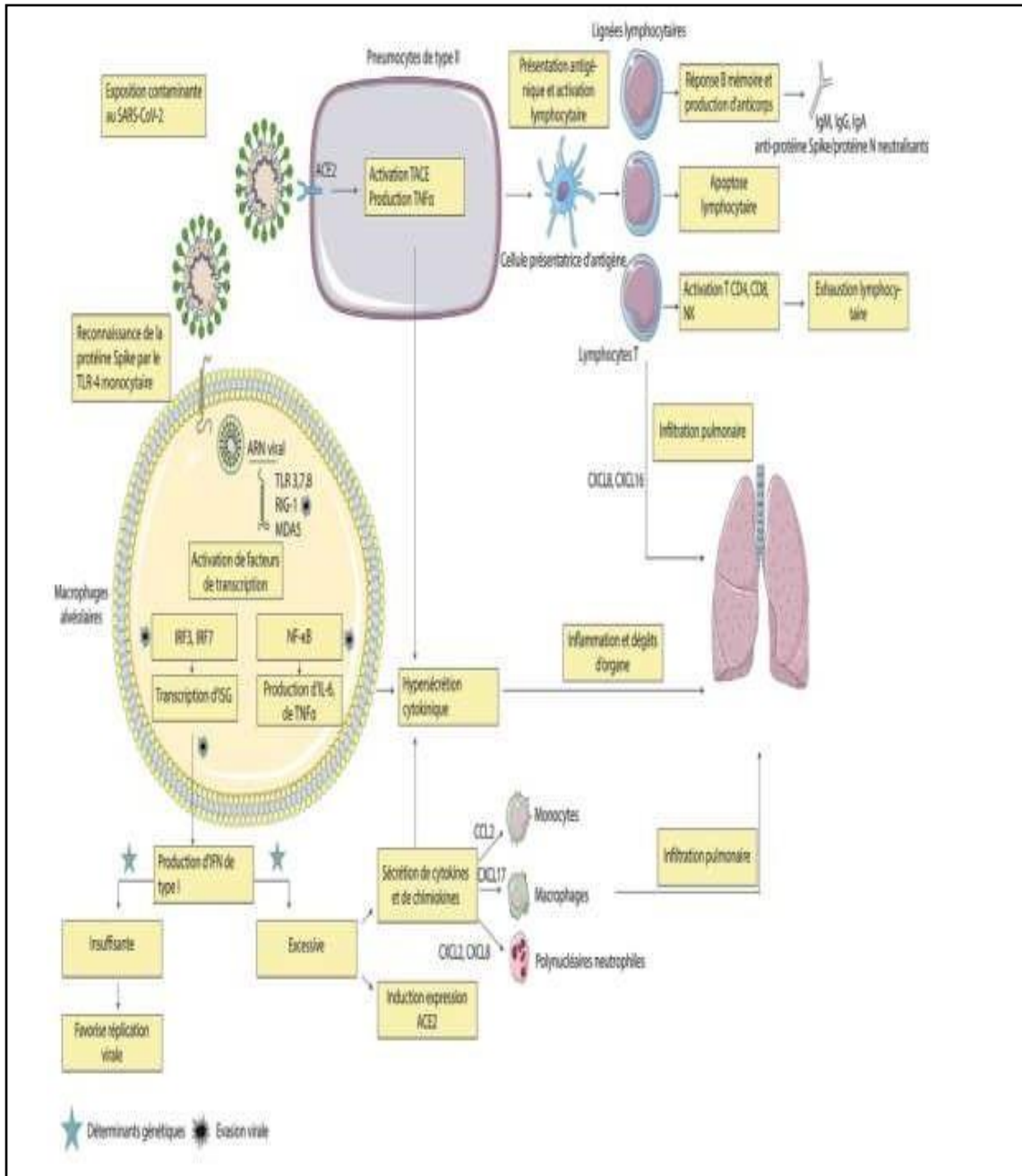


Figure 7: La réponse immunitaire contre SARS-CoV-2 (Bonny *et al.* 2020).

9.2 Une maladie pro-thrombotique

L'infection par le SARS-CoV-2 engendre une atteinte pulmonaire, principalement décrite comme du dommage alvéolaire diffus. Une hypoxémie survient en cas d'atteinte sévère. En réponse à l'hypoxémie, il existe une induction de la voie de signalisation des « hypoxia inducible transcription factors » qui concoure à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants circulants naturels. Dans le même temps, l'infection engendre un recrutement de cellules mononuclées au niveau de la barrière alvéolo-capillaire. Celles-ci, à la suite de l'induction de la voie NF-κB, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF-, IL-1 et IL-6) qui vont favoriser la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibition des anticoagulants

naturels. Aussi, elles favorisent l'activation de la coagulation par la génération de facteur tissulaire. Cette activation est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, secondaire à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, favorise la coagulation et l'interaction avec les plaquettes circulantes. Finalement, la fibrine, les globules rouges et les plaquettes s'agrègent, réalisant un thrombus fibrino-cruorique (**Bonny et al. 2020**).

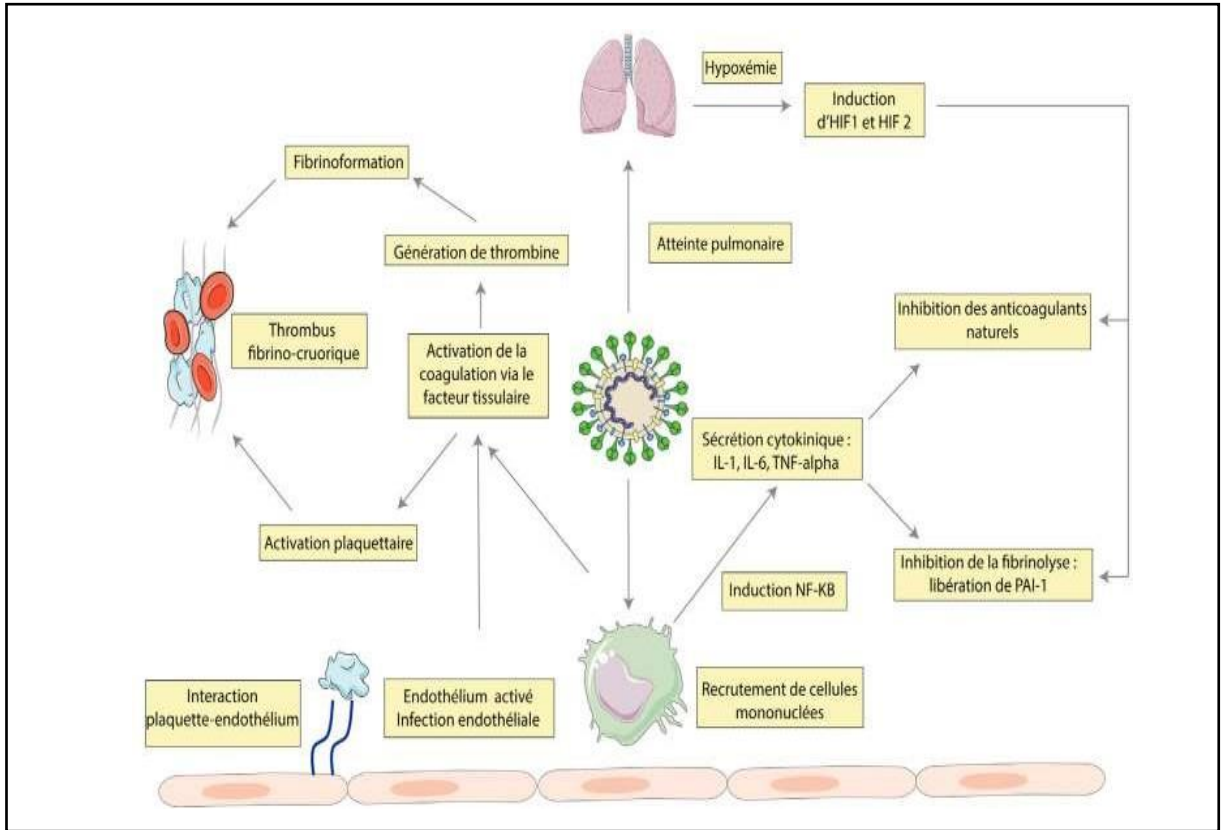


Figure 8: Mécanisme proposé de la coagulopathie de la COVID 19 (**Bonny et al. 2020**).

9.3 Atteinte d'organe

9.3.1 Cardiopathologie

La maladie du COVID peut provoquer une Atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), que les cardiomyocytes expriment de manière importante. Cela pourrait être à l'origine de véritables myocardites (**El Boussadani et al. 2020**).

La pneumonie peut également contribuer aux lésions cardiaques au travers de l'hypoxémie associée. Cette dernière réduit considérablement l'apport d'énergie par le métabolisme cellulaire et augmente la fermentation anaérobie, provoquant une acidose

intracellulaire et la formation de radicaux libres. L'afflux d'ions calcium induit par l'hypoxie peut également entraîner des lésions et l'apoptose des cardiomyocytes (Haeck *et al.* 2020).

