



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Thèse N° :48

**TRAITEMENTS ANTIPARASITAIRES DANS LA
COVID-19 :
CAS DE L'HYDROXYCHLOROQUINE ET L'IVERMECTINE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Madame IMGHI Hajar

Née le 20 Janvier 1998 à Casablanca

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie**

MOTS CLÉS : COVID-19, SARS-CoV-2, Traitement, Hydroxychloroquine, Ivermectine, Vaccination, Maroc

Membres du Jury

Monsieur LAHLOU Amine Idriss

Professeur de Microbiologie

Monsieur LMIMOUNI Badreddine

Professeur de Parasitologie-mycologie

Madame KABBAJ Hakima

Professeur de Microbiologie

Madame NAOUI Hafida

Professeur de Parasitologie Mycologie

Monsieur MEIOUET Mohamed

Professeur de Droit Pharmaceutique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (31)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef MatOrangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i>V-D. Aff Acad. Est.</i>

*Enseignant militaire

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale *Dir. de l' ERPPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

*Enseignant militaire

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

*Enseignant militaire

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [*Dir. Hôp. Spécialités Rabat*](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne

*Enseignant militaire

Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna*	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyra	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*	Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique
-------------------	-----------------------

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie	Pédiatrie
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

*Enseignant militaire

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie <i>Doyen FP de l'UM6SS</i>
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <i>Directrice du Méd. Phar.</i>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie

*Enseignant militaire

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignant militaire

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie

*Enseignant militaire

Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation
<u>SEPTEMBRE 2021</u>	
Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces




Louange à Dieu

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Merci, de m'avoir donné la vie, la santé, et l'inspiration nécessaire pour mener à bien ce travail.

A notre prophète Mohamed

Salut et paix sur lui, à toute sa famille, à tous ses compagnons, et à tous ceux qui le suivent jusqu'au jour du jugement dernier.





A ma très chère mère

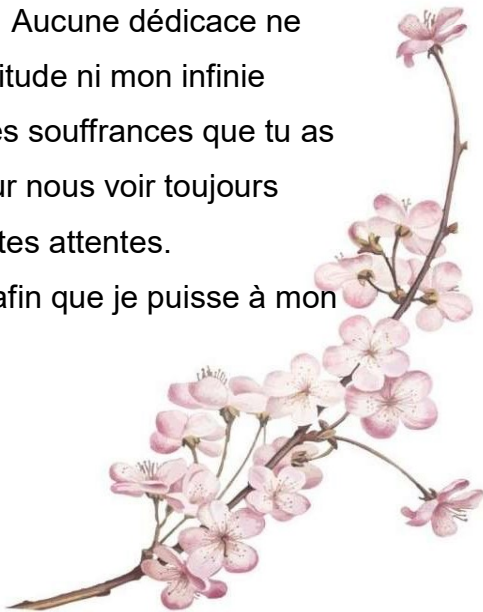
A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurées pour pouvoir nous éduquer et pour nous voir heureux. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. J'espère t'avoir rendu fière de ce que je suis devenue. Un grand merci à toi d'avoir veillé sur moi et fait de moi la personne que je suis.

Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir.

A mon très cher père

A toi mon cher papa qui a tant donné pour nous. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que tu as endurées pour satisfaire tous nos désirs et pour nous voir toujours heureux. J'espère être à la hauteur de tes attentes.

Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon





A mon cher frère Mehdi

Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma profonde affection fraternelle. Je te remercie pour ton soutien et encouragements. Que Dieu te protège, t'aide à réaliser tes rêves et te procure longue vie pleine de bonheur, de prospérité et de réussite.

A mes grands-parents paternels

Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien dans mon long parcours. Je tiens ici, à vous témoigner de mon infinie reconnaissance pour tous ces sacrifices et instants de bonheur que vous avez su me prodiguer. Que Dieu vous prête santé et longue vie.

A la mémoire de mes grands-parents maternels

J'aurais bien voulu que vous soyez auprès de moi en ce moment, mais le destin a voulu que vous nous quittiez très tôt. Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes.

Que Dieu le tout puissant, vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A toute ma famille paternelle et maternelle

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Vos encouragements et vos prières m'ont toujours soutenu et guidé. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.





A ma très chère Ouafae

Voilà déjà onze ans qu'on s'est connue. Tu étais et tu resteras toujours ma tendre confidente et ma douce sœur. Merci d'avoir été là à chaque instant. Merci pour tous les moments de fous rires, de folie et de joie. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mon amour.

Que dieu te comble de bonheur, de santé et de succès et que notre amitié demeure éternelle.

A ma très chère Balsam

En témoignage de notre sincère et profonde amitié qui nous a unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. À nos délires et nos bonheurs partagés ensemble je te dédie ce travail.

Tu étais toujours là pour me reconforter et me soutenir dans les moments les plus difficiles. Je te remercie pour tout ma confidente. Que dieu te comble de bonheur, de santé et de succès et que notre amitié demeure éternelle.

À tous mes amis, mes collègues et confrères


En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables, que nous avons passé ensemble. À nos délires et nos bonheurs inoubliables.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite






Remerciements



**A notre Maitre et Président de thèse
Monsieur LAHLOU Amine Idriss
Professeur de Microbiologie**

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de mon jury de thèse. Vos qualités professionnelles m'ont beaucoup marqué mais encore plus votre bienveillance et votre sympathie. Veuillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.






A notre Maître et Rapporteur de thèse :
Monsieur Badr Eddine LMIMOUNI
Chef du service de parasitologie et mycologie médicale
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat

Votre clairvoyance, votre œil critique et surtout votre bonhomie ne peuvent que susciter ma grande estime et mon profond respect. Puissent plusieurs générations avoir la chance de profiter de votre savoir, ainsi que votre professionnalisme.

Ce fut un honneur et un privilège de travailler avec vous.


Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma vive reconnaissance pour l'aide précieuse et incomparable que vous m'avez prodigué.





A notre Maître et Juge de thèse :
Madame KABBAJ Hakima
Professeur de Microbiologie

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement de vous associer au jury de ma thèse. Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de ma haute considération et de mon sincère respect.





A notre Maître et Juge de thèse :
Madame NAOUI Hafida
Professeur de Parasitologie mycologie

Vous me faites un énorme honneur et plaisir que vous acceptiez de siéger parmi le jury de ma thèse. La gentillesse et la bienvenue avec lesquelles vous m'avez accueilli m'ont beaucoup marqué.


Permettez-moi, chère Maitre de vous adresser à travers ce travail ma profonde admiration et ma sincère gratitude.





A notre Maître et Juge de thèse :
Monsieur MEIOUET Mohamed
Professeur de Droit Pharmaceutique

Je suis particulièrement touché par la simplicité et la bonhomie avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger mon travail. Votre parcours professionnel, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration et un énorme respect. Veuillez accepter, cher professeur via ce travail mes remerciements les plus sincères





*Liste des
illustrations*

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Classification des Coronavirus	7
Figure 2 : Conformation de la protéine Spike.....	8
Figure 3: Organisation génomique du Sars-CoV-2.....	9
Figure 4: Modes de Transmission.....	10
Figure 5: Mécanismes physiopathologiques du SARS-COV-2.....	13
Figure 6: Immunité adaptative contre la maladie à coronavirus 2019.....	16
Figure 7: Éruption maculopapulaire.....	22
Figure 8: Urticaire	23
Figure 9: Eruption vésiculeuse.....	24
Figure 10: Éruption pétéchiiale	24
Figure 11: Chilblains du pied.....	25
Figure 12: Livedo reticularis des membres inférieurs	25
Figure 13: Orteil nécrotique	26
Figure 14: Relation entre la maladie du Sars-CoV-2 et l'hyperglycémie.....	29
Figure 15: Etapes et Principe de la RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)	32
Figure 16: Évolution des lésions scanographiques de pneumonie COVID-19 chez un homme de 58 ans. Scanner thoracique sans injection réalisé au début des symptômes (A, C) et après une semaine d'évolution (B, D)	35
Figure 17: Structure 2D de la molécule	38
Figure 18: Etapes de synthèse de l'hydroxychloroquine	39
Figure 19: Résumé des effets secondaires de l'hydroxychloroquine.....	44

Figure 20: Le rôle du CQ/HCQ dans l'inhibition de la glycosylation ACE2, la conversion de l'endosome précoce en endosome tardif et la formation de l'autophagosome	46
Figure 21: Le rôle de l'HCQ dans la prévention de la tempête de cytokines via l'inhibition du traitement de l'antigène et la liaison aux récepteurs TLR dans les cellules présentatrices d'antigènes (APC).....	48
Figure 22: Le rôle de l'HCQ dans la prévention de la tempête de cytokines via l'inhibition de la libération médiée par cGAS de cytokines pro-inflammatoires.....	49
Figure 23: Représentation de la structure chimique de l'ivermectine	63
Figure 24: Formules structurales des composés de l'ivermectine	64
Figure 25: Un vieil homme, aveuglé par l'onchocercose, avec une peau de léopard sur les jambes et des nodules sur l'abdomen	67
Figure 26: Demodex folliculorum.....	69
Figure 27: Mécanisme d'action antiviral de l'ivermectine contre le SRAS-CoV-2	73
Figure 28: Fiche infographique du vaccin inactivé.....	89
Figure 29: Protocole de fabrication du vaccin génétique.....	90
Figure 30: Protocole de fabrication du vaccin à vecteurs	92
Figure 31: Protocole de fabrication du vaccin à sous-unité protéique.....	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Nomenclature et caractéristiques physico-chimiques de l'hydroxychloroquine	38
Tableau 2: Analyse de l'essai solidarité	50
Tableau 3: Analyse de l'essai ORCHID	51
Tableau 4: Analyse de l'essai Recovery	52
Tableau 5: Analyse de l'étude de l'HCQ en phase précoce	54
Tableau 6: Analyse de l'essai de l'HCQ chez les patients à covid 19 léger	55
Tableau 7 : Identification de l'ivermectine	65
Tableau 8: Etude randomisée sur l'ivermectine chez les patients hospitalisés ..	75
Tableau 9: Etude randomisée sur l'ivermectine dans le traitement de la COVID-19 légère	77
Tableau 10: Analyse de l'étude RIVET-COV	79
Tableau 11: Analyse de l'étude IVERCOR-COVID19 chez les patients en Argentine	80
Tableau 12: Analyse de l'étude comparative des thérapies combinées	81



*Liste des
abréviations*

LISTE DES ABREVIATIONS

SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2
nCOV -2019	: Nouveau Coronavirus 2019
MERS-CoV	: Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
H-CoV	: Coronavirus humans
HCQ	: Hydroxychloroquine
IVM	: Ivermectine
DOX	: Doxycycline
AZM	: Azithromycine
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ARN	: Acide ribonucléique.
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase chain reaction
Ig	: Immunoglobulin
NSP2	: Non-structural protein 2
NSP3	: Non-structural protein 3.
Nsp	: Protéine non structurelle
Tmprss2	: Sérine transmembranaire protéase 2
RBD	: Receptor-Binding Domain
ORF	: Open reading frame
SDRA.	: Syndrome de détresse respiratoire aigu.
NF kB	: Nuclear factor-kappa B
PRR	: Pattern recognition Receptor.
PNN	: Polynucléaire neutrophilie.
RAAS	: Système rénine angiotensine aldostérone.
ACE 2	: L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ORL	: Otorhinolaryngologie
SpO2	: Saturation pulsée en oxygène.
ECG	: Electrocardiogramme
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
CRP	: Protein C réactive
LDH	: Lactate déshydrogénase
TP	: Taux de prothrombine
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ALAT	: Alanine aminotransférase
ADH	: Hormone antidiurétique
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay

LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
ADNc	: ADN complémentaire
Ac	: Anticorps
TDR	: Test de diagnostic rapide
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
IFN	: Interferon
Ifnar	: Interféron alpha / beta receptor
VNI	: Ventilation non invasive
PaO2	: Pression partielle d'oxygène
HTA	: Hypertension artérielle
NFS	: Numération formule sanguine
USI	: Unité de soins intensifs



Sommaire

TABLES DE MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Généralités sur la maladie du COVID19	4
1 Généralités	5
1.1 Définition :.....	5
1.2 Histoire de la maladie :.....	5
1.3 Agent pathogène :.....	6
1.3.1 Classification :.....	6
1.3.2 Morphologie :.....	7
1.3.3 Génome :.....	8
1.4 Modes de transmission :	9
1.5 Contagiosité :.....	11
1.6 Réservoir :.....	11
1.7 Processus de réplication :	11
2 Physiopathologie	13
2.1 Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2 :.....	13
2.2 La réponse immunitaire au SARS-CoV-2 :.....	14
2.2.1 Mécanisme de la réponse antivirale immédiate :	14
2.2.2 Réponse humorale:.....	15
3 Diagnostic	16
3.1 Diagnostic clinique :.....	16
3.1.1 Manifestations respiratoires :	17
3.1.2 Manifestations extra-respiratoires :.....	17
3.1.2.1 Manifestations hématologiques :.....	17

3.1.2.2	Manifestations cardiaques :	18
3.1.2.3	Manifestations gastro-intestinales :	18
3.1.2.4	Manifestations endocrinologiques :	19
3.1.2.5	Manifestations neuro-ophtalmologiques :	19
3.1.2.6	Manifestations cutanées :	21
3.2	Diagnostic biologique :	26
3.2.1	Eléments d'orientation :	26
3.2.2	Diagnostic virologique :	29
3.3	Diagnostic radiologique :	33
DEUXIEME PARTIE : L'Hydroxychloroquine.....		37
1	Etude de l'Hydroxychloroquine	38
1.1	Structure chimique :	38
1.2	Propriétés Pharmacodynamiques :	40
1.3	Propriétés Pharmacocinétiques :	40
1.4	Indications thérapeutiques :	40
1.4.1	En Parasitologie :	40
1.4.2	En Dermatologie :	41
1.4.3	En Rhumatologie :	42
1.5	Effets indésirables :	43
2	Essais cliniques et études scientifiques évaluant l'effet de l'hydroxychloroquine sur COVID19.....	44
2.1	Mécanisme d'action de l'hydroxychloroquine contre le SARS COV2 :	44
2.2	Utilisation de l'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés atteints du COVID19 :	49
2.3	Administration précoce de l'Hydroxychloroquine chez les patients atteints de la forme légère à modérée du COVID19 :	53