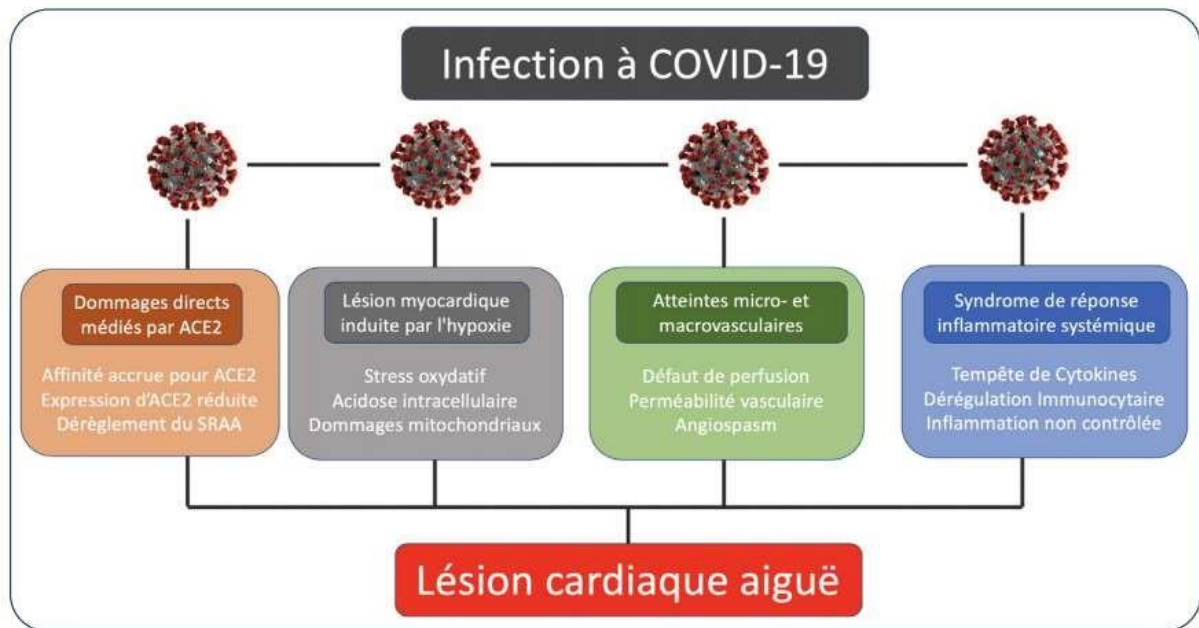


Figure 9: Les principales lésions cardiaques causées par le virus SARS-CoV-2 (Vaduganathan *et al.* 2020).

9.3.2 Physiopathologie rénale

Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules via la liaison de sa protéine de paroi (S) à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) en présence d'une sérine protéase appelée TMPRSS2. Dans les reins, l'ACE2 est présente sur le versant apical des cellules tubulaires, à la surface des podocytes et des cellules endothéliales. TMPRSS2 a également été retrouvé dans le rein est colocalisé avec l'ACE2 dans les podocytes et les cellules tubulaires proximales. Une protéine transmembranaire, le CD147, serait également la cible de la protéine S et représenterait une autre voie d'entrée du virus dans la cellule. Cette protéine est très exprimée dans les cellules tubulaires proximales et les cellules inflammatoires. Elle a été impliquée dans différentes pathologies rénales tel que le dysfonctionnement des podocytes, conduisant à des maladies glomérulaires de la glomérulosclérose segmentaire focale (FSGS) et une lésion tubulaire proximale aiguë conduisant à une nécrose tubulaire. Le SRAS-CoV-2 est responsable d'une activation déséquilibrée du RAAS qui favorise le dysfonctionnement glomérulaire, la fibrose, la vasoconstriction et l'inflammation. L'infection par le SRAS-CoV-2 déclenche également l'activation de la coagulation, conduisant à des lésions vasculaires rénales telles que les glomérules ischémiques et la nécrose fibrinoïde. Une obstruction des capillaires

glomérulaires par des globules rouges a également été signalée au cours d'une infection par le SRAS-CoV-2. L'élévation des cytokines induite par une infection sévère du SRAS-CoV-2 peut également participer à la genèse de l'insuffisance rénale aigue. Enfin, des facteurs non spécifiques relatifs à la prise en charge en unité de soins intensifs (USI) peuvent aggraver les lésions rénales : TNF- α , facteur de nécrose tumorale alpha; IL-6, interleukine 6; IL-1 β , interleukine 1; MCP1, protéine chimioattractrice monocyte 1; ACE2 (enzyme 2 de conversion de l'angiotensine), FSGS, glomérulosclérose segmentaire focale, SRAA (système rénine-angiotensine-aldostérone) (Gabarre et al. 2021).

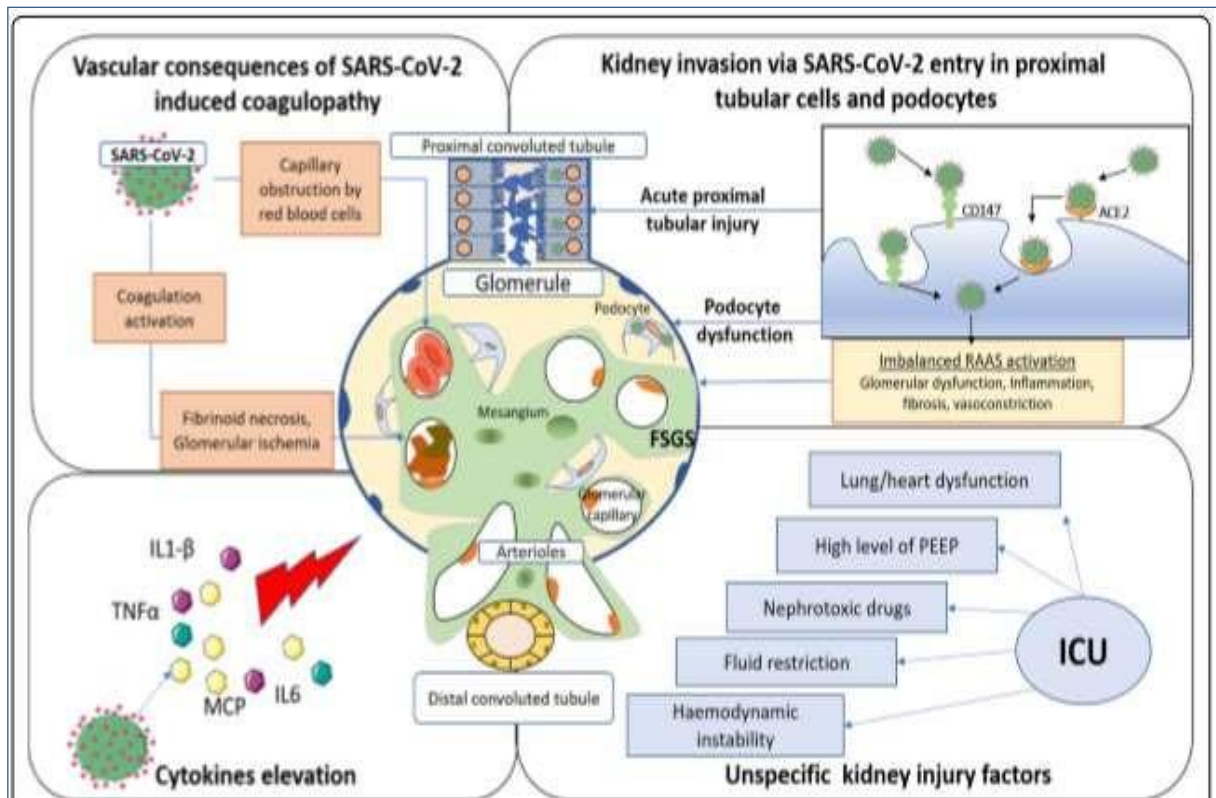


Figure 10: La physiopathologie rénale liée à infection par SARS-CoV-2 (Gabarre et al. 2020).

10. Diagnostic

Parmi les tests diagnostiques qui nous permettent de confirmer le COVID, la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR), et le test de diagnostic rapide basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 sont deux méthodes utilisées dans la phase précoce des manifestations infectieuses. Les tests de détection des anticorps sériques (ELISA et test de flux latéral) sont utilisés dans la phase ultérieure et après la guérison.

10.1 RT-qPCR

La confirmation de cette maladie virale est faite par l'identification de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons biologiques. Dans ce contexte de diagnostic précoce impératif mais très difficile, la détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (i.e. le nasopharynx ou l'oropharynx) est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus au sein d'un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect. Au laboratoire, nous utilisons le protocole de Berlin qui a été développé et mis à disposition dans le monde entier à la mi-janvier 2020 par le professeur Christian Drosten, directeur de l'Institut de virologie de l'hôpital de la Charité à Berlin. Ce test cible le gène E et RdRp du SARS-CoV-2 (Figure 15) (Gala *et al.* 2020).

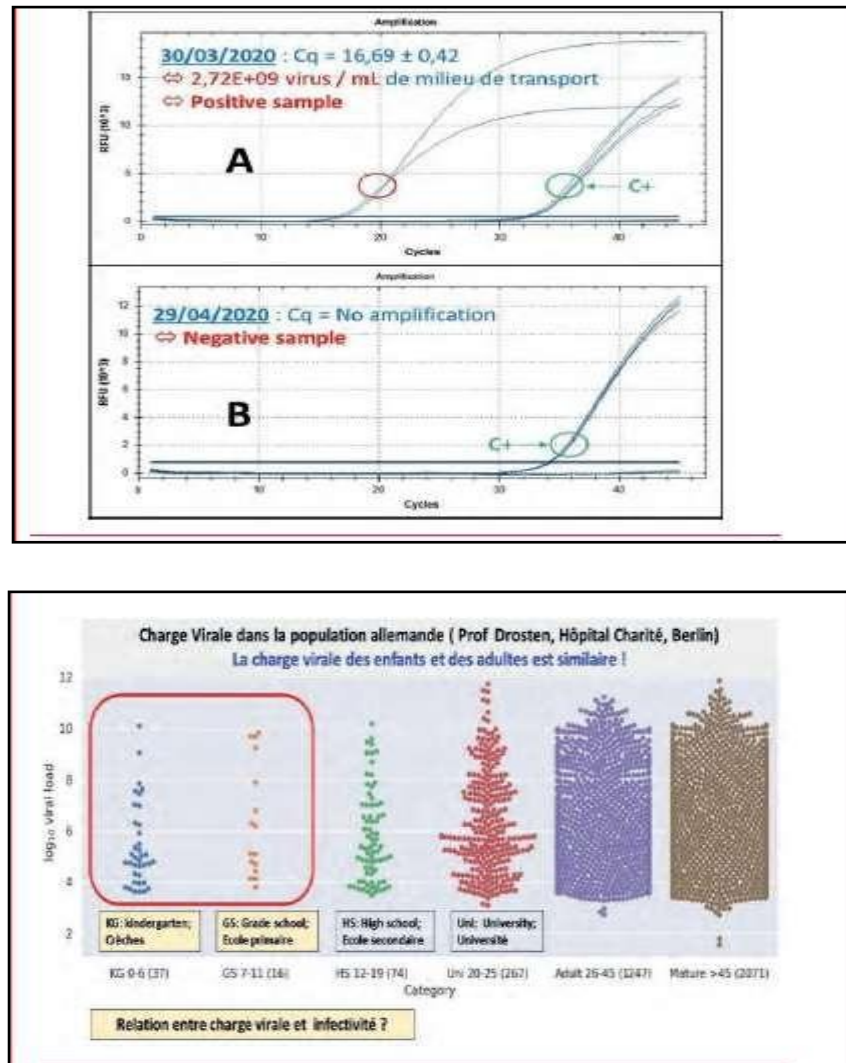


Figure 11: La détection et la quantification de la charge virale du SARS-CoV 2 par RT-qPCR (Gala *et al.* 2020).

10.2 Tests immunologiques ou tests sérologiques

Des tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène.

11. Traitement & vaccin

11.1 Traitement

Actuellement, il n'y a pas de traitement disponible contre le SRAS-CoV-2, mais il existe des traitements de soutien comme l'utilisation d'antibiotiques à large spectre pour se protéger des infections bactériennes secondaires (Ullah *et al.* 2020). Plusieurs stratégies antivirales aussi ont été proposées et presque toutes les étapes de la réplication virale ont été ciblées afin de stopper son émergence à l'intérieur du corps (figure 12, tableau 1) (Derruau *et al.* 2021).

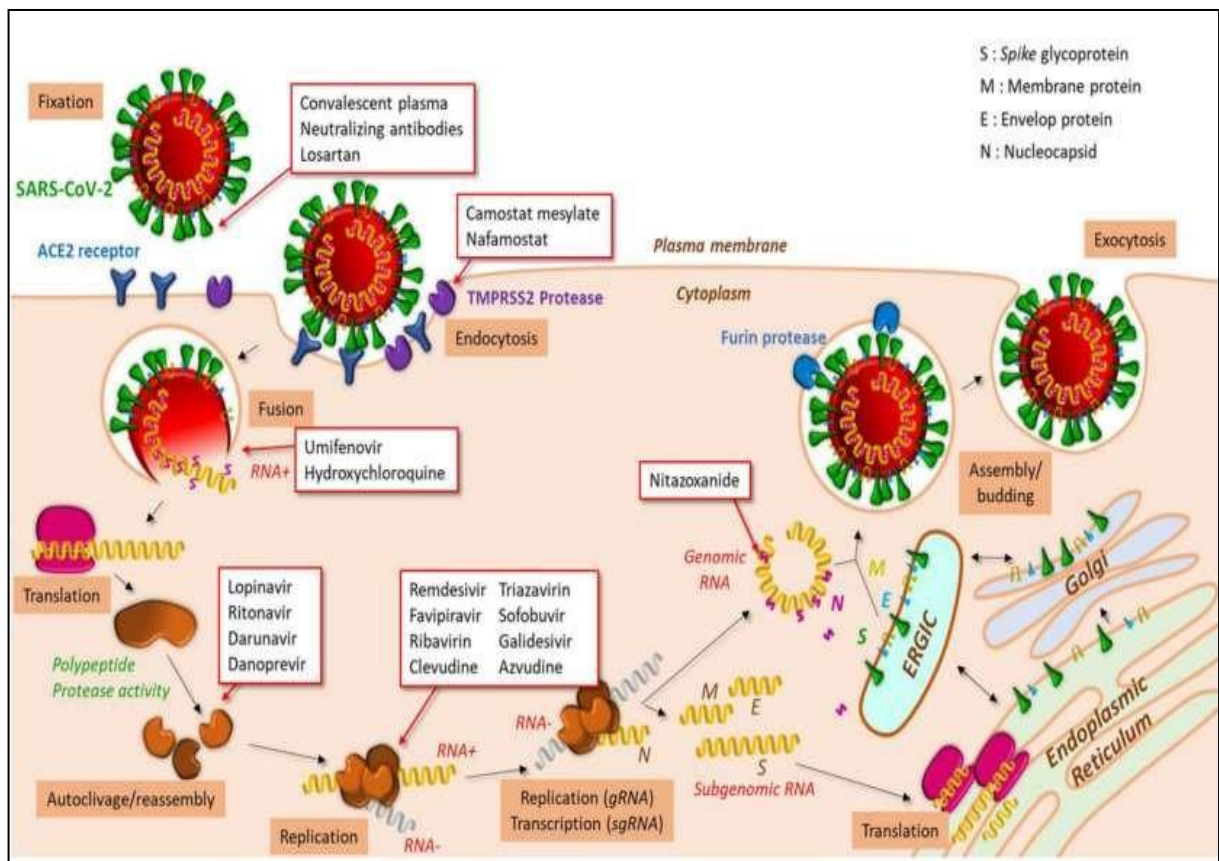


Figure 12: Les mécanismes d'action des antiviraux sur le cycle de vie viral (Derruau *et al.* 2021).

Tableau 1: Les principaux traitements utilisés contre la Covid 19 (Derruau et al. 2021).


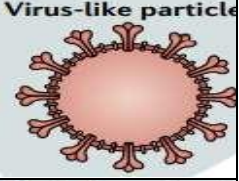
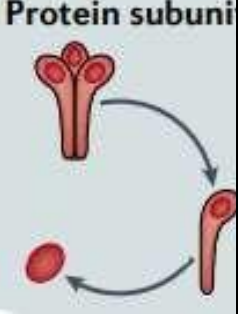
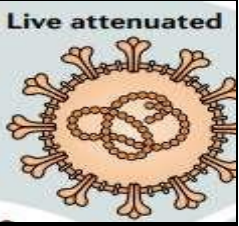
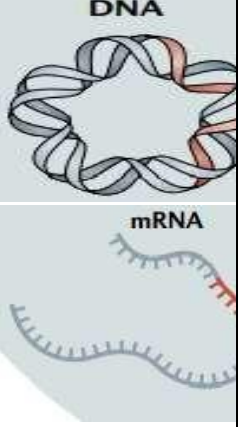

| Molécules antivirales | Utilisation initiale | Cible dans le cycle viral |
|---------------------------------|--|---|
| Losartan | Antagoniste de l'ACE2, Inhibiteur de protéase TMPRSS2, recommandé pour le traitement de la chronique pancréatite | Récepteur ACE2 liaison à la protéine S |
| Camostat mesylate | | Protéase TMPRSS2: clivage de la protéine S et libération du peptide de fusion |
| Nafamostat | | Anticoagulant, cibles Facteur Xa et La thrombine |
| Umifenovir | Inhibiteur de fusion utilisé contre Influenzavirus A et B | fusion de virus et membranes cellulaires |
| Chloroquine, Hydroxychloroquine | Anti-paludisme, utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes | |
| Lopinavir | Antirétroviral, inhibiteur de protéase VIH-1 | Protéase virale: maturation du virus complexe de réplication / transcription |
| Ritonavir | | |
| Darunavir | | |
| Danoprevir | Antiviral, utilisé pour Traitement VHC | |
| Remdesivir | RNA dependent RNA polymerase (RdRp) | Analogue nucléosidique (adénine) |
| Favipiravir | | Analogue nucléosidique (guanine) |
| Ribavirin | | Analogue nucléosidique (pyrimidine) |
| Clevudine | | Inhibiteur Non nucléoside |
| Triazavirin | | Analogue nucléosidique (pyrimidine) |
| Sofobuvir | | Analogue nucléosidique (adénine) |
| Galidesivir | | Analogue nucléosidique (cytidine) |
| Azvudine | | |
| Nitazoxanide | | Antiparasitaire, utilisé pour traiter la cryptosporidiose et giardiase, large spectre antiviral |

11.2 Vaccine

Pour aider au retour à la normale avant la pandémie, des vaccins sont nécessaires de toute urgence pour contrôler la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). De nombreux vaccins sont en cours de développement, dont plusieurs ont terminé des essais cliniques de stade avancé

Selon l'OMS, les vaccins développés jusqu'à présent sont classés en sept stratégies (tableau II) (Lianpan & Gao, 2021).

Tableau 2: Les sept stratégies explorées comme vaccins contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (Lianpan & Gao, 2021).

| La stratégie | Mode d'action | La figure |
|--|--|---|
| Vaccins viraux inactivés | Les virus sont inactivés physiquement ou chimiquement mais préservent l'intégrité de la particule virale, qui sert d'immunogène. |  |
| Vaccins viraux à particules ou nanoparticules | Les protéines virales structurales sont co-exprimées pour former des particules non infectieuses comme le vaccin immunogène. ils ressemblent à de vrais virions mais ils n'ont pas le génome du virus. |  |
| Vaccins sous-unitaires protéiques | Comprend uniquement des protéines ou peptides viraux clés qui peuvent être fabriqués in vitro en cellules de bactéries, de levures, d'insectes ou de mammifères. le plus grand nombre de syndrome respiratoire aigu sévère Les candidats vaccins contre le coronavirus 2 (sars-CoV-2) aux stades cliniques et précliniques sont basés sur cette stratégie. |  |
| Vaccins à vecteur viral | Le ou les gènes codant pour un ou plusieurs antigènes pathogènes sont clones dans des vecteurs viraux non répliquatifs ou se répliquant (comme l'adénovirus). le ou les antigènes sont produits par des cellules hôtes transduites après immunisation |  |
| Vaccins ADN et ARNm | Ont l'avantage d'une fabrication rapide contre les agents pathogènes émergents. Pour les vaccins ADN, les antigènes viraux codés par un plasmide ADN recombinant sont produits dans les cellules hôtes via un processus séquentiel de transcription en traduction. En revanche, les vaccins ADN sont synthétisés par transcription in vitro et ils produisent un (des) antigène (s) viral (s) dans le cytoplasme via une protéine directe traduction in vivo. |  |
| vaccins à virus vivants atténués | le virus est atténué par passage in vitro ou in vivo ou mutagenèse génétique inverse. le virus résultant devient non pathogène ou faiblement pathogène mais conserve son immunogénicité en imitant une infection virale vivante |  |

Cependant, les efforts de développement progressent à une échelle et à une vitesse sans précédent. Fin juin 2020, plus de 180 vaccins étaient dénombrés : 14 au stade de développement clinique et 8 testés chez l'homme dans le cadre d'essais (**Matusik & Ayadi, 2020**).