2.4	Principales limites des différentes études réalisées :.....	56
3	Protocole thérapeutique associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine.....	56
3.1	Données cliniques :.....	56
3.2	Effets indésirables liés à l'association :.....	60
4	Recommandations de l'OMS concernant l'utilisation de l'Hydroxychloroquine dans le cadre de la pandémie du COVID-19.....	61
	TROISIEME PARTIE : L'Ivermectine	62
1	Etude de l'Ivermectine	63
1.1	Structure chimique :.....	63
1.2	Propriétés pharmacodynamiques :	65
1.3	Propriétés pharmacocinétiques :	65
1.4	Indications thérapeutiques	67
1.4.1	En Parasitologie	67
1.4.2	En Dermatologie :.....	69
1.4.3	En Médecine vétérinaire :.....	70
1.5	Effets indésirables :	70
2	Essais cliniques et études scientifiques évaluant l'effet de l'Ivermectine sur le SARS COV2.....	72
2.1	Mécanisme d'action de l'ivermectine sur le virus :.....	72
2.2	L'ivermectine comparée aux soins standards ou au placebo dans le traitement du COVID19 chez les patients hospitalisés :.....	74
2.3	L'ivermectine comparée aux soins standards ou au placebo dans le traitement de la COVID19 légère à modérée :	77
2.4	L'ivermectine dans la prévention de l'hospitalisation des patients atteints par le SARS COV2 :.....	79
2.5	Evaluer l'efficacité de l'association de l'ivermectine à d'autres molécules dans la prise en charge du COVID19 :.....	80

QUATRIEME PARTIE : Recommandations thérapeutiques et stratégie vaccinale au Maroc.....	83
Conclusion :	95



INTRODUCTION

L'émergence et la réémergence de divers agents pathogènes posent des défis mondiaux pour la santé publique et la sécurité alimentaire humaine. Une augmentation relativement récente des zoonoses a été notée au cours des dernières décennies. Plusieurs raisons pourraient être responsables de ce « débordement » d'agents pathogènes des animaux vers les humains. Il s'agit notamment d'une augmentation exponentielle de la population mondiale, ce qui a amené l'homme à empiéter sur de nouveaux habitats écologiques à la recherche d'espace, de nourriture et de ressources, ainsi que de meilleures opportunités pour le commerce effréné des espèces sauvages, provoquant des sauts d'agents pathogènes inter-espèces. Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est devenu l'un des agents pathogènes humains viraux les plus meurtriers au cours des cent dernières années après la grippe espagnole en 1918. Fin décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé a été informée d'un groupe de cas de pneumonie d'étiologie inconnue à Wuhan, dans la province chinoise du Hubei. Peu de temps après, les chercheurs ont supposé que l'agent pathogène coupable était un nouveau coronavirus, qui provoque un syndrome respiratoire aigu sévère chez les patients infectés. Sur la base d'analyses phylogénomiques et de microscopie électronique à transmission, ont d'abord confirmé l'agent pathogène en tant que nouveau coronavirus et l'ont nommé 2019-nCoV. Plus tard, ce nouveau virus a été renommé SARS-CoV-2 et la maladie causée par ce virus a été appelée COVID-19. Le SARS-CoV-2 est le troisième coronavirus dévastateur (CoV) qui infecte l'homme. Auparavant, deux coronavirus zoonotiques similaires qui sont apparus comme des épidémies pour causer des infections humaines étaient le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) en 2003 et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012 [1].

A l'heure actuelle, nombreux chercheurs à travers le monde travaillent pour trouver un traitement adapté à ce virus. Plusieurs molécules ont été impliquées dans différents essais.

Notre travail est une revue de littérature, nous commencerons par un aperçu clinique de la COVID-19, ensuite nous aborderons les traitements antiparasitaires utilisés pour lutter contre ce virus, leur effet sur la prévention du COVID-19, la mortalité et la durée de séjour à l'hôpital. Ceci dit, nous nous pencherons essentiellement sur les deux molécules qui ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques et protocoles thérapeutiques dédiés au traitement du COVID-19 à savoir : « l'Hydroxychloroquine » et « l'Ivermectine ». Nous mettrons finalement l'accent sur la stratégie sanitaire nationale pour lutter contre la COVID-19 dans ses deux composantes : le traitement à travers le protocole thérapeutique validé par le comité scientifique et la précaution à travers la stratégie vaccinale nationale.



*Première partie :
Généralités sur la
maladie du COVID-19*

PREMIERE PARTIE : Généralités sur la maladie du COVID19

1 Généralités

1.1 Définition :

Coronavirus (CoV) est dérivé du mot « corona » qui signifie « couronne » en latin, et vient du fait que les coronavirus possèdent tous un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope. Il provoque une gamme d'infections des voies respiratoires humaines allant du froid léger au syndrome de détresse respiratoire sévère [2].

D'abord dénommé « coronavirus de Wuhan » puis « nouveau coronavirus 2019 » (2019- nCoV), son nom officiel SARS-CoV-2 a été choisi le 11 février 2020 par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), conformément à ses recommandations générales en cas d'émergence épidémiologique. La forme longue en français de l'acronyme SARS-CoV-2 est désignée par l'OMS « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère », tandis que l'Office québécois de la langue française la désigne « coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 ». Simultanément, l'OMS donne à la maladie liée au virus le nom officiel de « maladie à coronavirus 2019 » (Covid- 19, de l'anglais coronavirus disease 2019) [1].

1.2 Histoire de la maladie :

Le CoV a été découvert dans les années 1960. Le groupe d'étude sur le coronavirus du Comité international de taxonomie des virus a utilisé le principe de la génomique comparative pour évaluer et partitionner davantage les protéines répliquatives dans des cadres de lecture ouverts afin d'identifier les facteurs qui différencient le CoV à différents rangs de cluster. Le CoV est associé à une maladie d'intensité variable. Les types les plus graves ayant entraîné des

pandémies à grande échelle dans le passé sont le SRAS (en 2002-2003) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) (en 2012)[2].

Le 31 décembre 2019, l'Autorité sanitaire chinoise a alerté l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei, dans le centre de la Chine. Les cas avaient été signalés depuis le 8 décembre 2019 et de nombreux patients travaillaient ou vivaient autour du marché de gros de fruits de mer local de Huanan, bien que d'autres cas précoces n'aient pas été exposés à ce marché. Le 7 janvier, un nouveau coronavirus, initialement abrégé en 2019-nCoV par l'OMS, a été identifié à partir de l'échantillon d'écouvillonnage de gorge d'un patient. Cet agent pathogène a ensuite été renommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) par le Groupe d'étude sur le coronavirus et la maladie a été nommée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) par l'OMS. Au 30 janvier, 7736 cas confirmés et 12 167 cas suspects avaient été signalés en Chine et 82 cas confirmés avaient été détectés dans 18 autres pays. Le même jour, l'OMS a déclaré que la flambée de SARS-CoV-2 était une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI).

Au 14 février 2020, 49 053 décès confirmés en laboratoire et 1 381 décès avaient été signalés dans le monde. Le risque perçu de contracter une maladie a conduit de nombreux gouvernements à mettre en place diverses mesures de contrôle [3].

1.3 Agent pathogène :

1.3.1 Classification :

Le SARS-CoV-2 (plus communément appelé « coronavirus ») est un virus à ARN qui fait partie d'un groupe de virus appelés bêta-coronavirus (β -CoV). Les coronavirus constituent le plus grand groupe de virus de l'ordre des *Nidovirales*, qui comprend les familles de virus *Coronaviridae*, *Arteriviridae*,

Mesoniviridae et *Roniviridae*. Les coronavirus, appelés *Coronavirinae*, sont classés comme une sous-famille de la famille des *Coronaviridae*.

Les virus *Coronavirinae* sont en outre divisés en quatre genres. Il s'agit notamment des coronavirus alpha, bêta, gamma et delta [2] (Figure 1).

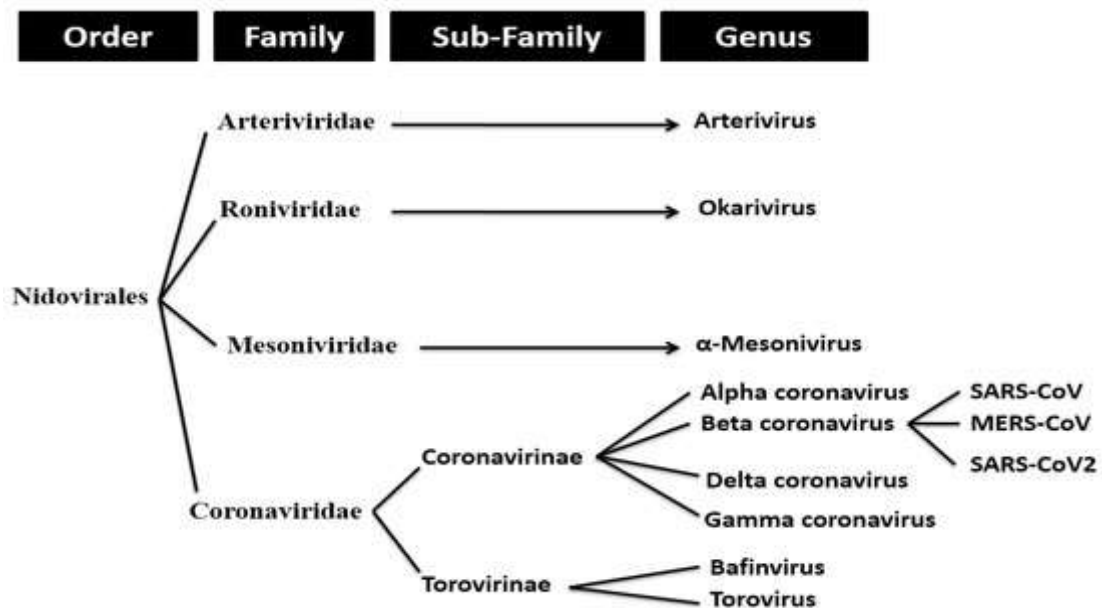


Figure 1: Classification des Coronavirus [2]

1.3.2 Morphologie :

Le SARS COV-2 est un virus à particules de forme sphérique à pléomorphe et mesurant entre 80 et 160 nm de longueur. Il comprend 4 protéines structurales : l'enveloppe(E), la protéine(S), la membrane (M) et la nucléocapside(N). Les protéines S, M, E forment l'enveloppe du virus.

La protéine M est la plus abondante et responsable de la forme de l'enveloppe.

La glycoprotéine S, clé d'entrée du SARS CoV-2, se lie au récepteur cellulaire humain ACE2 présent dans les cellules cibles des voies respiratoires. [4]

La protéine Spike est formée de 2 sous-unités S1 et S2 : S1 interagit directement avec le récepteur ACE2 alors que S2 participe à la fusion entre l'enveloppe et la membrane de la cellule. On nomme la région S1 qui se fixe à l'ACE2 : le domaine de liaison au récepteur ou RBD (receptor binding protein). [5] (Figure 2)

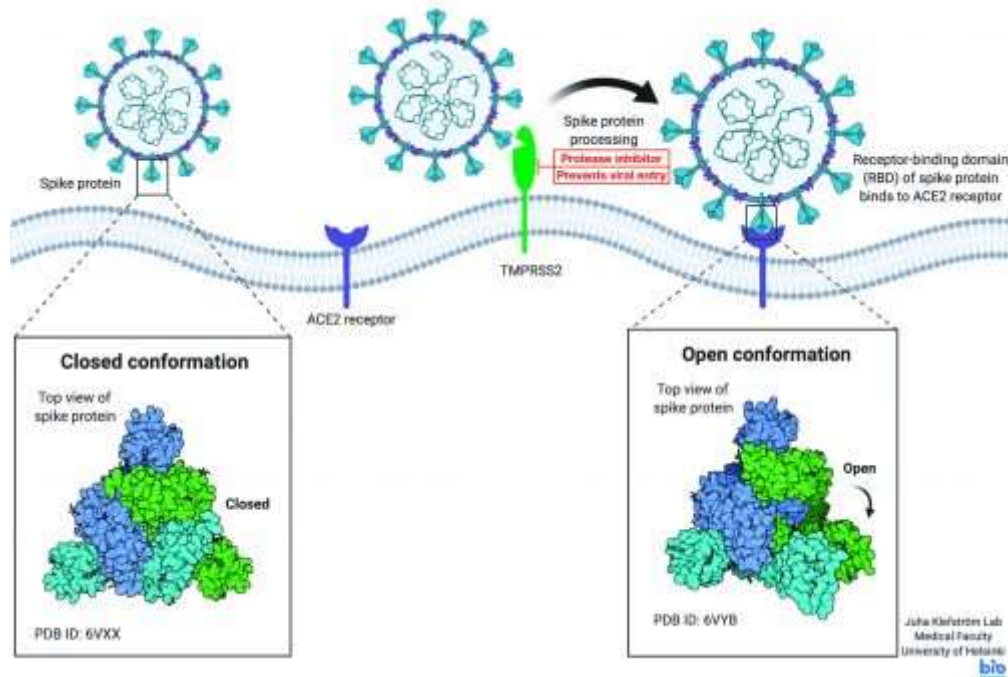


Figure 2 : Conformation de la protéine Spike [5]

1.3.3 Génome :

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire à sens positif d'environ 27-32 kb codant pour 9860 acides aminés. Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral codent pour un vaste gène réplicase (ORF1a/b). Ce dernier est traduit en deux poly protéines, pp1a et pp1b, qui sont ensuite clivés en 16 protéines non structurales (NSP) indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code pour les protéines de structure et des protéines accessoires, dont la glycoprotéine(S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine

matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte (hémagglutinine estérase). (Figure 3) [6]



Figure 3: Organisation génomique du Sars-CoV-2. [6]

ORF : open reading frame ; RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante ; S, E, M, N : gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], N [nucléoprotéine])

1.4 Modes de transmission :

Nombreux modes de transmission du SARS-Cov-2 sont possibles, on trouve :

- **Transmission par contact et gouttelettes :**

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive, les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante.