Tableau 3: Vaccins en cours de développement et leurs principales cibles antigéniques (Lianpan & Gao, 2021).

| Stratégies | Développeur | Réponses des lymphocytes B et T | Stade clinique | Premier Signalisation |
|------------------|--|---|----------------|-----------------------|
| Vecteur de virus | Université d'Oxford, avec AstraZeneca-Uk | Induction d'IgG spécifiques S et nAbs chez les souris et les PSN; induction d'une cellule TH1 élevée réponses mais cellule TH2 faible réponses chez la souris; induction d'IgG et de nAbs spécifiques de S dans humains, avec des titres de nAb similaires au plasma convalescent | Phase III | 20 Juillet 2020 |
| ADN | Produits pharmaceutiques Inovio, avec International Vaccine Institute, Sud Corée | Induction de S spécifique, Spécifique S1 et spécifique RBD IgG et nAbs chez la souris, spécifiques S IgG et nAbs chez les cobayes; induction de l'IFN γ associé Réponses des lymphocytes T | Phase II | 20 Mai 2020 |
| LNP-ARNm | BioNTech, avec Fosun Pharma et Pfizer, Allemagne | Induction d'IgG spécifiques de S1 et nAbs chez l'homme, avec nAb titres supérieurs à ceux des convalescents plasmas | Phase III | 20 août 2020 |
| LNP-ARNm | BioNTech, avec FosunPharma et Pfizer, Allemagne | Induction d'IgG spécifiques à la RBD et nAbs l'homme, | Phase I/II | 12 Août 2020 |



Chapitre 02 :
La chloroquine



La chloroquine est un antipaludique à action rapide, et a été introduit dans la pratique clinique en 1947 (Weiwert *et al.* 2011). Elle est utilisée à la fois pour le traitement et la prévention du paludisme et aussi pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du Lupus érythémateux disséminé. L'utilisation de la Chloroquine et de l'hydroxychloroquine contre la Covid-19 est suggérée début 2020 par des études chinoises, puis par l'infectiologue français Didier Raoult (en association à l'Azithromycine), ce qui avait conduit à son autorisation temporaire à titre dérogatoire dans plusieurs pays (AMMOR, 2021).

1. Définition

La chloroquine est constituée par un noyau quinoléine, Les amino-4-quinoléïnes sont des dérivés de la chloro-7-quinoléïne substitués en 4 par une chaîne de type dialkylamine. La chloroquine a pour formule chimique brute $C_{18}H_{26}ClN_3$ [N-(7-chloroquinolin-4-yl)-N,N-diéthyl-pentane-1,4-diamine]. Les 5 atomes de carbones entre les deux atomes d'azotes de la chaîne latérale semblent conférer à la chloroquine sa grande activité antipaludique. Il existe dans la chaîne latérale un centre de chiralité qui permet l'obtention de deux énantiomères avec des activités différentes. Le produit utilisé est le mélange racémique des deux énantiomères (Eva Freddy, 2013).

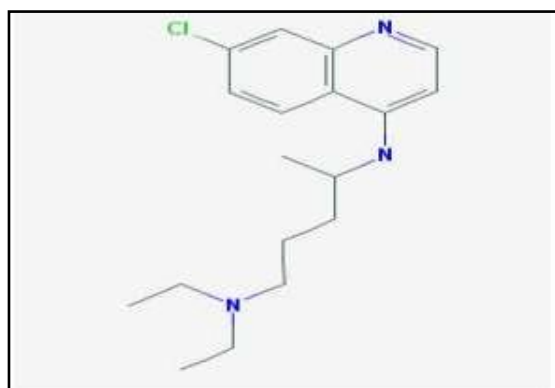


Figure 13: Structure chimique de la chloroquine (Eva Freddy, 2013).

2. Historique

La chloroquine est un des descendants du quinquina. En effet, en 1820, Pelletier et Caventou, deux pharmaciens français, ont isolé de l'écorce du quinquina *Cinchona succirubra rubiaceae* des molécules ayant une activité antipyrétique et antimalarique, à savoir la cinchonine et la quinine, mais à cause de leurs effets indésirables multiples les chercheurs d'Interessen Gemeinschaft Farbenindustrie (I.G Farbenindustrie) en Allemand ont fait des efforts pour trouver des médicaments meilleurs que la quinine. Notamment, Hans Andersag,

modifie la quinine et crée la classe des aminoquinoléines (**Guerriaud, 2020**) dont les 4-aminoquinoléines (chloroquine) synthétisés la première fois industriellement en 1934 (**Browning, 2014**).

3. Les propriétés de chloroquine

- ✓ La chloroquine est un médicament de la famille 4-aminoquinoléines.
- ✓ Propriétés immunomodulatrices (**Devaux et al. 2020**).

Autres propriétés sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 4: Quelques propriétés physico-chimiques de la CQ (**Khuroo, 2020**).

| Paramètres | Chloroquine |
|---------------------------|--|
| Classe de médicament | Antipaludéen |
| Formule médicamenteuse | $C_{18}H_{26}ClNO_3$ |
| Masse moléculaire | 320 g/mol |
| Nature chimique | Base faible |
| Sel pour la thérapeutique | Phosphate |
| Disponibilité | 250 mg (150 mg base) 500 mg (300 mg base) |

4. Pharmacocinétique de la CQ

L'absorption du médicament se fait au niveau du duodénum et du grêle proximal. Elle est variable en fonction de la dose ingérée ; rapide et complète pour de faibles doses. La biodisponibilité de la CQ après absorption per os est de 78 à 89 %, le pic plasmatique étant atteint 1,5 à 3 heures après l'administration orale. Dans le plasma, 50 à 65 % des molécules sont liés aux protéines, la forme libre augmentant avec la dose ingérée. Le volume de distribution apparent est très élevé, de 116 à 285 L/kg (**Queyriaux et al. 2001**).

La chloroquine est activement transportée dans les lysosomes de la cellule, où elle est piégée par protonation due à l'environnement acide de l'organite. Les expériences précliniques montrent que, par rapport à les concentrations plasmatiques, les concentrations dans les globules rouges sont 7,3 à 10,4 fois plus élevées, dans le cœur 6,8 à 184 fois plus élevé, et dans

le tissu pulmonaire 11,8 à 450 fois plus élevé lorsque mesuré une période de 168 h après une dose unique (Smit et al. 2020).

La chloroquine est métabolisée par N-désalkylation dans le foie, catalysée par plusieurs membres de la famille du cytochrome P450 (CYP), notamment CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 / 5 avec CYP2C8 et CYP3A4 / 5, en déséthylchloroquine et bisdéséthylchloroquine. Le déséthylchloroquine est considéré comme un métabolite actif contre *Plasmodium falciparum*, bien que moins efficace que la chloroquine. Cependant, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de la déséthylchloroquine contre le SRAS-CoV-2. Cependant, la bisdéséthylchloroquine est un métabolite toxique associé à l'insuffisance cardiaque en raison d'un traitement à long terme par chloroquine (Smit et al. 2020).

L'élimination se fait à la fois dans les fèces et principalement dans les urines. L'élimination urinaire est lente (25% en 7 jours) sous forme inchangée (70%) et (30%) métabolisée. En cas d'omission d'une prise journalière, les taux sanguins chutent rapidement mais la disparition totale du produit ne se fait qu'après 3 à 5 jours d'arrêt de traitement (Smit et al. 2020).

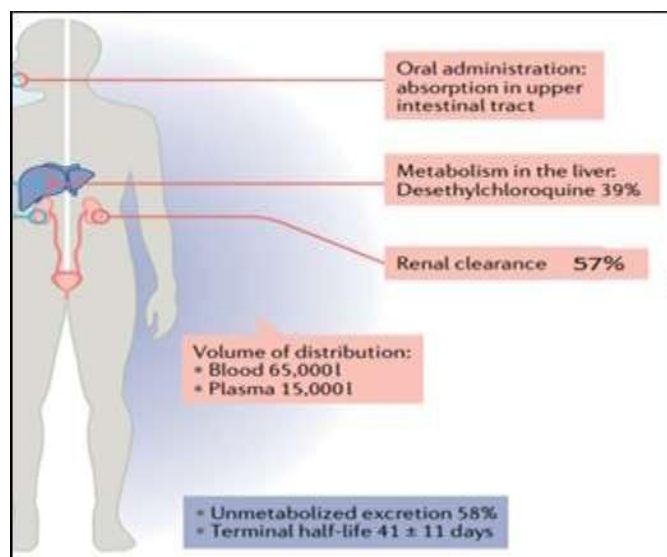


Figure 14: La pharmacocinétique de la CQ (Schrezenmeier et al. 2020).

5. Mécanisme d'action

5.1 L'inhibition de l'attachement viral

La CQ pourrait inhiber l'entrée virale en agissant en tant qu'inhibiteurs de la quinone réductase 2, un voisin structural de l'UDP-N-acétylglucosamine 2- épimérase impliquées dans

la biosynthèse des acides sialiques (Devaux *et al.* 2020) par l'inhibition, de la variante 9-O-SIA (Satarker *et al.* 2020). Les acides sialiques sont des monosaccharides acides trouvés à l'extrémité des chaînes de sucre présentes sur les protéines transmembranaires cellulaires et sont des composants critiques de la reconnaissance des ligands (Devaux *et al.* 2020).

La CQ intervient dans l'inhibition de la N-glycosylation du récepteur viral de surface cellulaire, l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) du SARS-CoV2, et / ou éventuellement des protéines virale (S), entraînant ainsi la diminution de l'affinité de liaison entre ces deux protéines (Vincent *et al.* 2005), aussi la chloroquine peut interférer avec d'autres sites de clivage reconnus tel que la cathepsine, le TMPRSS2 et le CD147 de la protéine S du Sars-Cov-2 (Roldan *et al.* 2020).

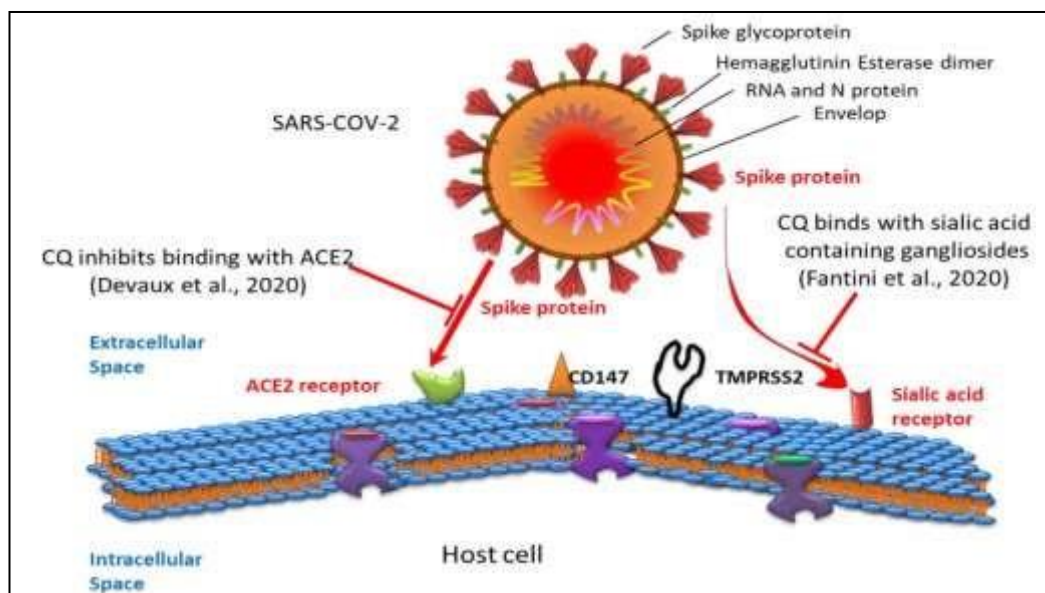


Figure 15: L'inhibition de l'attachement viral par la CQ (Tripathya *et al.* 2020).

5.2 L'interférence dans la voie endocytaire

La CQ sous sa forme non protonée peut facilement se diffuser à travers les membranes cellulaires vers les vésicules acides du cytoplasme [lysosomes, endosomes tardifs, vésicules du réseau trans-Golgi (TGN)] ou elle sera piégée dans les vésicules après avoir été protonées ce qui conduit à une neutralisation du pH qui inhibe les protéases, empêchant ainsi le clivage de la protéine S et, empêchant ainsi, le processus d'accès viral dans l'organisme hôte. (Satarker *et al.* 2020).

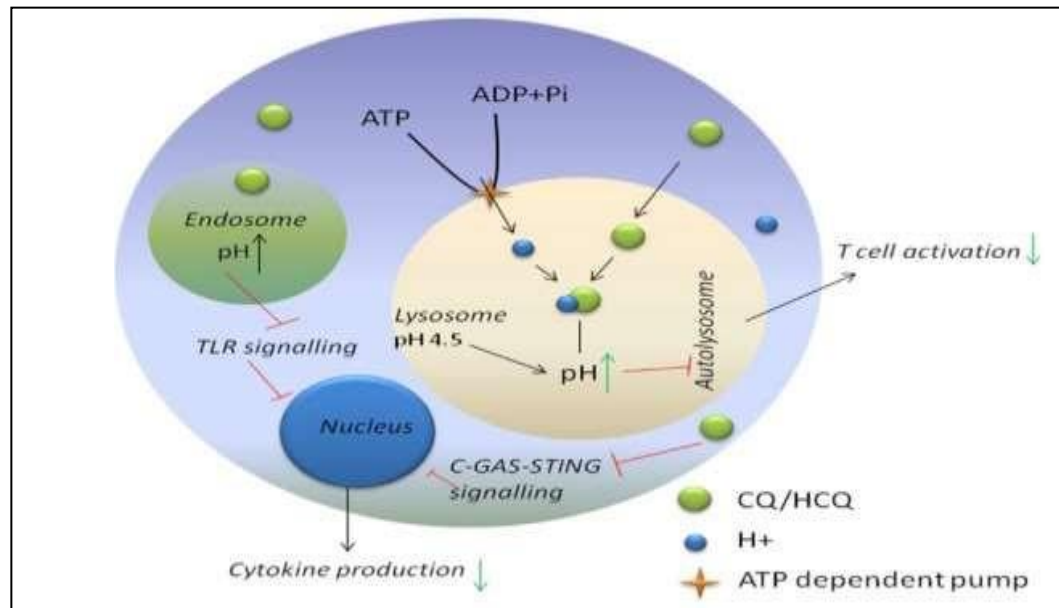


Figure 16: L'interférence de la CQ dans la voie endocytaire (Tripathya *et al.* 2020).

5.3 Action sur immunité

Les effets de la chloroquine sur le système immunitaire comprennent une augmentation de l'exportation d'antigènes solubles dans le cytosol des cellules dendritiques et l'amélioration des cellules cytotoxiques CD8⁺ humaines contre les antigènes. La chloroquine peut également agir sur le système immunitaire à travers les cellules de signalisation et régulation des cytokines pro-inflammatoires. La CQ est connue pour inhiber la phosphorylation (activation) de la p38 la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) dans les cellules THP-1 également comme caspase-1. La CQ est un agent immunomodulateur aussi peut inhibe l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) expression de l'ARNm dans les cellules THP-1 et réduit la sortie IL-1 β , réduits des cytokines IL-1 et IL-6 trouvé dans les monocytes/macrophages, Inhibition production de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et blocage de la conversion des pro-TNF en TNF soluble mûr des molécules tel que ARNm. (Christian *et al.* 2020). Il a été démontré aussi, que la CQ peut inhiber l'activation médié par la kinase N-terminale c-Jun (JNK) du facteur de transcription activateur de protéine 1 (AP-1) dans les cellules T, CD4 (Chandler *et al.* 2020).

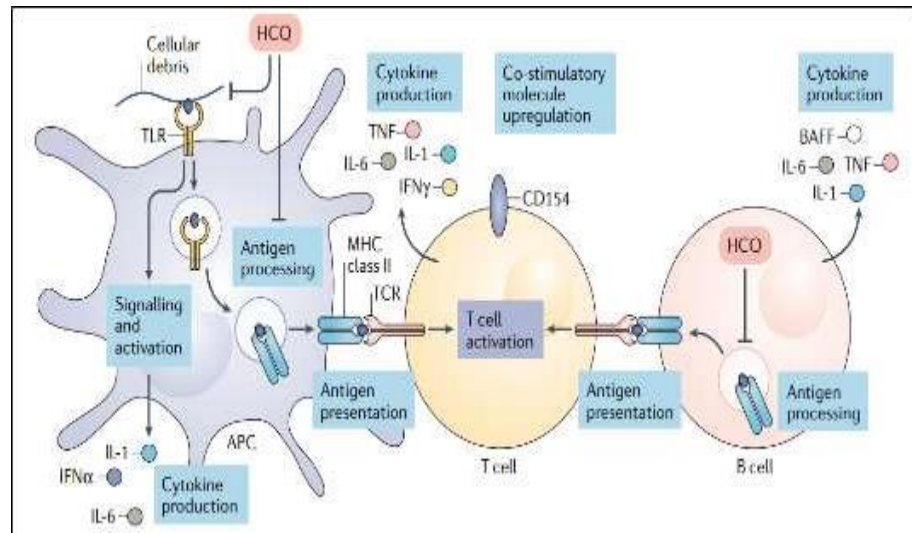


Figure 17: L'action de CQ sur l'immunité (Tripathya *et al.* 2020).

5.4 Action sur la thrombose

Il a également été démontré que la CQ inhibe la phospholipase A2 et bloque la cascade d'acide arachidonique qui conduit à la production de prostaglandines et de tromboxanes. Dans ce contexte, CQ peut avoir à la fois des effets inflammatoires et antithrombotiques. C'est un point important, car Sars-Cov-2 peut induire micro-thrombus pulmonaire et coagulopathie, caractérisés dans ses formes sévères par le niveau de D-dimères élévation (Roldan *et al.* 2020).

6. Les effets indésirables de la chloroquine

6.1 Les effets indésirables cardiovasculaires

La chloroquine peut bloquer les canaux sodiques, potassiques et calciques du myocyte, par la dépression du courant sodique rapide, ainsi la vitesse de dépolarisation décroît, ce qui entraîne des troubles de la conduction à tous les niveaux qui cause des troubles de la repolarisation, des troubles de la conduction intraventriculaire et des troubles de la conduction auriculoventriculaire .L'ensemble de ces mécanismes est à l'origine des perturbations hémodynamiques : bradycardie allant jusqu'à l'arrêt cardiocirculatoire (Servonnet *et al.* 2005).

6.2 Autres effets indésirables

La chloroquine peut engendrer une anémie aiguë par défaut du glucose 6phosph déshydrogénase, provoquer des altérations myopathiques des muscles, rétinopathie, antipyrétique, analgésique, excitation, puis dépression au niveau du système nerveux, et une

Augmentation de la réponse à la stimulation et l'augmentation de la phase réfractaire de la plaque motrice (Rakotoson, 2009).

Aussi, une hyperlactatémie peut apparaître due à une anomalie de l'utilisation tissulaire de l'oxygène, qui peut induire une insuffisance rénale oligoanurique est de mauvais pronostic (Servonnet et al. 2005). Sur le plan hématologique, les effets sont dose-dépendants et représentés par un effet myélosuppresseur à l'origine de leucopénies, d'agranulocytoses et de thrombopénies (Peslin et al. 2004), mais à forte concentration, peut avoir une action anti-coagulante (Servonnet et al. 2005).

7. Intérêt de l'étude des effets indésirables

7.1 Posologie

Des travaux chinois ont montré que CQ et HCQ, présentaient *in vitro* une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2. A partir de ces données expérimentales, des évaluations cliniques sont entreprises au niveau mondial. En France, une équipe de chercheurs ont menés une étude observationnelle sur 80 patients traités précocement par ce médicament, d'autres pays ont adapté le même traitement à différente posologie (Saadi et al. 2020).