La transmission des gouttelettes respiratoires peut se produire lorsqu'une personne est en contact étroit (moins d'1 mètre) avec une personne infectée qui présente des symptômes respiratoires (toux, éternuements...) ou qui parle ou chante ; dans ces circonstances, il est possible que des gouttelettes respiratoires contenant le virus atteignent la bouche, le nez ou les yeux d'une personne sensible et entraînent une infection [7].

- **Transmission aérienne :**

La transmission aérienne se définit comme la propagation d'un agent infectieux due à la dissémination de noyaux de gouttelettes (aérosols) qui restent infectieux lorsqu'ils sont suspendus dans l'air sur de longues distances et pendant longtemps. La transmission aérienne du SARS-CoV-2 peut se produire au cours d'interventions médicales qui génèrent des aérosols (Figure 4) [2].

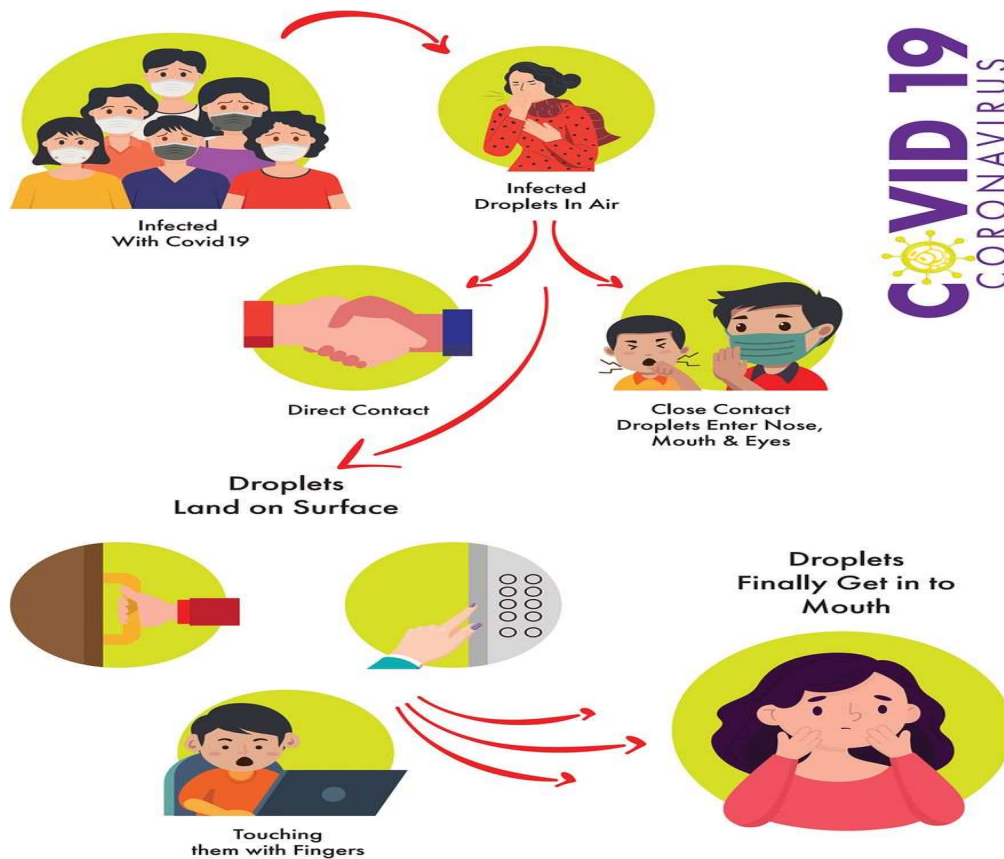


Figure 4: Modes de Transmission [2]

- **Transmission par des surfaces infectées :**

Les sécrétions ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y

compris la température et l'humidité) et du type de surface, à forte concentration dans les établissements de soins de santé où les patients de COVID-19 sont traités.

Par conséquent, la transmission peut également se produire indirectement en touchant des surfaces dans l'environnement immédiat ou des objets contaminés par le virus d'une personne infectée (par ex. stéthoscope ou thermomètre), puis en se touchant la bouche, le nez ou les yeux [7].

1.5 Contagiosité :

Les patients sont contagieux dès le début de la maladie et même le jour précédent. Le pic de virémie est atteint dès la fin de la période d'incubation. La durée moyenne d'hospitalisation est de 11 +/-4 jours. Le séjour en réanimation peut aller jusqu'à trois semaines [8].

1.6 Réservoir :

La maladie COVID-19 est une zoonose ; une infection passée de l'animal à l'homme. Le réservoir naturel de ce virus semble être la chauve-souris. Il y a une forte identité (96%) avec un coronavirus de chauve-souris. Il semble qu'il y ait un réservoir intermédiaire qui est le pangolin, qui assure la transmission à l'homme. Le pangolin est un mammifère d'Asie et Afrique couvert d'écailles. Au cours de zoonoses, il y a souvent un réservoir intermédiaire : pour le SARS, c'était la civette palmée, pour le MERS, des dromadaires, et pour Ebola des grands singes, pour le virus Nipah, les porcs d'élevage [8].

1.7 Processus de réplication : [9,10]

Le cycle de réplication du SARS-CoV-2 a été largement étudié, on distingue plusieurs étapes :

. Entrée de virus

. Traduction de la machinerie de la réplication virale

. Réplication

. Traduction des protéines de la structure virale

. Assemblage Virion

. Libération du virus

a. Entrée du virus :

Le SARS-CoV-2 peut détourner la cellule de deux façons, soit par endosomes, soit par fusion membranaire plasmique. Les protéines spike (S1, S2) du SARS-CoV-2 médient la fixation à la membrane d'une cellule hôte et engagent l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur d'entrée.

Lorsque les virions sont pris dans les endosomes, la cathepsine L active la protéine de pointe qui peut être clivée entre les domaines S1 et S2 par la protéase TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) à proximité du récepteur ACE2, qui initie la fusion de la membrane virale avec la membrane plasmique. L'entrée par fusion de la membrane plasmique est moins susceptible de déclencher l'immunité antivirale des cellules hôtes et donc plus efficace pour la réplication virale.

b. Réplication, traduction et assemblage du virion :

Une fois que l'ARN viral est libéré dans la cellule hôte, les polyprotéines sont traduites. L'ARN génomique du coronavirus code des protéines non structurales (NSP) qui jouent un rôle essentiel dans la synthèse de l'ARN viral, et des protéines structurales qui sont importantes pour l'assemblage du virion.

Pp1a code les protéines nsp1 à nsp11, et pp1ab, les protéines nsp1 à nsp16. Ces deux polyprotéines sont clivées grâce aux activités protéasiques de deux protéines différentes, nsp3 et nsp5, produites par auto-clivage. Nsp3 clive les jonctions nsp1-2, nsp2-3 et nsp3-4, tandis que nsp5 clive toutes les jonctions des protéines suivantes Nsp12 est responsable de la réplication de l'ARN protéique structurel. Les protéines structurales (S), Enveloppe (E), Membrane (M) sont traduites par

des ribosomes liés au réticulum endoplasmique (RE). Le RE forme des vésicules à double membrane (DMV) dans lesquelles l'ARN viral est répliqué et protégé du système immunitaire inné de l'hôte. Nsp3 crée des pores à travers lesquels l'ARN viral quitte les DMV pour l'assemblage du virion. Les protéines nucléocapsides (N) restent dans le cytoplasme et sont assemblées à partir de l'ARN génomique. Ils fusionnent avec le précurseur de virion qui est ensuite transporté du RE à travers l'appareil de Golgi jusqu'à la surface de la cellule via de petites vésicules.

c. Libération du virus :

Les virions néoformés seront ensuite sécrétés par exocytose afin d'infecter les cellules environnantes, voire un nouvel hôte, par contamination via les gouttelettes de sécrétions oropharyngées dispersées par la toux d'une personne infectée, ou manuportées.

2 Physiopathologie

2.1 Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2 :

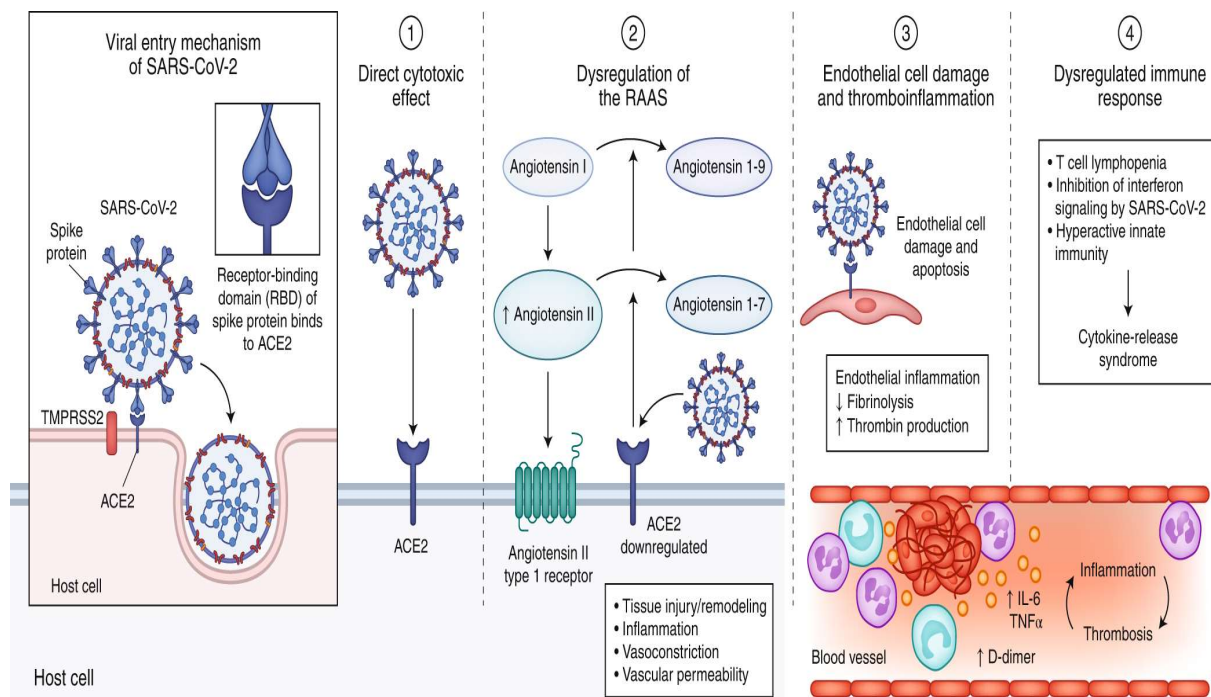


Figure 5: Mécanismes physiopathologiques du SARS-COV-2 [11]

Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules hôtes par l'interaction de sa protéine de pointe avec le récepteur d'entrée ACE2 en présence de TMPRSS2.

Les mécanismes proposés pour la COVID-19 qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions multi-organes secondaires à l'infection par le SRAS-CoV-2 comprennent :

1. Des dommages cellulaires directs médiés par le virus ;
2. La dérégulation du système rénine angiotensine aldostérone (RAAS) à la suite d'une régulation négative de l'ACE2 liée à l'entrée virale, ce qui entraîne une diminution du clivage de l'angiotensine I et de l'angiotensine II ;
3. Lésions des cellules endothéliales et thromboinflammation ;
4. La dérégulation de la réponse immunitaire et de l'hyperinflammation causée par l'inhibition de la signalisation de l'interféron par le virus, la lymphodéplétion des lymphocytes T et la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-6 et le TNF α .

2.2 La réponse immunitaire au SARS-CoV-2 :

2.2.1 Mécanisme de la réponse antivirale immédiate : [5]

La réponse physiologique à une infection virale est générée initialement au niveau cellulaire, les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-kB). Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et

d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes). Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles, par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT.

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées.

2.2.2 Réponse humorale: [12]

L'émergence d'une immunité adaptative en réponse au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), survient dans les 7 à 10 premiers jours de l'infection.

Une expansion robuste des lymphocytes B et des plasmablastes à mémoire est détectée au début de l'infection, avec sécrétion d'anticorps IgM et IgA sériques au jour 5 à 7 et d'IgG au jour 7 à 10 dès l'apparition des symptômes. Les titres sériques d'IgM et d'IgA diminuent après environ 28 jours, et les titres d'IgG culminent à environ 49 jours (Figure 6) [12].

Simultanément, le SARS-CoV-2 active les lymphocytes T au cours de la première semaine d'infection, les lymphocytes^{CD4+} et les lymphocytes T^{CD8+} culminerait dans les 2 semaines, mais resteraient détectables à des niveaux inférieurs pendant 100 jours ou plus d'observation.