Tableau 5: Les différentes posologies de la CQ et HCQ utilisées en Chine, Italie, France, et en Algérie (Saadi et al. 2020).

| Pays | La posologie |
|-----------------|---|
| La chine | Chloroquine (phosphate) : - Adultes > 50 kg : 500 mg 2x/j pendant 7 j - Adultes < 50 kg : - 500 mg 2x/j aux j 1 et 2 - 500 mg/j aux j 3 à 7 |
| Italie | *Chloroquine : 500 mg 2 x/j pendant 20 j Hydroxychloroquine : 200 mg 2x /j pendant 5-20 j selon l'évolution clinique |
| France | *L'essai européen Discovery: - Hydrochloroquine : 400 mg 2x/j à j1, puis 400 mg 1x/j pendant 9 j. * L'équipe de l'IHU Marseille : - Hydrochloroquine: 200mg 3 x/j pendant 10 j. |
| Algérie | Chloroquine : - 500 mg 2 x/j pendant 5 à 7 j Hydroxychloroquine : (adultes et enfants > 12 ans) - 200 mg 3 x/j pendant 10 j Hydroxychloroquine : (enfants 6- 12 ans) - 10 mg/kg/j en 2 prises, maximum 400mg/j pendant 7 j - Si plus de 25 Kg : J1 500 mg/j, J2 à J5 : 250 mg/j |

7.2 Les doses toxiques de CQ

La fourchette des doses létales de la CQ par per os pour l'homme est de [20, 2000] mg/kg (Rakotoson, 2009). Cependant, Les doses entre 800 mg à 1200mg/jour sont responsables à la toxicité gastro-intestinale qui est caractérisé par les signes suivants : nausée, vomissement, douleurs abdominales. (Sobieraj & Baker, 2020)

7.3 Les sujets sensibles au traitement à la chloroquine

Selon Saadi *et al* (2020) les sujets qui sont sensible au traitement à la chloroquine sont :

- ✓ Les personnes ayant la présence des anomalies électrolytiques notamment l'hypokaliémie <3.5mmol/l ; ou l'hypocalcémie <2.2 mmol /l ou l'hypomagnésémie <0,7 mmol/l.
- ✓ Sexe féminin
- ✓ Age > 65 ans
- ✓ Syndrome du Qt long congénital
- ✓ Atteinte cardiaque (ischémie ; insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde, Bradycardie <50bpm) et cardiopathie structurelle
- ✓ Antécédents de dysrythmies ventriculaires
- ✓ Insuffisance rénale ou hépatique
- ✓ Sepsis



Partie 02:
Synthèse des travaux.



La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une pandémie causée par le nouveau coronavirus, responsable de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Qui utilise principalement l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principale à l'aide d'une protéase membranaire TMPRSS2 afin pénétrer dans la cellule hôte **(Bonny, 2020)**.

Un des principaux enjeux de la recherche en cours sur la maladie COVID19 est l'identification des patients à risque de développer une forme critique de la maladie. Les facteurs de risque prédisposant à la gravité du COVID-19 les plus fréquemment rapportés sont le sexe masculin, l'âge, les comorbidités cardiovasculaires (maladie coronaire, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle), métaboliques (diabète de type 2, obésité) et pulmonaires (bronchopneumopathie chronique obstructive et tabagisme) et l'insuffisance rénale chronique **(de Fréminville & Azizi, 2020)**

1. Le sexe

D'après l'étude épidémiologique **de Grasselli et al. (2020)** sur l'évolution et la gravité de la maladie du COVID sur 1591 patients en Italie, montrent un % d'hommes hospitalisés plus élevés que les femmes qui sont de l'ordre de 82%, 18% respectivement. Les mêmes résultats ont été reportés dans l'enquête épidémiologique concernant les travailleurs de la santé atteints par la COVID-19 au printemps 2020 le ratio du sexe masculin été 10x plus celui du sexe féminin **(deSerres et al. 2020)**.

Ce déséquilibre favorise une plus grande susceptibilité des hommes développer une maladie respiratoire sévère à la suite d'une infection par le SRAS CoV2, entraînant un plus grand nombre d'hospitalisations, à cause de l'existence de Différences entre les sexes dans les régulations ACE2 et TMPRSS2, dont Quelques rapports indiquent que les niveaux circulants d'ACE2 sont plus élevé chez les hommes sains et diabétiques ainsi que chez les hommes avec une maladie rénale par rapport aux femmes **(Patel et al. 2013)**.

Il existe plusieurs preuves que les hormones sexuelles œstrogènes modulent le RAAS local dans le myocarde auriculaire humain via régulation à la baisse de l'ACE 2 **(Bukowska et al. 2017)**, à l'inverse ; chez l'homme la testostérone semble maintenir des niveaux élevés d'ACE2 dans le cœur et les reins, tandis que les œstrogènes réduisent l'expression de l'ACE2 dans ces organes **(Gebhard et al. 2020)**. Tandis que la TMPRSS2 est principalement exprimé

dans l'épithélium de la prostate, dans cancers de la prostate de haut grade, et dans la majorité des métastases humaines du cancer de la prostate (**Donaldson et al. 2002**)

2. Age

Une étude épidémiologique faite aux États-Unis du 12 février au 16 mars 2020 montre que les personnes de moins de 40 ans atteintes du virus ont une chance sur 0,2% d'en mourir. Pour les cinquantenaires, la probabilité passe à 1,3 %, à 3,6 % pour les individus dans la soixantaine, à 8 % pour les individus âgés de 70 à 79 ans, et à 14,8 % pour les individus âgés de 80 ans et plus (**Boyer, 2020**).

D'autre étude a été menée dans le district d'Ethiopiessur 419 patients attendent la COVID 19, qu'il a été réalisé du 2 avril au 9 mai 2020. Il montre que plus de la moitié, 256 (61,1 %) des patients étaient âgés de 60 à 69 ans âgés (**Adhena & Hidru, 2020**). la déférence sensibilité au cours de tranche d'âge à cause de vieillissement qui est associé au développement d'une inflammation chronique de bas grade phénotype (CLIP). Aussi des études sont montrées que les mâles âgés développent des réactions immunitaires chroniques plus fortes dans le myocarde (**Gebhard et al. 2020**).

3. Pathologies associées

Il y'aura plusieurs études démontrent que Les comorbidités sont associées à des résultats plus graves de COVID-19. À compter du 14 avril 2020, en New York, l'hypertension représentait 56,8 % et le diabète 42,4 % des cas COVID- 19 (**Klein et al. 2020**).

Les patients à Wuhan, en Chine, avec comorbidités conditions avaient des taux de mortalité beaucoup plus élevés : 10,5 % pour ceux atteints de MCV, 7,3 % pour le diabète, 6,3 % pour les maladies respiratoires chroniques, 6% pour l'hypertension, et 5,6 % pour le cancer (**Wu & McGoogan, 2020**).

Les comorbidités diagnostiquées avant l'infection au COVID-19 dans Italie étaient l'hypertension (73,8 %), le diabète (33,9 %), cardiopathie ischémique (30 %) et fibrillation auriculaire (20 %) (**Sharma et al. 2020**).

4. La gravité de santé des patients COVID-19 sous traitement à la chloroquine

La CQ est un médicament utilisé pour le traitement de la Covid 19 par plusieurs pays mais avec le temps les scientifiques doutent que les effets indésirables peuvent liés à l'utilisation de ce médicament à cause de leurs toxicités connues en paravent. Une étude réalisée en New York sur des patients atteints la Covid 19 qui est traités par la CQ montre les

effets indésirables suivants : des nausées, une anorexie, des douleurs abdominales, des vomissements, des étourdissements, des maux de tête, une vision floue et un prurit. Ces effets indésirables étaient dose-dépendants et généralement inférieurs à 15 %, à l'exception des céphalées (21 %) (**Chang & Sun, 2020**). Il y a une étude en chine qui prouve l'existence de toxicité gastrointestinale (entérocytes et la lumière intestinale) au cours de traitement contre la Covid 19 par CQ et HCQ (**Kannan & Przekwas, 2020**).

Les aminoquinoléines provoquent un blocage des canaux potassium sur les cellules β pancréatiques, qui produit des anomalies sériques de l'hypoglycémie, en particulier chez les patients présentant des troubles métaboliques sous-jacents (**Porta et al. 2020**). L'étude CloroCovid-19 a été initiée en Brésil avec deux doses de CQ : dose élevée (600 mg de CQ pendant 10 jours ou dose totale de 12 g) et Faible dose (450 mg pendant 5 jours ou dose totale 2,7 g). Ils sont trouvés que La CQ à haute dose était associé à une fréquence élevée de Qtc long (25 %) et une mortalité plus élevée (17 %) que la faible dose (**Khuroo, 2020**). D'autre étude montre que ces complications sont causées principalement par l'inhibition des canaux potassiques hERG (**Kheddoucia et al. 2020**).

Certains rapports suggèrent qu'entre 5 et 20 % des cas d'insuffisance rénale aiguë peuvent être directement attribués au CQ au cours de traitement contre la Covid 19 mais les dommages observés sur les reins peuvent être réversibles (**Mahmoudi et al. 2021**



Conclusion & perspectives



Conclusion & perspectives

L'épidémie du nouveau coronavirus (Covid-19) n'a cessé de causer des dégâts humains depuis son apparition, le bilan s'alourdit de jour en jour. Ce fut, et cela demeurera indubitablement un combat pour les praticiens de la santé, les chercheurs ainsi que pour les différentes autorités sanitaires et gouvernementales ayant cette immense responsabilité entre les mains.

Cependant, beaucoup de ces stratégies reposent sur la réutilisation de médicaments existants, et d'autres sont complètement nouvelles, mais toutes s'appuient sur des preuves scientifiques existantes d'approches mécanistes efficaces contre des infections virales similaires ou contre les symptômes graves causés par COVID-19, parmi les médicaments utilisés au cours de cette pandémie et en absence de vaccin et traitement efficace c'est la chloroquine.

Par ailleurs, l'utilisation de ce traitement a fait diviser les opinions dans les différents pays du monde. C'est dans ce contexte, que notre étude vise à évaluer l'efficacité de la chloroquine à partir des travaux réalisés précédemment au cours de la pandémie.

L'étude est répartie en deux grands axes :

Une synthèse bibliographique : qui nous a permis de mettre en évidence d'une part la maladie du corona virus, son origine, ses facteurs de risque, son mécanisme d'action sur les organes vitaux, son dépistage, les moyens préventifs et connaît-il aujourd'hui sur le traitement et la vaccination contre le COVID 19. Quant au second chapitre on a parlé de la chloroquine, ses propriétés, son mécanisme d'action.

Une synthèse des travaux a été réalisée sur les recherches ayant exploité la chloroquine comme traitement contre le corona virus qui ont été réalisés en France, l'Italie la Chine et le Brésil. À partir des résultats des travaux précédents, il semble que la chloroquine réduit la charge et la sévérité du virus néanmoins elle cause des effets secondaires tels que l'insuffisance rénale, et des maladies cardiaques.

Comme perspective à ce travail, il serait intéressant de faire une étude bien élargie dans d'autres régions en Algérie, afin de bien évaluer le rapport bénéfice/ risque de la CQ, faire une comparaison avec d'autres traitements appliqués en Algérie.



*Références
bibliographiques*



Les références bibliographiques :

Adhena, G & Hidru, H. (2020). Knowledge, Attitude, and Practice of High-Risk Age Groups to Coronavirus Disease-19 Prevention and Control in Korem District, Tigray, Ethiopia: Cross-Sectional Study. *Infection and Drug Resistance* **9**, 3802-3807.

Algérie Presse Service. (2020). Le ressortissant italien atteint du coronavirus transféré vers son pays, Consulté le: 20.06.2020. Disponible sur: <http://www.aps.dz/algerie/102314>.

AMMOR, O. (2021). Hydroxychloroquine/chloroquine et azithromycine chez les patients covid-19 etude prospective des parametres electriques. *Royaume du maroc Université Mohammed v de rabat faculte de medecine et de pharmacie rabat* **57**, 2-3

Aouissi, H A. (2020). Hydroxychloroquine in the fight against covid-19-Hydroxychloroquine dans la lutte contre la covid-19. *Maghrebien Journal of Pure and Applied Science* **2**, 65-72.

Berta, P., & Siatka, C. (2020). Le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 : données moléculaires. *SALLESPROPRES* **14**, 2-3.

Bonny, V., Maillardb, A., Mousseauxc, C., Plaçais, L & Richier, Q. (2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Revue de médecine interne* **41**, 376-377.

Bourhanbour, A-D., & El BAKKOURI, J. (2020). Connaissances actuelles de l'immunopathologie du COVID-19. *Revue Marocaine de Santé Publique* **7**, 5-7

Boyer, M. (2020). La valeur d'une vie : COVID-19 contre la SAAQ. *CIRANO* **13**.

Browning, J. (2014). Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. *Springer Science+Business Media*, 35-36.

Bukowska, A., Spiller, L., Wolke, C., Lendeckel, U., Weinert, S., Hoffmann, J., Bornfleth, P., Kutschka, I., Gardemann, A., Isermann, B., & Goette, A. (2017). Protective regulation of the Ace2/Ace gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* **242**, 1412-23.

Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S.C., Di Napoli, R. (2020). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*.

Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. (2020a). Coronaviruses. Consulté le: 15.07.2020. Disponible sur:<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid19/latest-evidence/coronaviru>

Chang, R & Sun, W-Z. (2020). Repositioning chloroquine as antiviral prophylaxis against COVID-19: potential and challenges. *Elsevier* **25**, 1790-1791.

Chen, C., Gao, G., Xu, Y., Pu, L., Wang, Q., Wang, L., & Zhang, F. (2020). SARS-CoV2-positive sputum and feces after conversion of pharyngeal samples in patients with COVID-19. *Annals of internal medicine* **12**, 832-834.

Cinaud, A., Sorbets, E., Blachier, V., Vallee, A., Kretz, S., Lelong, H., & Blacher, J. (2021). Hypertension artérielle et COVID-19. *La Presse Médicale Formation* **1**, 25-32.

Colson, P., Rolain, J. M., Lagier, J. C., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* **55**, 1-2.

- Coulibaly, B., & TUO, P. (2020).** Facteurs de risque de propagation de la maladie à coronavirus (covid-19) en cote d'ivoire. *Revue KAFODAL* **6**, 11-12.
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, & Decroly E. (2020).**The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* **176**, 2-3.
- Dalan, R., Bornstein, S. R., El-Armouche, A., Rodionov, R. N., Markov, A., Wielockx, B., & Boehm, B-O. (2020).** The ACE-2 in COVID-19: foe or friend? *Hormone and Metabolic Research* **5**, 257.
- de Fréminville, J-B., & M. Azizi, M. (2020)** Inhibiteurs du système rénineangiotensine au cours du COVID-19 : protecteurs ou dangereux ?. *Elsevie* **291**, 20-24.
- De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, & van Hemert M-J. (2018).**Host factors in coronavirus replication. *Curr Top MicrobiolImmunol* **419**, 1–42.
- De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, & Munster V-J. (2016).**SARS and MERS: recent insights intoemergingcoronaviruses. *Nat RevMicrobiol*2016 **14**, 523–534.
- Derruau, S., Bouchet, L., , Nassif, A., Baudet, A.,Yasukawa, K., Lorimier, S., Prêcheur, I., Bloch-Zupan, A., Pellat, B., , Chardin, H., & Jung, S. (2021).** COVID-19 and Dentistry in 72 Questions: An Overview of the Literature. *Journal Clinical Medecin* **10**, 779.
- DeSerres, J. J., Al-Shaqsi, S. Z., Antonyshyn, O. M., & Fialkov, J. A. (2020).** Best practice guidelines for the management of acute craniomaxillofacial trauma during the COVID-19 pandemic. *The Journal of craniofacial surgery* **00**, 2-4.
- Devaux, C., Rolaina, J., Colsona, P., & Raoult, D. (2020).** New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents* **55**, 19-21.
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y., Pal Singh, K., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, K., & Rodriguez-Moralesg, A. (2021).** Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews* **33**, 2-3.
- Donaldson, S-H., Hirsh, A., Li, DC., Holloway, G., Chao, J., Boucher, R-C., & Gabriel, S-E. (2002).** Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *The Journal of biological chemistry* **277**, 8338–8340.
- Drissi Bourhanbour, A., & El Bakkouri, J. (2020).** CONNAISSANCES ACTUELLES DE L'IMMUNOPATHOLOGIE DU COVID-19. *REVUE MAROCAINE DE SANTE PUBLIQUE* **7**, 3-4.
- EL BAHRI, L. (2021).** COVID-19 ET SYSTEME CARDIOVASCULAIRE. *ROYAUME DU MAROC UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT* **54**, 18-19.
- El Boussadani, B., Benajiba, C., Aajal, A., Ait Brik, A., Ammour, O., El Hangouch, J., Oussama, O., Oussama, B., Tahiri, N., & Raissuni, Z. (2020).** Pandémie COVID19 : impact sur le systeme cardiovasculaire, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* **69**, 109-108.
- Eva Freddy, M. (2013).** Revue de la littérature sur la toxicité et les effets indésirables médicamenteux des antipaludiques. *Ministère de l'Enseignement REPUBLIQUE DU MALI Supérieur et de la Recherche Scientifique*, 81-82.
- Gabarre, p., Dumas, D., & Zafrani, L. (2021)** ; Insuffisance rénale aiguë chez les patients COVID-19 en soins intensifs. *Médecine Intensive Réanimation* **30**, 44-45.
- Gala, J.L., Nyabi, O., Durant, J.F., Chibani, N., & Bentahir, M. (2020).** Méthodes diagnostiques du COVID-19. *Louvain Médical* **139**, 228–235.

Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., Yuan, Q., & Xiao, X. (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* **39**, 1011–1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>.

Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H., Morgan, R., & Klein, S. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences* **11**, 2-9.

Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Vito Ranieri, M., Scandroglio, A-M., Storti, E., Cecconi, M., & Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA Network* **323**, 1574–1581.

Guan, W-J., Liang, W-H., Zhao, Y., Liang, H-R., Chen, Z-S., Li, Y-M, Liu, X-Q., Chen, R-C., Tang, C-L., Wang, T., Ou, C-Q, Li, L, Chen, P-Y, Sang, L., Wang, W., Li, J-F., Li, C-C., Ou, L-M., Cheng, B., Xiong, S., Ni, Z-Y., Xiang, J., Hu, Y., Liu, L., Shan, H., Lei, C-L., Peng, Y-X., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y-H., Peng, P., Wang, J-M, Liu, J-Y., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z-J., Qiu, S-Q., Luo, J., Ye, C-J., Zhu, S-Y., Cheng, L-L., Ye, F., Li, S-Y., Zheng, J-P., Zhang, N-F., Zhong, N-S., & He, J-X. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal* **55**, 547.

Guerriaud, M. (2020). De la querelle du quinquina à la querelle de l'hydroxychloroquine, ou comment notre système de protection du médicament est mis à l'épreuve : une analyse historique, scientifique et juridique. *Elsevier* **163**, 97-98.

Haeck, G., Ancion, A., Marechal, P., Oury, C., & Lancellotti, P. (2020). COVID-19 et maladies cardiovasculaires, *Reveu Med Liege* **75**, 229-230.

Han, Q., Lin, Q., Jin, S., & You, L. (2020). Recent insights into 2019-nCoV: à brief but comprehensive review. *Journal Pre-proof* **80**, 375-376.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Tobias S. Schiergens, T-S., Herrler, G., Wu, N-H., Nitsche, A., Muller, M-A., Drosten, C., & Pohlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor **181**, 272-277. *Cell* [S0092867420302294].

Kaddour, I. (2020). Rôle de l'idec dans la gestion de la crise sanitaire de COVID-19 en EHPAD. *Mémoire d'obtention de diplôme Infirmier(e) Référent(e) et Coordinateur (trice) en EHPAD et en SSIAD, IRCO. Université de Paris Descartes*. 04

Kannan, R., Andrzej Przekwas, A. (2020). A Multiscale Absorption and Transit (MAT) model for oral delivery of Hydroxychloroquine: Pharmacokinetic modeling and intestinal concentration prediction to assess toxicity and drug-induced damage in healthy subjects. *National Institute of General Medical Sciences*. Volume **39**, 3403.

Kheddoucia, L., Lazlia, N. Z., Sehib, F., Mansouria, K., & Djidjib, R. (2020). Données d'innocuité relatives à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine. *Revue Algérienne d'allergologie* **5**, 2543-3555.