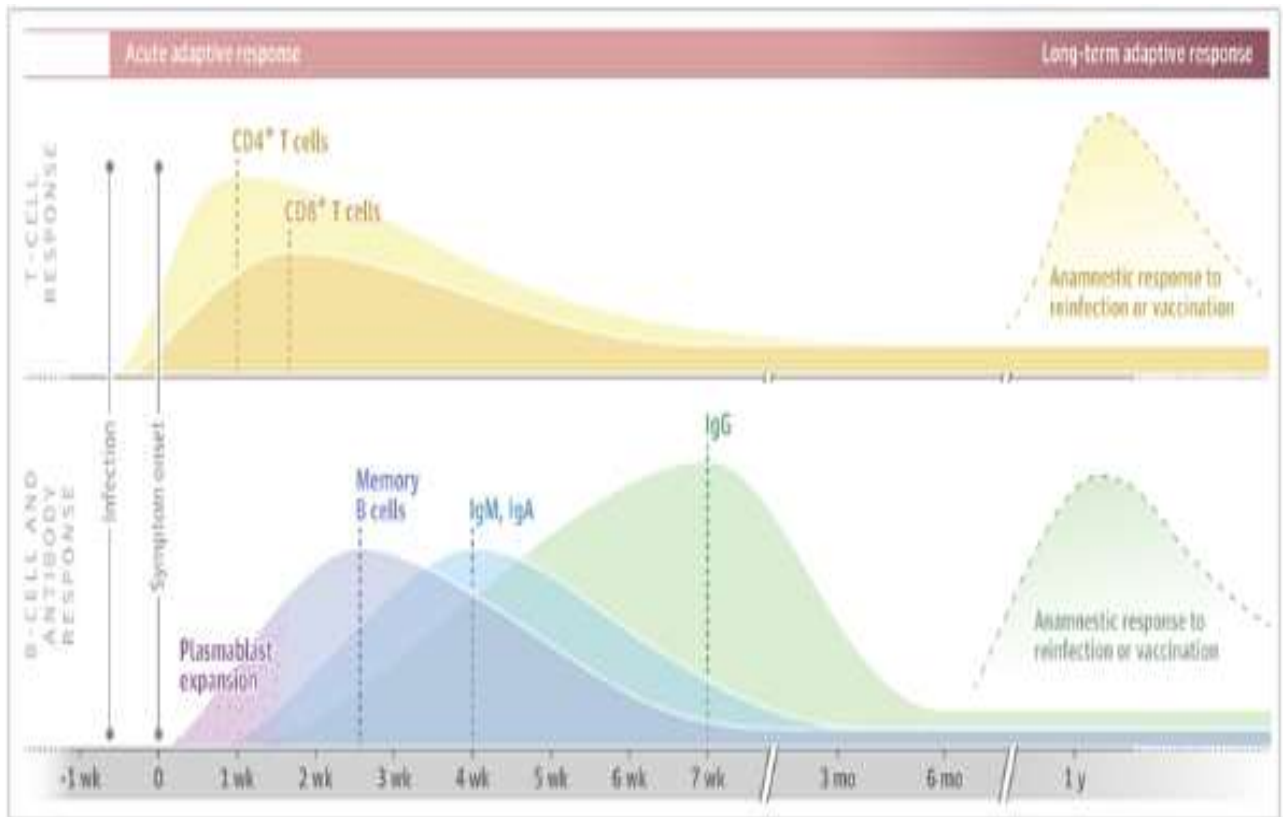


Figure 6: Immunité adaptative contre la maladie à coronavirus 2019 [12]

3 Diagnostic

3.1 Diagnostic clinique :

Les symptômes de la COVID-19 varient d'une personne à l'autre, peuvent aller d'une infection asymptomatique à une insuffisance respiratoire sévère [13].

La toux, la fièvre et l'essoufflement sont les trois caractéristiques les plus courantes des patients adultes hospitalisés, tandis que la toux et la myalgie sont les symptômes les plus fréquents des personnes non hospitalisées.

- **Fièvre**

Elle demeure l'un des principaux symptômes de la COVID-19. Le patient peut d'abord ne pas présenter de fièvre, mais devenir fiévreux par la suite, après quelques jours où d'autres symptômes sont présents. C'est le symptôme le plus

courant, présent dans 78 % des cas. Une étude réalisée en Chine a révélé que seulement 44 % des personnes hospitalisées pour la COVID-19 étaient fiévreuses à leur admission. Toutefois, 89 % ont éprouvé de la fièvre à un moment donné durant leur hospitalisation. Dans certaines situations, la COVID-19 peut se déclarer sans fièvre.

- **Signes généraux :**

Les signes généraux les plus rapportés sont l'asthénie et les myalgies. L'asthénie peut être présente chez 29 à 46% des cas, les patients peuvent aussi décrire une sensation de faiblesse généralisée. Les myalgies sont rapportées dans 15 à 60% des cas.

3.1.1 Manifestations respiratoires :

La pneumopathie semble être la manifestation de l'infection la plus fréquente, caractérisée principalement par de la fièvre, une toux généralement sèche, une dyspnée et des infiltrats bilatéraux à l'imagerie thoracique. Il n'y a pas de caractéristiques cliniques spécifiques permettant de distinguer de manière fiable la COVID-19 des autres infections respiratoires virales. Une toux productive a été aussi rapportée chez 26 à 42% des patients.

On retrouve une dyspnée surtout chez les patients qui ont la forme sévère de la maladie et ceux admis aux soins intensifs. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le développement de la dyspnée est généralement de 5 à 8 jours. Une hypoxie silencieuse a été également rapportée chez certains patients.

3.1.2 Manifestations extra-respiratoires :

3.1.2.1 Manifestations hématologiques : [11]

La lymphopénie est une découverte cardinale de laboratoire rapportée chez 67 à 90% des patients atteints de COVID-19. Une thrombocytopénie bien que souvent bénigne est associée à des résultats moins bons pour les patients.

La coagulopathie associée à la COVID-19 est marquée par des taux élevés de D-dimère et de fibrinogène, avec des anomalies mineures dans le temps de prothrombine, le temps de thromboplastine partielle activée et le nombre de plaquettes au stade initial de l'infection.

3.1.2.2 Manifestations cardiaques : [11], [14]

Le SRAS-CoV-2 peut causer à la fois des séquelles cardiovasculaires directes et des séquelles indirectes, y compris des lésions myocardiques, des syndromes coronariens aigus, une cardiomyopathie, un cor pulmonale aiguë, des arythmies survenant chez 17% des patients hospitalisés et 44% des patients en soins intensifs dans une étude portant sur 138 patients de Wuhan, en Chine. On note également un choc cardiogénique et des complications thrombotiques.

L'ECG montrait des contractions auriculaires prématurées (~ 8 %), des anomalies conduction intraventriculaire (~12 %), une hypertrophie ventriculaire gauche (15,5 %) et des anomalies de repolarisation (40%).

3.1.2.3 Manifestations gastro-intestinales :

La physiopathologie des lésions gastro-intestinales dans la COVID-19 est probablement multifactorielle. Des lésions tissulaires directes médiées par le virus sont plausibles, étant donné la présence d'ACE2 dans les cellules glandulaires intestinales, ainsi que la visualisation de la protéine nucléocapside virale dans les cellules épithéliales gastriques, duodénales et rectales, ainsi que dans les entérocytes glandulaires.

Les différentes manifestations possibles sont : [15]

- L'anorexie rapportée dans 10 à 41 % des cas
- Les nausées, vomissements, diarrhées chez 1 à 14% des cas, les patients peuvent présenter des nausées ou de la diarrhée 1 à 2 jours avant l'apparition de la fièvre et les signes respiratoires.

- Des douleurs abdominales auraient été rapportées chez près de 2% des patients.

Un cas de stéatose micro vésiculaire modérée hépatique a été décrit chez un patient COVID-19 ; des échantillons de tissu d'estomac, de duodénum et de muqueuse rectale ont été confirmés positifs pour l'ARN du SARS-CoV-2.

3.1.2.4 Manifestations endocrinologiques :

Les manifestations endocriniennes sont fréquentes chez les patients présentant une infection par le SRAS-CoV-2. Des méta-analyses ont montré que le diabète était systématiquement associé à un risque de maladie ou mortalité (OR 1,90-3,21). L'hyperglycémie aiguë elle-même est une manifestation de COVID-19 avec une signification pronostique négative. Une hyperglycémie sans diabète préexistant est survenue chez 14,3 % des patients hospitalisés dans une série américaine, et la mortalité hospitalière était de 41,7% dans ce groupe. L'Acidocétose peut également compliquer le COVID-19 chez les patients atteints de diabète, noté dans plus de 10% des cas hospitalisés.

Les mécanismes sous-jacents comprennent l'inflammation qui caractérise l'obésité qui est encore exacerbée par la tempête de cytokines induite par l'infection par le SRAS-CoV-2.

3.1.2.5 Manifestations neuro-ophtalmologiques : [16]

La COVID-19 présente de nombreuses associations neuro-ophtalmologiques, notamment des paralysies du nerf crânien, des syndromes de Miller Fisher et de Guillain-Barré, une névrite optique, une hypertension intracrânienne et des séquelles d'événements cérébrovasculaires.

Paralysie du nerf crânien :

Des anomalies du nerf crânien, y compris l'anosmie et l'hypoguesie, ont été rapportées en association avec la COVID-19. Il est postulé que le bulbe olfactif

peut servir de point d'entrée pour le SARS-CoV-2 dans le système nerveux. Bien que moins fréquents, des cas isolés de paralysie oculomotrice, trochléaire (4^{ème} nerf crânien) et abducens (6^{ème} nerf crânien) ont été signalés chez des patients atteints de COVID-19.

Syndrome de Guillain-Barré et Miller Fisher

Le premier cas d'un patient présentant un Guillain-Barré (GB) associé à une infection par le SRAS-CoV-2 est survenu en janvier 2020, après son retour d'un voyage à Wuhan, en Chine. Cette femme de 61 ans a d'abord développé des symptômes de faiblesse bilatérale des membres inférieurs et de fatigue généralisée avant de développer de la fièvre et de la toux 7 jours plus tard. La relation temporelle suggérait un processus para infectieux, plutôt que l'apparition post infectieuse de GB classiquement associée à *Campylobacter jejuni*, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, ou d'autres déclencheurs viraux et bactériens.

Le syndrome de Miller-Fisher ou syndrome de Fisher ou SMF, est une variante du syndrome de Guillan-Barré caractérisé par :

- Un manque de coordination des mouvements volontaires (ataxie).
- Une absence de réflexe (aréflexie).
- Une paralysie des muscles moteurs des yeux (ophtalmoplégie) entraînant une vision double (diplopie).

Névrite optique

Il y a eu plusieurs rapports de névrite optique chez des patients atteints d'une infection concomitante par le SARS-CoV-2 et aucun antécédent connu de maladie auto-immune ou démyélinisante.

Un rapport a décrit une femme âgée qui a été admise pour une pneumonie bilatérale positive à la COVID-19 et a développé un œil rouge avec une

diminution de la vision (acuité du mouvement de la main), une douleur avec des mouvements extra-oculaires et une anomalie pupillaire relativement afférente. Lors de l'examen à la lampe à fente, elle a eu une réaction non granulomateuse de la chambre antérieure et des précipités kératiques, un œdème discal avec hémorragies péripapillaires et un rétrécissement des vaisseaux dans la rétine inférieure. L'IRM du cerveau et des orbites avec contraste, l'analyse du LCR et les examens sérologiques pour d'autres causes inflammatoires ou infectieuses étaient négatifs. Malgré un traitement avec des stéroïdes topiques et oraux, le jour 30, elle a eu une papillite persistante et une vascularite rétinienne sur l'angiographie à la fluorescéine. Au jour 48, la panuvéite était résolue et la patiente s'était retrouvée avec une atrophie optique et une acuité visuelle inchangée du mouvement de la main.

Hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne attribuée à des causes idiopathiques et secondaires a été associée à la COVID-19. Une ponction lombaire réalisée confirme une pression intracrânienne élevée et l'IRM / irm venographie était favorable à la même chose.

Les patients présentaient de la fièvre, de la dyspnée, des maux de la tête et de la fatigue. La thrombose des sinus veineux cérébraux (CVST) est une cause rare d'hypertension intracrânienne secondaire, mais elle est une préoccupation importante étant donné que le SARS-CoV-2 induit un état d'hypercoagulabilité et un risque de morbidité significative si la CVST n'est pas reconnue ou non traitée.

3.1.2.6 Manifestations cutanées : [17]

Les manifestations dermatologiques de la COVID-19 sont de plus en plus reconnues dans la littérature. Les étiologies primaires comprennent la vascularite par rapport à l'atteinte virale directe. Il existe plusieurs types de résultats cutanés

décrits en association avec la COVID-19. Ceux-ci comprennent les éruptions cutanées maculopapulaires, l'urticaire, les vésicules, les pétéchies, le purpura, les engelures, la livedo racemosa et l'ischémie distale des membres. Bien que la plupart de ces résultats dermatologiques soient auto-résolus, ils peuvent aider à augmenter la suspicion de COVID-19.

- **Éruption maculopapulaire :**

Elle est caractérisée par des macules érythémateuses recouvertes de petites papules ou de grandes plaques. L'éruption peut être périfolliculaire et associée à une desquamation et à une confluence, ce qui peut la confondre avec le pityriasis rosea. Il a été suggéré que ce type d'éruption cutanée a une durée moyenne d'environ 9 jours



Figure 7: Éruption maculopapulaire [17]

- **L'Urticaire :**

Il se présente avec des papules ou des plaques aigues, enflées et rouges, généralement associés à un prurit. Une étude de Recalcati a révélé que l'urticaire était chez 3 des 88 patients atteints de COVID-19. Il y a eu d'autres rapports d'urticaire affectant diverses régions du corps chez des patients de tous les groupes d'âge

infectés par COVID-19. Ces cas décrivent l'implication du tronc, des extrémités et de la tête.



Figure 8: Urticaire [17]

- **Les éruptions vésiculeuses :**

Les éruptions comprennent de petites cloques remplies de liquide, souvent sur une base érythémateuse. Les lésions semblent petites et monomorphes par opposition à la varicelle et avaient un contenu hémorragique. Dans la plupart des cas, l'éruption vésiculeuse précède les autres symptômes.



Figure 9: éruption vésiculeuse [17]

- **Pétéchies/purpura :**

Les pétéchies sont de petites hémorragies sous-cutanées, tandis que les purpuras sont des variantes plus importantes de ceci. Un rapport de cas décrivait un patient atteint de pétéchies qui avait d'abord été diagnostiqué à tort comme de la dengue, mais dont on a découvert plus tard qu'il avait la COVID-19. Dans ce cas, le patient a également été noté comme faisant l'effet d'une thrombocytopénie significative. Un autre cas a décrit un patient présentant un purpura étendu isolé dans des zones de flexion. La thrombocytopénie n'est pas une complication courante de la COVID-19, ce qui peut refléter une complication moins fréquente, ou l'éruption cutanée peut être due à une étiologie alternative telle que la vascularite.