Khuroo, M.S. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. International Journal of Antimicrobial Agents* **56**, 4-9.

Klein, S., Dhakal, S., Ursin, R., Deshpande, S., Sandberg, K., & Mauvais-Jarvis, F. (2020). Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLOS PATHOGENS* **16**, 2-5.

Kuldeep, J., Sharma, S. K., Singh, B. N., & Siddiqi, M. (2021). Computational exploration and antimycobacterial activity of potential inhibitors of Mycobacterium tuberculosis acetyl coenzyme A carboxylase as anti-tubercular agents. *SAR and QSAR in Environmental Research* **32**, 191-205.

Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V-K., & Saxena, S-K. (2020). Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *BT – Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*, in Saxena, S.K. Ed., Springer Singapore, Singapore. Pages : 23–31. https://doi.org/10.1007/978981154814-7_3

Lagrange, H. (2021). Le Covid19, les gènes et le comportement1. *SciencesPo* **21**, 4-8

Lianpan Dai, L., & Gao, G. (2021). Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews / Immunology* **21**, 75-78.

Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., Jiang, C., & Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* **63**, 364–374.

Mahmoudi, M. R., Heydari, M. H., Qasem, S. N., Mosavi, A., & Band, S. (2021). Principal component analysis to study the relations between the spread rates of COVID-19 in high risks countries. *Alexandria Engineering Journal* **60**, 457- 464.

Matusik, E., & AYADI, M. (2020). Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités pharmaceutiques* **59**, 30-31

Microbe Notes, (2020). Transmission, pathogenesis, replication of SARS-CoV-2 (COVID19). <https://microbenotes.com/transmission-pathogenesis-replication-of-sars-cov-2/>

Mortaz, E., Tabarsi, P., Varahram, M., Folkerts, G., & Adcock, M. (2020). The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. *Frontiers in Immunology* **11**, 4-5.

Organisation mondial de santé, (2020). Coronavirus disease (COVID-19). *World health organization* **28**, 1-2.

Organisation mondial de santé, (2021). Coronavirus disease (COVID-19). *World health organization* **32**, 1-4.

Patel, S-K., Velkoska, E., & Burrell, L-M. (2013). Emerging Markers in Cardiovascular Disease: Where Does Angiotensin-Converting Enzyme 2 Fit In?, *Clinical and experimental pharmacology & physiology* **40**, 551–559.

Peslin, N., Begnaud, k ., & Jolliet, P. (2004). Effets indésirables des traitements antipaludéens prescrits dans le cadre d'une chimioprophylaxie : bénéfice/risque. *La Lettre du Pharmacologue* **18**, 29-34.

Planté-Bordeneuve, T., Antoine Froidure, A., & Pilette, C. (2020). Immunité et COVID-19 : état des lieux. *Vers une médecine de précision* **139**, 339-340.

Porta, A., Bornstein, K., Pharm, M, Coye, A., Montrief, T., Long, B., & Parris, M. (2020). Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *Elsevier* **38**, 2210-2214.

Queyriaux, B., Carlioz, R., Perrier, E., Micaelli, P., Gressard, A., Deroche, J., Leduc, P., 1, G. Quiniou, G., & Burlaton, J. (2001). Les effets cardiovasculaires liés à l'utilisation de la chloroquine. *Elsevier* **8**, 286-287.

RAKOTOSON, L. (2009). INTOXICATION AIGUE PAR LA CHLOROQUINE. *Hôpital Joseph-Ravoahangy-Andrianavalona Tananarive* **18**, 107-108.

Rauschenberg, C., Schick, A., Goetzl, C., Roehr, S., Riedel-Heller, S. G., Koppe, G., Durstewitz, D., Krumm, S., & Reininghaus, U. (2021). Social isolation, mental health, and use of digital interventions in youth during the COVID-19 pandemic: A nationally representative survey. *European Psychiatry* **64**.

Roldan, E., Biasiotto, G., Magro, P., & Zanella, I., (2020). The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against SarsCov-2 infection (COVID-19): a role for iron homeostasis. *Journal Pre-proof* **158**, 7-21.

- Saadi, R., BELDJILALI, S., & REZK-KALLAH, H. (2020).** Hydroxy (chloroquine) et COVID-19 : profil de sécurité et précautions d'emploi. *Fédération Algérienne de Pharmacie* **3**, 38-43.
- SALAKO, L-A. (1984).** Toxicity and side-effects of antimalarials in Africa: a critical review. *Bulletin of the World Health Organization* **62**, 64-68.
- Satarker, S., Ahuja, T., Banerjee, M., Balaji, V., Dogra, S., Agarwal, T., & Nampoothiri, M. (2020).** Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2. *Current Pharmacology Reports* **6**, 204-207.
- SERVONNET, A., DELACOUR, H., THEFENNE, H., & GARDET, V. (2005).** Acute chloroquine poisoning : clinical and analytical aspects. *Annales de Toxicologie Analytique* **17**, 89-90.
- Sharma, G., Volgman, A., & Michos, E. (2020).** Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic. *VIEWPOINT* **2**, 1408-1409.
- Smit, C., Mariska, Y., Peeters, M., John, N., Anker, V., Catherijne, A., & Knibbe, J. (2020).** Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties. *Clinical Pharmacokinetics* **11**, 660-661.
- Sobieraj, M., & Baker, W. (2020).** Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clinical Toxicology* **59**, 14-15.
- Ullah, H., Ullah, A., Gull, A., Mousavi, T., & Khan, M-W. (2020).** Novel Coronavirus 2019 (COVID-19) Pandemic Outbreak: A Comprehensive Review of the Current Literature. *Journal Pre-proof* **22**, 107-108.
- UNICEF., OMS., & IFRC. (2020).** Messages clés et actions pour la prévention et le contrôle de la COVID-19 dans les écoles. *Rapport, Éducation dans les situations d'urgence, UNICEF New York*. 2-15.
- VELLAS, C., DELOBEL, P., DE SOUTO BARRETO, P., & IZOPET, J. (2020).** COVID-19, VIROLOGY AND GEROSCIENCE: A PERSPECTIVE. *Journal Nutr Health Aging* **24**, 689-690.
- Vincent, T. L., & Brown, J. S. (2005).** Evolutionary game theory, natural selection, and Darwinian dynamics. *Cambridge University Press* **13**, 157-159.
- Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, Xie, Y., Zhang, R., Jiang, S., & Lu, L. (2020).** SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*, 1– 3.
- Weiwert, M., Mulrooney, C., Massi, D., Heidebrecht, R., Wiegand, R., Lukens, A., Dick, J., Wirth, D., Ekland, E., Cheng, C., Zhao, J., Yuan, J., Su, X., Johnson, R., Guha, R., Dandapani, S., Munoz, B., Palmer, M., Thomas, C., Austin, C., Fidock, D., & Schreiber, S.(2011).** An Antimalarial Small Molecule of a Unique Structural Class. *Broad institute* **114**, 5-6.
- Wölfel R, Corman V-M, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M-A, Niemeyer, D., Jones, T., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmman, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020).** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, **581**, 465-468. <http://dx.doi.org/10.1038/s415860202196-x>.
- Wu, Z., & McGoogan, J-M. (2020).** characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA Network* **2**, 1239.
- Zhou, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G., & Tan, W. (2020).** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *The new england journal of medicine* **382**, 727–733.

Résumé

Le présent travail a pour objectif d'évaluer l'utilisation de la chloroquine dans le traitement et la prévention de la maladie COVID-19.

Pour cela, nous nous sommes intéressées d'entreprendre ce sujet, en menant une enquête sur l'utilisation du traitement à la chloroquine afin d'estimer le taux de son efficacité contre le coronavirus chez la population atteinte de cette maladie.

Le présent travail s'articule sur deux parties : La première partie a été consacrée à une synthèse bibliographique portant sur une étude sur la maladie du COVID-19 et la chloroquine. La seconde partie est une synthèse des travaux réalisée sur l'efficacité du traitement contre le COVID. D'après les résultats des travaux précédents, il semble que la chloroquine réduit la charge et la sévérité du virus néanmoins elle cause des effets secondaires tel que l'insuffisance rénale, notamment cardiaques ce qui laisse encore le doute de son rapport bénéfique/risque.

Mot clés : Maladie COVID, chloroquine, rapport bénéfice/ risque, traitement.

Abstract

The objective of this work is to evaluate the use of chloroquine in the treatment and prevention of COVID-19 disease.

For this, we were interested in undertaking this topic, conducting a survey on the use of chloroquine treatment in order to estimate the rate of its effectiveness against the coronavirus in the population with this disease.

This work is divided into two parts: The first one was devoted to a bibliographic synthesis on a study on COVID-19 disease and chloroquine. The second part is a synthesis of the work done on the effectiveness of treatment against COVID. From the results of previous work, it seems that chloroquine reduces the burden and severity of the virus nevertheless it causes side effects such as renal failure, especially cardiac which still leaves doubt of its benefit/ risk ratio.

Keywords: COVID disease, chloroquine, benefit/ risk ratio, treatment.

المخلص

الهدف من هذا العمل المنجز هو إجراء تقييم استخدام الكلوروكين في علاج مرض كوفيد و الوقاية منه.

لهذا حرصنا على دراسة هذا الموضوع من خلال إجراء بحث حول استخدام العلاج بالكلوروكين و مدى فعاليته ضد فيروس كورونا بالنسبة للأشخاص المصابين بهذا المرض.

ينقسم هذا العمل إلى جزأين, الجزء الأول مخصص لدراسة التركيب البيولوجي الخاص بالكلوروكين. أما الجزء الثاني فهو ملخص العمل الذي تم بشأنه تأكيد فعالية العلاج ضد الكوفيد. بناء على النتائج السابقة, يبدو أن الكلوروكين يقلل من شراسة الفيروس و شدته, إلا أنه يسبب آثار جانبية مثل الفشل الكلوي و خاصة قصور القلب. و لهذا لا يزال الشك قائما حول نسبة فائدته و نسبة المخاطر التي يسببها.

الكلمات المفتاحية : مرض الكوفيد, الكلوروكين, نسبة الفائدة و المخاطر, العلاج.