Figure 10: Éruption pétéchiale [17]

- **Chilblains :**

Les engelures (également connues sous le nom de pernio ou perniose) sont une réponse anormale au froid, dans laquelle les artères et les veines distales se contractent, ce qui peut entraîner des plaies prurigineuses et sensibles aux

extrémités. Les patients peuvent présenter des papules et des macules érythémateuses ou violacées, des bulles ou un gonflement numérique.



Figure 11: Chilblains du pied [17]

- **Livedo racemosa :**

Livedo racemosa (LR) est une toile violacée ou un motif en forme de filet de la peau similaire à livedo reticularis; cependant, cela se trouve de manière diffuse, par rapport à livedo reticularis que l'on trouve dans les zones dépendantes de la gravité.

LR était plus fréquent chez les patients plus âgés, avec un âge moyen de 63 ans.



Figure 12: Livedo reticularis des membres inférieurs [17]

- **Ischémie distale et nécrose :**

L'une des complications les plus graves comprend l'ischémie distale entraînant une nécrose tissulaire. Une série de cas a décrit sept patients atteints d'acro-ischémie, y compris la cyanose des doigts et des orteils, les bulles cutanées et la

gangrène sèche. Un autre rapport de deux patients a décrit l'apparition de papules rouges et violettes sur les doigts distaux en raison d'une ischémie distale, qui s'est produite avant l'apparition d'autres symptômes.



Figure 13: Orteil nécrotique [17]

3.2 Diagnostic biologique :

3.2.1 Éléments d'orientation :

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique, Les examens paracliniques dans le cadre de la COVID 19 sont variés et multiples. Certains ont une valeur d'orientation diagnostique, d'autres sont plus spécifiques de la COVID 19.

❖ La numération formule sanguine NFS :

La numération formule sanguine montre : [18]

- Une augmentation des polynucléaires neutrophiles
- Une diminution des lymphocytes CD4 et CD8.
- Une baisse de l'hémoglobine et les plaquettes sont rares

❖ Le bilan d'hémostase : [19]

On aura :

- Une diminution du TP
- Les D-dimères, produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine, sont élevés. Leur augmentation chez les patients infectés par le Sars-CoV-2 est la conséquence du syndrome inflammatoire avec augmentation très importante du fibrinogène chez ces patients, mais aussi de l'action de protéases leucocytaires.

❖ Les marqueurs inflammatoires :

Evoquent :

- Une réduction de la procalcitonine
- Une augmentation des taux de protéine C-réactive (CRP). Young *et al.* a observé un taux moyen de CRP de 1,1 mg / dL chez les patients présentant un pourcentage normal de saturation en oxygène (SatO₂) et de 6,6 mg/dL chez les patients hypoxémiques [13].

❖ Le bilan biochimique :

Il révèle :

- Une hypoalbuminémie [18]
- Une hyperferritinémie, Dans une étude portant sur 20 patients atteints de COVID-19, il a été constaté que les personnes atteintes de COVID-19 sévère et très sévère présentaient une augmentation du taux sérique de ferritine, la ferritine sérique étant significativement plus élevée que dans le groupe COVID-19 sévère (1006,16 ng / ml [IQR: 408,265-1988,25] vs 291,13 ng / ml [IQR: 102,1-648,42], respectivement [20].

Le niveau de ferritine, est un marqueur inflammatoire qui peut être utilisé comme outil de dépistage initial pour évaluer la présence de la tempête de cytokines liée à la COVID-19. Le taux de ferritine est habituellement inférieur à 200 ng/mL, mais dans les tempêtes de cytokines liées à la COVID-19, il peut être de 500 ou plus [21].

- Elévation des enzymes hépatiques : Jusqu'à 11 % des patients atteints de COVID-19 présentent des comorbidités hépatiques et 14 % à 53 % présentent des taux élevés de transaminases (alanine aminotransférase [ALT] et aspartate aminotransférase [AST]) au cours de la progression de la maladie [21].
- Augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines
- Une hyperglycémie : l'infection entraîne de profondes altérations du métabolisme du corps entier. L'inflammation soutenue affecte l'homéostasie systémique du glucose et contribue à l'hyperglycémie
Les analyses ont révélé qu'une infection grave à la COVID-19 était significativement associée à une augmentation de la glycémie [22].
 - Le diabète sucré préexistant peut aggraver la maladie à coronavirus 2019, à la suite d'une infection au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère. Tandis que la maladie à coronavirus 2019 peut entraîner une hyperglycémie – même en l'absence de diabète sucré, qui est associé à un pronostic plus sombre.

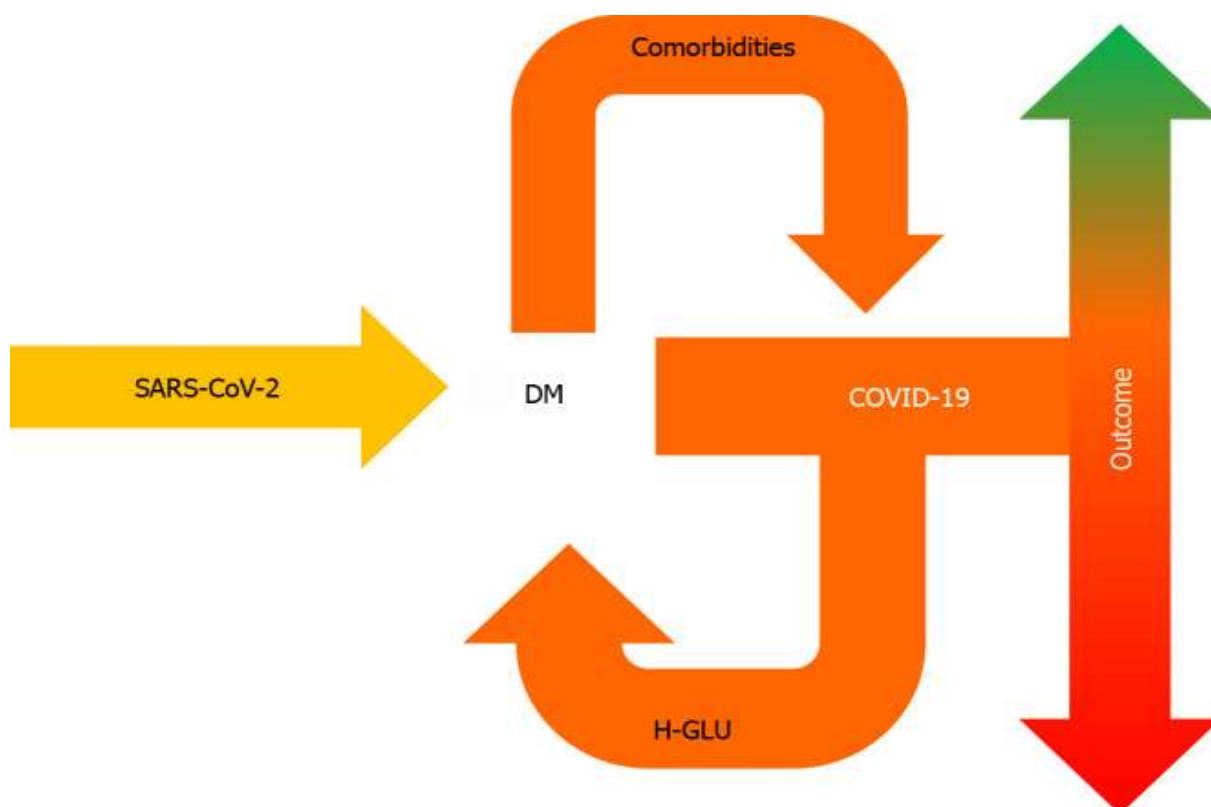


Figure 14: Relation entre la maladie du Sars-CoV-2 et l'hyperglycémie

DM : Diabète sucré ; COVID-19 : Maladie à coronavirus 2019 ; H-GLU : Hyperglycémie ; SARS-CoV-2 : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2. [23]

3.2.2 Diagnostic virologique :

Un cas suspect cliniquement de covid doit faire l'objet obligatoirement d'une confirmation virologique.

Le diagnostic virologique permet :

1. De confirmer le diagnostic afin d'arrêter la propagation du virus.
2. Une meilleure et adéquate prise en charge selon la forme clinique.
3. Une surveillance médicale.
4. L'éviction de prise médicamenteuse inutile.

Parmi les tests diagnostiques qui nous permettent de confirmer la 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.

- Détection du génome par RT-PCR :

Le prélèvement nasopharyngé est à privilégier en première intention. La procédure consiste à insérer un écouvillon dans le nez en suivant le plancher de la fosse nasale ensuite le tourner pour récupérer des cellules de la muqueuse riches en virus. Cet acte doit être effectué par du personnel formé et expérimenté, doté d'un matériel adéquat. Ce prélèvement n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 11 ans asymptomatique.

En seconde intention et en cas de persistance de forte suspicion clinique avec un prélèvement nasopharyngé négatif, des prélèvements plus profonds peuvent être réalisés, par exemple avec le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou l'aspiration bronchique [24].

Dans la mesure du possible, les échantillons doivent d'abord être prélevés dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes chez les patients répondant à la définition de cas ; seuls des écouvillons stériles en coton, en polyester ou en nylon (écouvillons floques) avec tige en plastique souple doivent être utilisés

Les échantillons collectés peuvent être mis au réfrigérateur à 4°C pendant un maximum de 3 jours et être traités par le laboratoire dans ce laps de temps. L'idéal est toutefois d'analyser l'échantillon aussi tôt que possible après le prélèvement.

Etude analytique : [25]

Différents protocoles ont été proposés pour la détection de l'ARN viral par RT-PCR en temps réel. Tous ces protocoles reposent sur l'amplification des gènes conservés du SARS-CoV-2. Il s'agit principalement des gènes N qui code pour les protéines de la nucléocapside, RdRp situé dans la région du cadre de lecture

ouvert ORF1b qui code pour la polymérase RNA dépendante et le gène E qui code pour la protéine d'enveloppe. La sensibilité analytique des réactifs ciblant les gènes RdRP et E est plus élevée que celle du gène N. Les critères de positivité de la RT-PCR sont la détection du gène ORF1b et/ou la détection des gènes N et E. La RT-PCR demande entre 3 et 6h pour obtenir le résultat sans compter le délai pour l'acheminement du prélèvement et la durée de l'étape d'extraction de l'ARN viral. Malgré sa grande spécificité, cette technique peut manquer de sensibilité. Les résultats faussement négatifs sont en rapport avec une charge virale faible, une mauvaise qualité du prélèvement, le moment du prélèvement, la présence d'inhibiteurs de la PCR, ainsi que les conditions d'acheminement. Afin d'augmenter la sensibilité, certains auteurs recommandent de coupler deux types de prélèvements respiratoires hauts (écouvillonnage naso-pharyngé et oro-pharyngé acheminés dans le même milieu de transport virologique) ou de privilégier les prélèvements respiratoires profonds. D'autres recommandent de rechercher l'ARN viral sur plusieurs sites différents notamment dans les matières fécales et le sang.

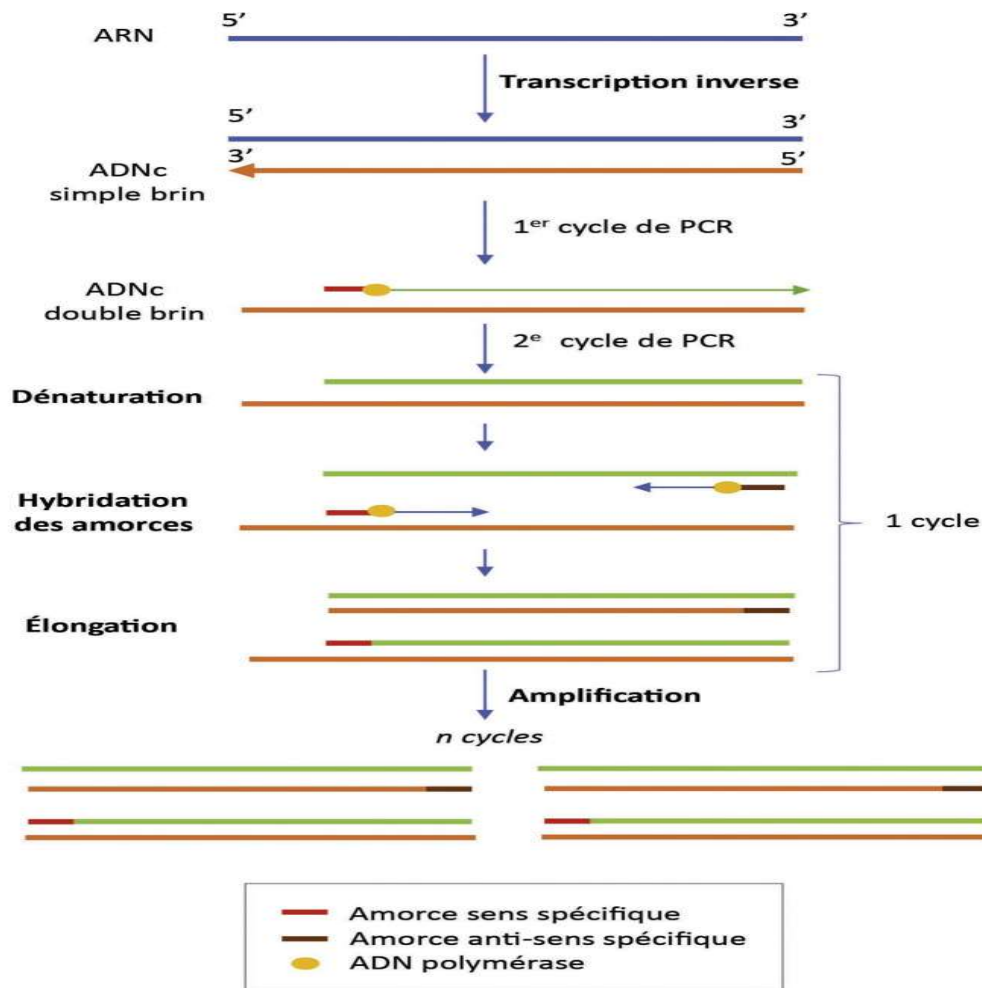


Figure 15: Etapes et Principe de la RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)

[24]

Afin d'amplifier une séquence d'acide ribonucléique (ARN), une étape de transcription inverse de l'ARN en acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire est préalablement nécessaire à la PCR. La PCR permet ensuite d'amplifier la séquence spécifique d'ADN complémentaire selon les trois principales étapes (dénaturation, hybridation, élongation) en 2^n copies (n = nombre de cycles).

- Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2 :

Coris BioConcept (un fabricant belge) a développé un test immunochromatographique (ICT) pour la détection rapide de l'antigène SARS-CoV-2 sur des échantillons nasopharyngés en ~15 min. Il a été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. C'est un de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Ce test a une sensibilité de < 60% et une spécificité de 99,5%. Il donne un résultat positif chez les patients à charge virale élevée. Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-suspects[26]. Cependant, la grande spécificité des tests antigéniques était remarquable. Du point de vue de la procédure d'inscription d'urgence à l'utilisation de l'OMS, nous avons pu trouver d'autres tests antigéniques à titre d'exemple, on cite : Panbio COVID-19 Ag Rapid Test par Abbott Rapid Diagnostics et STANDARD Q COVID-19 Ag Test par SD BIOSENSOR [27].

3.3 Diagnostic radiologique : [28]

L'imagerie radiologique occupe une place importante dans le diagnostic initiale de l'infection par le SRAS puis dans le suivi de l'efficacité du traitement.

- La Tomodensitométrie (TDM) thoracique :

La TDM à un rôle important dans le diagnostic initial et l'évaluation de l'extension de l'atteinte respiratoire. Etant donné le caractère non spécifique des signes radiologiques, la TDM thoracique est préconisée en cas de probabilité pré-test élevée

Elle n'est pas indiquée dans le dépistage chez les patients sans signe de gravité pour le diagnostic du Covid-19 car il ne permet pas d'éliminer une infection au SARS-CoV-2, en particulier au début des symptômes.

Les anomalies scannographiques qu'on retrouve plus chez les personnes atteintes de la pneumonie COVID19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques. L'atteinte prédomine dans les régions périphériques, postérieures et basales. On retrouvait d'autres signes comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péribronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse.

La Société Française de Radiologie a proposé une évaluation visuelle de l'extension des lésions, utilisée dans notre établissement, avec plusieurs stades comprenant :

- + Une atteinte modérée (10-25 %) ;
- + Une atteinte importante (26-50 %) ;
- + Une atteinte sévère (51 à 75 %) ;
- + Une atteinte critique (>75 %)

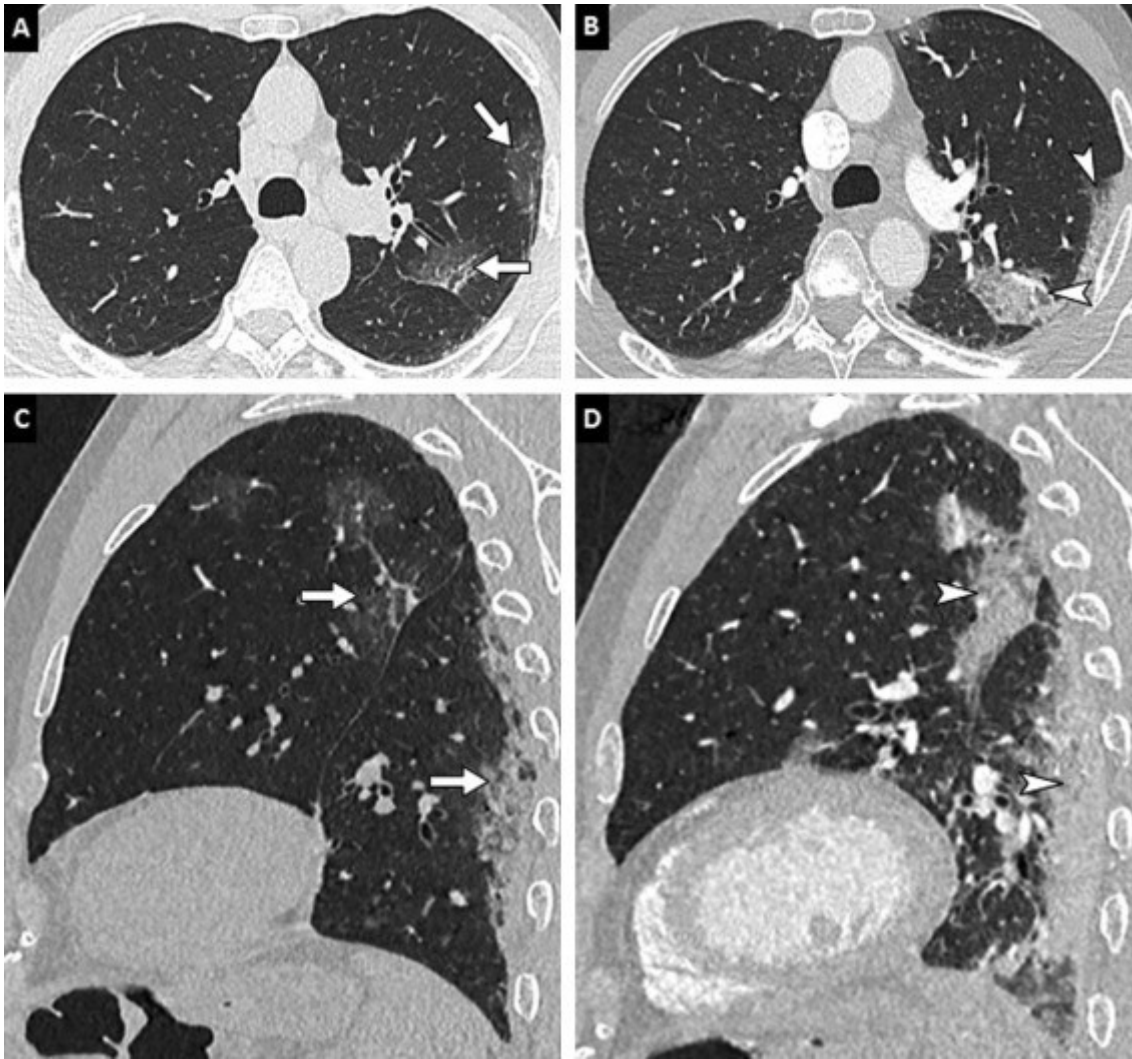


Figure 16: Évolution des lésions scanographiques de pneumonie COVID-19 chez un homme de 58 ans. Scanner thoracique sans injection réalisé au début des symptômes (A, C) et après une semaine d'évolution (B, D).[28]

{Les zones pathologiques initialement en verre dépoli (flèches) laissent place à des plages de condensation discrètement réticulées et rétractiles (têtes de flèche)}

- Radiographie de thorax :

La radiographie thoracique standard n'est pas indiquée pour explorer les suspicions de pneumonie du COVID-19 car elle n'est pas suffisamment sensible pour la détection des opacités en verre dépoli.



*Deuxième partie :
l'Hydroxychloroquine*

DEUXIEME PARTIE : L'Hydroxychloroquine

1 Etude de l'Hydroxychloroquine

1.1 Structure chimique :

L'hydroxychloroquine est un mélange racémique constitué d'un énantiomère R et S. L'hydroxychloroquine est une aminoquinoléine comme la chloroquine. Elle a été développée pendant la Seconde Guerre mondiale comme un dérivé de la quinacrine avec des effets secondaires moins graves [29].

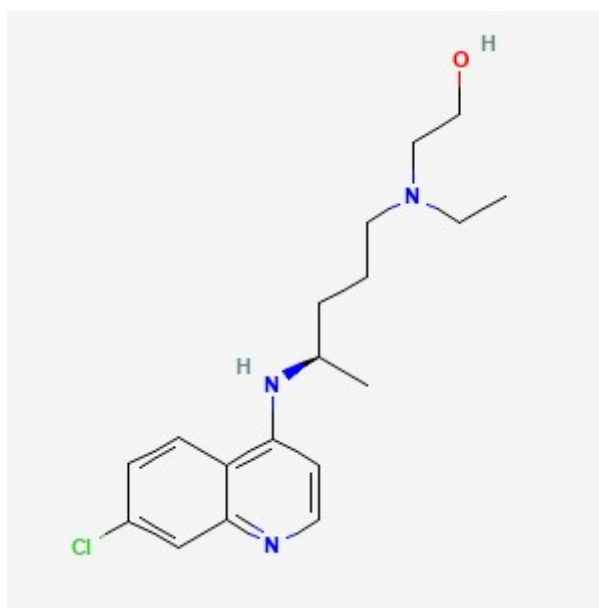


Figure 17: Structure 2D de la molécule [30]

Tableau 1: Nomenclature et caractéristiques physico-chimiques de l'hydroxychloroquine [30], [31]

Nom de l'IUPAC	2-[[[(4R)-4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl]-éthylamino]éthanol
Formule moléculaire	$C_{18}H_{26}ClN_3O$
Masse moléculaire	335.9
Point de fusion	90°C
Solubilité	5 mg / ml dans le PBS
Apparence physique	Solide

Synthèse chimique : [31]

- Réaction du 1-chloro-4-pentanone avec le 2-éthylaminoéthanol pour donner l'aminocétone correspondante.
- L'aminocétone subira une amination réductrice pour produire de l'[éthyl(2-hydroxyéthyl) amino]-1-méthylbutylamine.
- La réaction du composé formé ci-dessus avec la 4,7-dichloroquinoléine donne de l'hydroxychloroquine

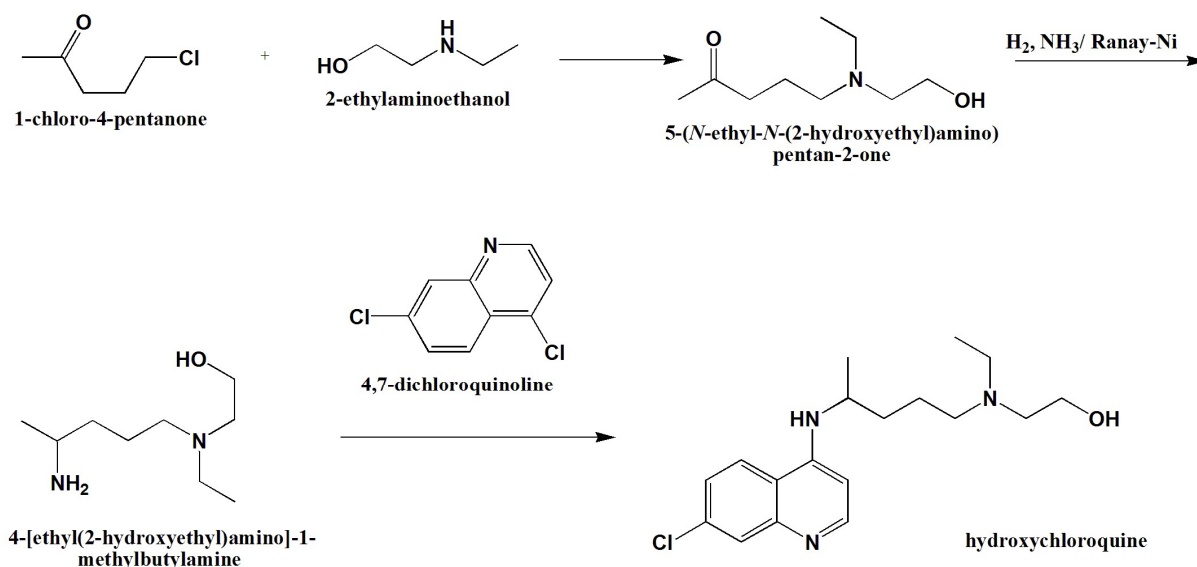


Figure 18: étapes de synthèse de l'hydroxychloroquine [31]

Relation structure activité :

- L'azote de l'amine attaché à l'entité chloroquine est responsable de la nature fondamentale du médicament.
- Il n'y a pas de rôle majeur du groupe alkyle secondaire attaché avec le carbone à côté du groupe aminé près de l'entité chloroquine.
- L'amine tertiaire en position terminal est très importante pour l'activité du médicament.
- L'importance de l'espace entre l'azote terminal et le groupe 4-amino est sensible à la résistance du parasite. Les composés ayant des chaînes plus

courtes ou des chaînes plus longues conservent l'activité contre les espèces résistantes du parasite.

1.2 Propriétés Pharmacodynamiques :

La substitution du groupe hydroxyéthyl au groupement éthyl sur la chaîne latérale de la 4-amino-quinoléine lui confère une action anti-inflammatoire et antalgique. L'effet antalgique peut apparaître rapidement, un ralentissement de la vitesse de sédimentation peut être observé.

1.3 Propriétés Pharmacocinétiques :

La résorption est rapide par le tractus digestif. Le taux plasmatique est maximal en 1 à 2 heures, durable par liaison aux protéines plasmatiques. Environ 55% du médicament se lie aux composants plasmatiques dans le sang. L'alcalinisation de l'urine augmente son excrétion.

La métabolisation se fait par alkylation et glycuconjugaison via la CYP3A4. L'élimination rénale est lente.

La demi-vie de l'HCQ est entre 40 et 50 jours et le taux de clairance sanguine est faible, environ 96 ml/min [32].

1.4 Indications thérapeutiques :

1.4.1 En Parasitologie :

L'hydroxychloroquine est utilisée dans le traitement ou la prévention du paludisme, une maladie causée par des parasites qui pénètrent dans le corps par la piqûre d'un moustique. Le paludisme est fréquent dans des régions telles que l'Afrique, l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud.

L'hydroxychloroquine, comme la chloroquine, est une base faible et peut exercer son effet en se concentrant dans les vésicules acides du parasite et en inhibant la polymérisation de l'hème. Il peut également inhiber certaines enzymes par son interaction avec l'ADN.

Les souches de Plasmodium Falciparum présentent une sensibilité réduite à la molécule, elle est répandue chez les patients qui ont contracté le paludisme dans une zone géographique où est apparue une résistance à l'hydroxychloroquine.

Posologie : [33]

- Prophylaxie

Adultes :

Avant l'exposition, prendre 400 mg une fois par semaine le même jour de chaque semaine pendant 2 semaines, poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

Posologie en fonction du poids chez l'adulte et l'enfant : 6,5 mg/kg (5 mg/kg base), à ne pas dépasser 400 mg (310 mg base), une fois par semaine le même jour de la semaine en commençant 2 semaines avant exposition et poursuivre pendant 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

- Traitement du paludisme non compliqué

Adultes : 800 mg suivi de 400 mg à 6 heures, 24 heures et 48 heures après la dose initiale (total 2000 mg de sulfate d'hydroxychloroquine).

Posologie en fonction du poids chez l'adulte et l'enfant : 13 mg/kg, à ne pas dépasser 800 mg suivi de 6,5 mg/kg, sans dépasser 400 mg, à 6 heures, 24 heures et 48 heures après la dose initiale.

Enfants pesant moins de 31 kg : L'utilisation n'est pas recommandée.

1.4.2 En Dermatologie :

Le lupus systémique (LS) ou lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) est une maladie inflammatoire au long cours (chronique) pouvant affecter de nombreux organes et notamment la peau, les reins, les articulations, les poumons et le système nerveux. Les manifestations de cette maladie sont extrêmement variées.

Le terme « systémique » signifie que la maladie atteint plusieurs organes. Le mot « lupus » (loup en latin) fait référence à l'aspect caractéristique, en forme de masque, de l'atteinte du visage. Enfin, « érythémateux » (rouge en grec) traduit la couleur rouge de l'éruption cutanée. Lorsque le lupus ne se manifeste qu'au niveau de la peau, on parle de lupus érythémateux cutané.

L'hydroxychloroquine est l'un des médicaments les plus fréquemment utilisés en dermatologie avec une grande variété d'utilisations en raison de ses actions immunomodulatrices, anti-inflammatoires, photoprotectrices et métaboliques et de son faible profil d'effets secondaires.

La recherche sur les effets étendus de l'hydroxychloroquine a révélé de nombreux avantages importants dans le traitement du lupus ; on note: [34]

- Une diminution du nombre de poussées de maladie.
- Une diminution des dommages causés par la maladie au fil du temps.
- La capacité à retarder l'absorption de la lumière ultraviolette.
- La réduction du nombre de cellules présentatrices d'antigènes dans la peau.

Posologie :

- 200 à 400 mg de sel (155 à 310 mg de base) /jour divisé par voie orale en 1 ou 2 doses.

Les doses supérieures à 400 mg/jour ne sont pas recommandées. L'Incidence de rétinopathie est plus élevée lorsque cette dose d'entretien est dépassée.

1.4.3 En Rhumatologie :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, elle atteint les articulations et provoque la destruction progressive du cartilage et des os. La polyarthrite rhumatoïde entraîne des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves.

L'hydroxychloroquine a une place dans le traitement de fond des formes bénignes, peu actives de la polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond.

Posologie : [33]

L'action de l'hydroxychloroquine est cumulative et peut nécessiter des semaines à des mois pour atteindre l'effet thérapeutique maximal.

Posologie initiale chez l'adulte : 400 mg à 600 mg par jour, administrés en une seule dose quotidienne ou en deux doses fractionnées. Chez un petit pourcentage de patients, les effets secondaires peuvent nécessiter une réduction temporaire de la dose initiale.

Posologie adulte d'entretien : Lorsqu'une bonne réponse est obtenue, la posologie peut être réduite de 50 % et continué à un niveau d'entretien de 200 mg à 400 mg administré en une seule dose quotidienne ou en deux doses fractionnées.

Ne pas dépasser 600 mg ou 6,5 mg/kg par jour, selon la valeur la plus faible, car l'incidence de rétinopathie a été signalée comme étant plus élevée lorsque cette dose d'entretien est dépassée.

Les corticostéroïdes et les salicylates peuvent être utilisés en association avec l'hydroxychloroquine, et ils peuvent généralement être diminués progressivement.

1.5 Effets indésirables : [35]

- Effets indésirables cardiovasculaires : Un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez des patients présentant des facteurs de risque spécifiques, pouvant entraîner une arythmie (torsade de pointes, tachycardie ventriculaire).
- Effets indésirables oculaires : une rétinopathie avec des changements rétiniens et cornéens.

- Effets indésirables digestifs : douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissements. Ils sont résolus immédiatement lorsque la dose est réduite ou à l'arrêt du traitement.
- Effets indésirables dermatologiques : on retrouve des éruptions cutanées, un prurit, des troubles de la pigmentation de la peau et des muqueuses, un blanchiment des cheveux et une alopécie.

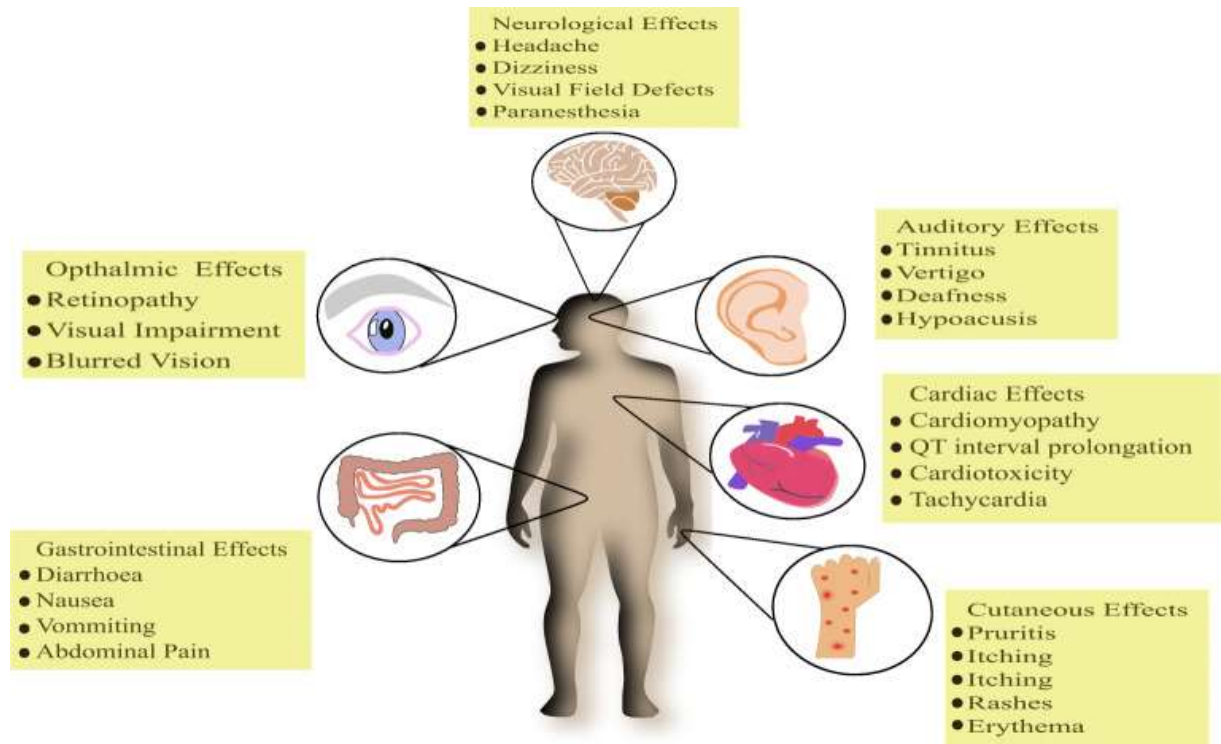


Figure 19: Résumé des effets secondaires de l'hydroxychloroquine [36]

2 Essais cliniques et études scientifiques évaluant l'effet de l'hydroxychloroquine sur COVID19

2.1 Mécanisme d'action de l'hydroxychloroquine contre le SARSCOV2 :

L'hydroxychloroquine (HCQ) est largement utilisée depuis longtemps comme agent antipaludique, la molécule s'est avérée plus sûre que la chloroquine en

raison de la diminution de la toxicité rénale et oculaire. L'HCQ a démontré son potentiel pour détruire le SARS-CoV-2 des façons suivantes [36] :

- **Inhibition par interférence dans la voie endocytaire :**

L'épithélium nasal exprime la dynamine, une GTPase essentielle à l'endocytose médiée par des vésicules en couches de clathrine. Les pneumocytes expriment les protéines CtBP1&2 et Pak1 qui sont essentielles dans la micropinocytose qui forme un médiateur essentiel dans la voie endocytaire des pneumocytes. L'HCQ se rassemble dans les endosomes et les lysosomes et conduit à la neutralisation du pH qui conduit à une entrave aux effets des protéases, empêchant ainsi le clivage de la protéine S et, finalement, le processus d'accès viral à un organisme hôte. L'HCQ inhibe la fusion des lysosomes avec les autophagosomes en raison de la dérégulation de la syntaxine 17 comme le montre la Figure 18. En outre, il entrave le fonctionnement de Golgi et bloque le transport de matériaux dans les lysosomes. L'HCQ empêche également le mouvement du SARS-CoV-2 des endosomes précoces aux lysosomes précoces qui sont importants pour la libération du génome viral.

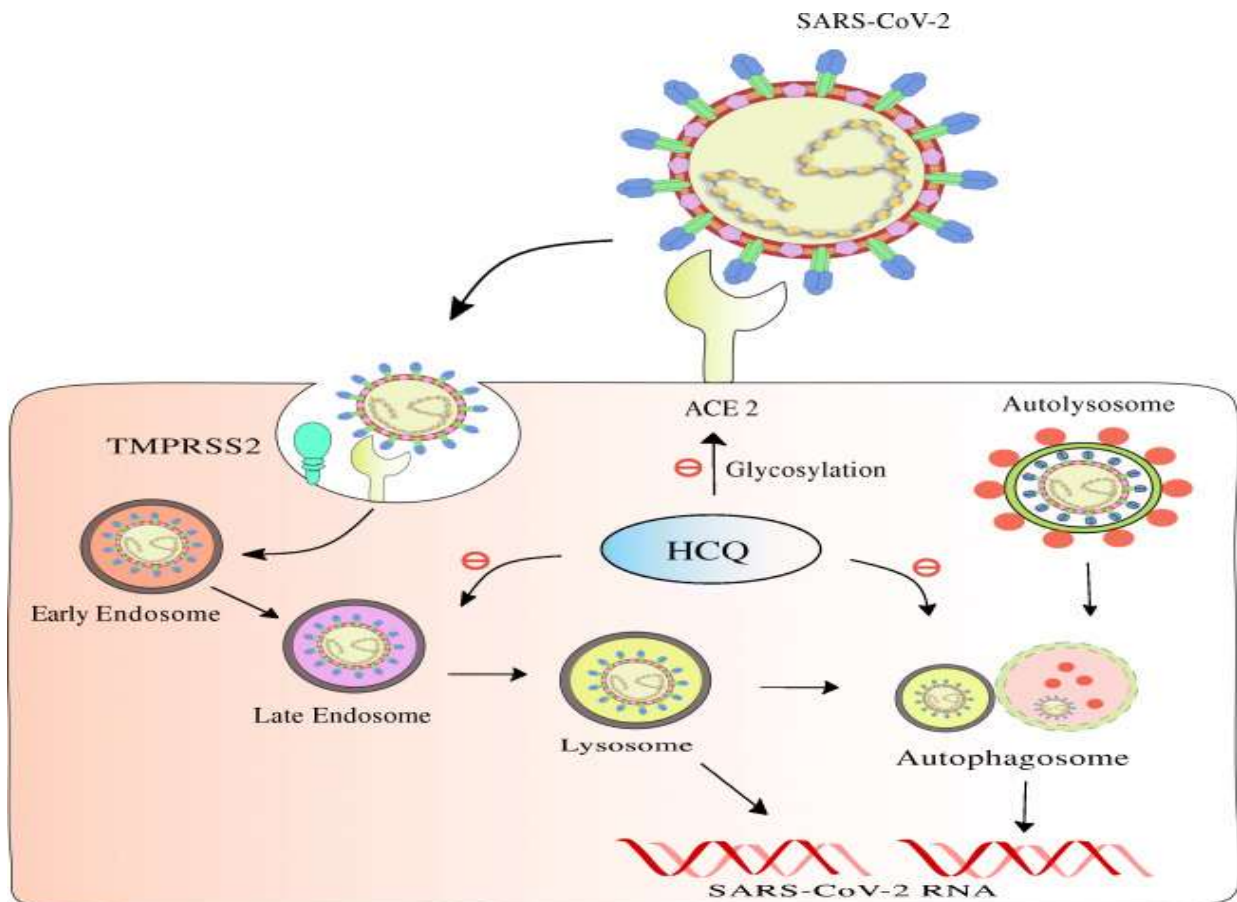


Figure 20 : Le rôle du CQ/HCQ dans l'inhibition de la glycosylation ACE2, la conversion de l'endosome précoce en endosome tardif et la formation de l'autophagosome [36]

- **Inhibition par le blocage des récepteurs de l'acide sialique :**

Récemment, il a été identifié que le terminal N de la protéine S dans le SARS-CoV-2 est similaire à la région où la liaison aux récepteurs de l'acide sialique se produit dans le MERS-CoV. Par conséquent, le SARS-CoV-2 peut médier son entrée via ces récepteurs de l'acide sialique dans la voie respiratoire supérieure et le récepteur ACE2 précédemment connu. Une autre étude a également identifié un nouveau site de liaison des gangliosides dans le domaine N-terminal de la protéine S-SarS-CoV-2 (NTD). Les deux CQ / HCQ étaient efficaces pour inhiber les acides sialiques, en particulier la variante 9-O-SIA, mais l'HCQ a montré une

meilleure puissance. On suppose également que le SARS-CoV-2 entre en liaison avec $\alpha 2-6$ et $\alpha 2-3$ des récepteurs de l'acide sialique. La liaison 2–6 est fortement exprimée dans l'épithélium de la conjonctive et de la cornée, tandis que la région nasolacrurale possède ces deux récepteurs. Par conséquent, l'entrée incidente de particules virales dans l'œil ou le passage respiratoire par le canal du système nasolacrimal peut conduire à son entrée dans les cellules hôtes.

- **Inhibition par restriction du clivage de la protéine S médiée par le pH au site de liaison ACE2 :**

Les protéines S médient l'association et l'entrée des particules virales dans les cellules hôtes, il comporte deux composantes, la sous-unité S1 et la sous-unité S2. La sous-unité S1 est responsable de la médiation de l'entrée dans les cellules hôtes par fixation au niveau du récepteur ACE2. Par la suite, les protéases cellulaires comme la sérine transmembranaire protéase II (TMPRSS2) facilitent l'amorçage S, ce qui conduit au clivage de S1/S2 et S2'. Fait intéressant, il a été rapporté que les altérations de l'épaisseur survenant dans le génome de TMPRSS2 en raison du polymorphisme mononucléotidique pourraient modifier ses niveaux d'expression, affectant ainsi le taux d'infection par le SRAS-CoV-2 chez les patients. Lors du clivage du domaine S2, il libère du peptide de fusion. Cela permet à la membrane virale de fusionner avec la membrane cellulaire favorisée par la sous-unité S2. L'hydroxychloroquine joue un rôle essentiel en empêchant la glycosylation des récepteurs ACE2, empêchant ainsi l'entrée du SARS-CoV-2 dans les organismes hôtes.

- **Inhibition par la prévention de la tempête des cytokines :**

Récemment, une caractéristique frappante a été observée chez des patients gravement malades en Chine dont les profils plasmatiques montraient des niveaux élevés de cytokines. Par conséquent, il ne serait pas faux d'associer une telle

augmentation des niveaux de cytokines, appelée tempête de cytokines, pour noter la gravité de la progression de la maladie. Dans les cellules présentatrices d'antigènes (APC), l'HCQ inhibe le traitement et la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Pour cette raison, les niveaux de lymphocytes T activés diminuent, provoquant une réduction de la production de cytokines générées par les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les changements de pH causés par l'HCQ affectent également le fonctionnement du récepteur de type toll (TLR).

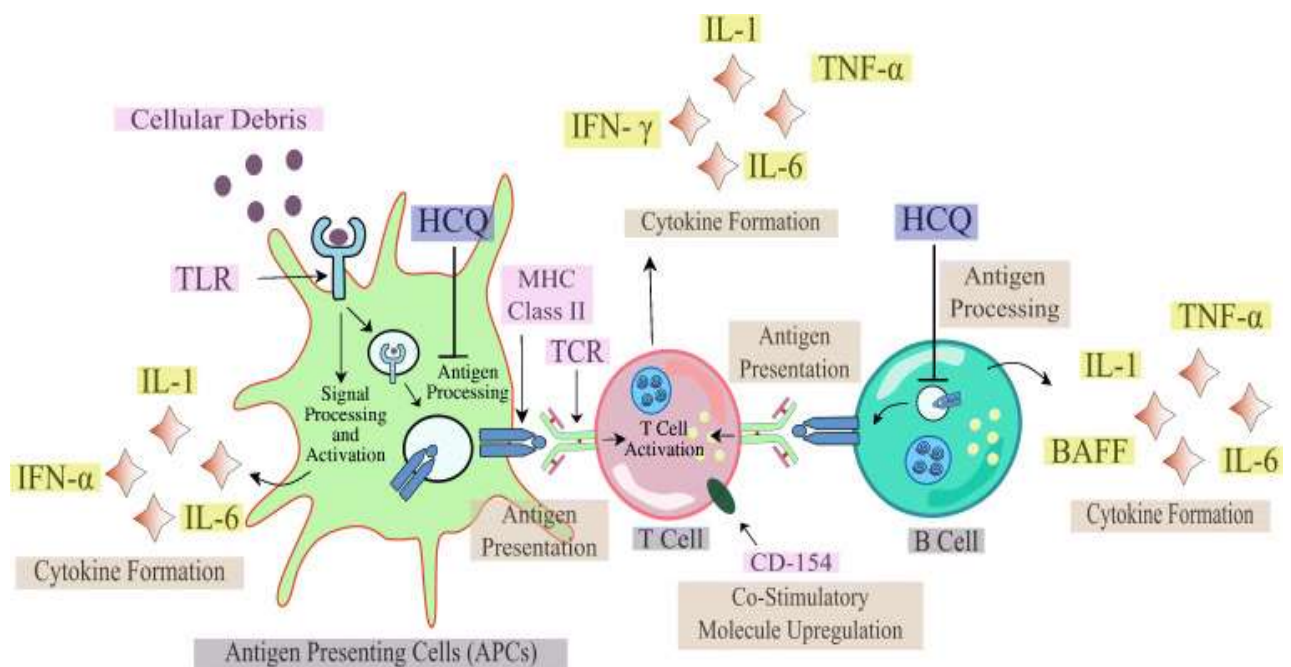


Figure 21: Le rôle de l'HCQ dans la prévention de la tempête de cytokines via l'inhibition du traitement de l'antigène et la liaison aux récepteurs TLR dans les cellules présentatrices d'antigènes (APC) [36]

La synthase cyclique GMP-AMP (cGAMP) (cGAS) lors de la liaison à l'ADN conduit à la formation de cGAMP. Cette AMPc lors de son association avec le stimulateur de la protéine du gène de l'interféron (STING) conduit à la génération d'interféron 1 (IFN I) via le facteur de transcription régulateur de l'interféron (IRF). L'HCQ inhibe la liaison de l'ADN au niveau des cGAS, empêchant ainsi

la production de cytokines et contrôlant finalement la tempête de cytokines comme le montre la figure 20.

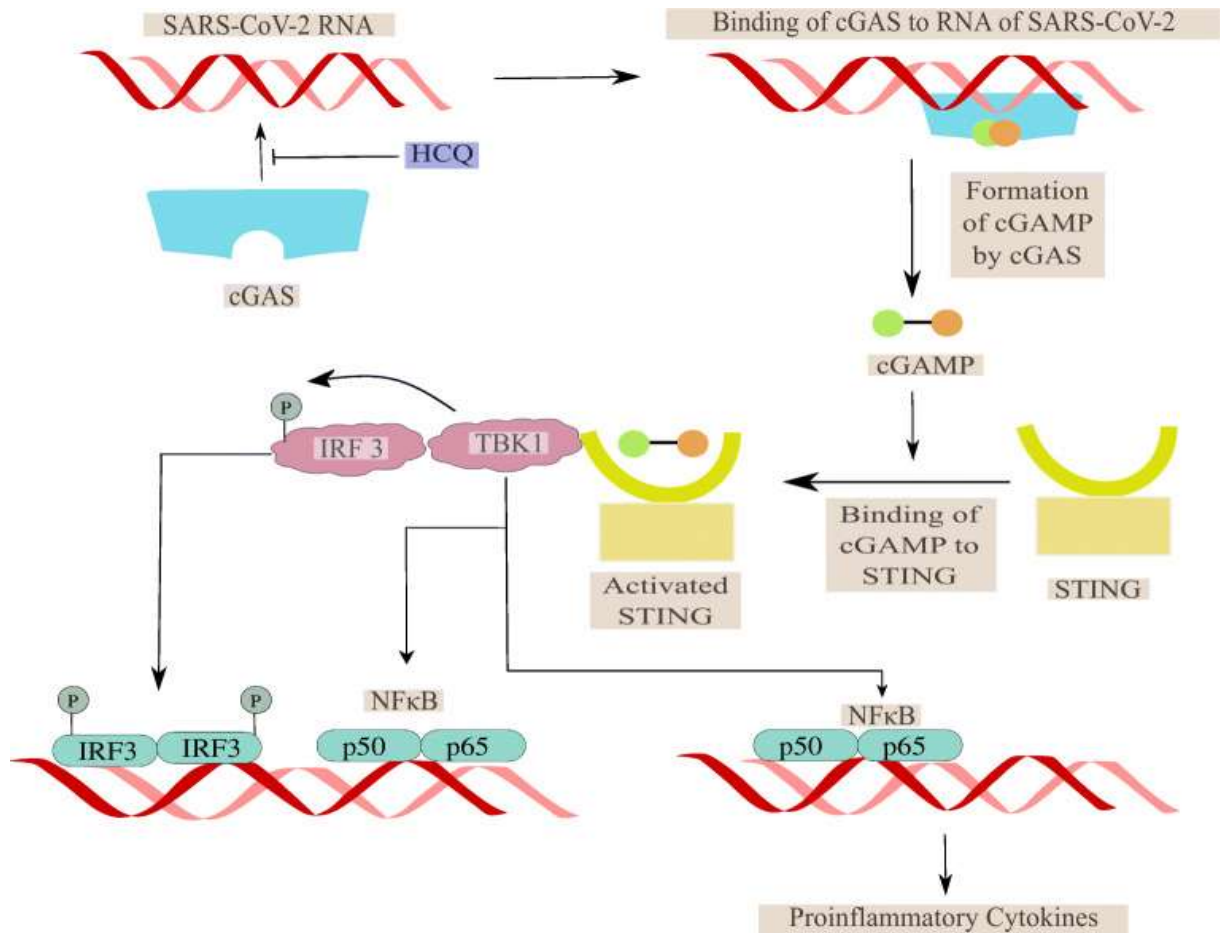


Figure 22: Le rôle de l’HCQ dans la prévention de la tempête de cytokines via l’inhibition de la libération médiée par cGAS de cytokines pro-inflammatoires [36]

2.2 Utilisation de l’hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés atteints du COVID19 :

- **Résultats de l’essai solidarité de l’OMS :** [37]

C’est un essai clinique international censé aider à trouver un traitement efficace contre la COVID-19, près de 12000 patients y participent dans 500 centres hospitaliers de plus d’une trentaine de pays. Les groupes d’experts de l’Organisation mondiale de la santé ont recommandé des essais de mortalité de

quatre médicaments antiviraux réutilisés : le remdésivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir et l'interféron bêta-1a – chez des patients hospitalisés atteints du covid 19.

Tableau 2: Analyse de l'essai solidarité

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai randomisé contrôlé ouvert avec plusieurs bras (4 bras actifs et une norme de soins locaux)	Les soins locaux (SOC)	Taille de l'échantillon : n=11300 <u>HCQ plus SOC local :</u> Le régime était de quatre comprimés à l'heure 0, de quatre comprimés à l'heure 6 et, à partir de l'heure 12, de deux comprimés deux fois par jour pendant 10 jours. Chaque comprimé contenait 200 mg d'hydroxychloroquine (155 mg de base d'hydroxychloroquine par comprimé ; une alternative peu utilisée impliquait 155 mg de base de chloroquine par comprimé) <u>Soins locaux seuls</u>	+ Aucune différence significative dans la mortalité à l'hôpital ; 104 des 947 patients (10,2 %) du bras HCQ et 84 des 906 patients (8,9 %) du bras SOC sont décédés au jour 28 (ratio de taux 1,19 ; IC à 95 %, 0,89-1,59 ; P=0,23). + Les analyses de sous-groupes basées sur l'âge ou l'assistance respiratoire à l'entrée n'ont rapporté aucune différence significative dans la mortalité entre les bras.

- **Effet de l'hydroxychloroquine sur l'état clinique à 14 jours chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 : [38]**

L'hydroxychloroquine a été largement promue comme traitement potentiel de la COVID-19 en raison de ses effets anti-inflammatoires et d'études in vitro suggérant une activité antivirale. L'hydroxychloroquine a été adoptée dans les soins de routine pour les adultes hospitalisés atteints de COVID-19 dans de nombreux hôpitaux. Cependant, le manque de preuves sur l'efficacité et l'innocuité a conduit plusieurs groupes, y compris les National Institutes of Health (NIH) et l'Infectious Diseases Society of America, à recommander des

essais cliniques pour évaluer l'hydroxychloroquine comme traitement potentiel pour les patients atteints de COVID-19.

Cet essai – Outcomes Related to COVID-19 Treated With Hydroxychloroquine Among Inpatients With Symptomatic Disease (ORCHID) – a été mené pour tester l'hypothèse selon laquelle, par rapport au placebo, l'hydroxychloroquine améliore les résultats cliniques pour les adultes hospitalisés pour COVID-19.

Tableau 3: Analyse de l'essai ORCHID

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai clinique randomisé multicentrique en aveugle	Placebo	<p>Taille de l'échantillon : n=479 patients</p> <p>Les patients ont été assignés au hasard à l'hydroxychloroquine (400 mg deux fois par jour pour 2 doses, puis 200 mg deux fois par jour pour les 8 doses suivantes pour un total de 10 doses sur 5 jours) (n = 242) ou à un placebo correspondant dans la même fréquence de dosage (n = 237).</p> <p><u>Le Critère d'évaluation principal</u> : État clinique 14 jours après la randomisation, mesuré par une échelle ordinale de 7 points (l'échelle des résultats COVID)</p>	<p>+ Le score médian de l'échelle des résultats COVID était de 6 dans le bras HCQ (IQR 4-7) et de 6 dans le bras placebo (IQR 4-7; aOR 1,02; IC à 95%, 0,73-1,42).</p> <p>+ Aucune différence entre les bras dans le nombre des événements indésirables suivants systématiquement collectés : arrêt cardiaque traité par réanimation cardio pulmonaire, hypoglycémie symptomatique, arythmie ventriculaire ou convulsions</p> <p>+ Parmi les patients ayant évalué l'intervalle QTc, 5,9 % dans le bras HCQ et 3,3 % dans le bras placebo avaient un intervalle QTc enregistré >500 ms dans les 5 jours suivant la randomisation</p>

- **Essai Recovery : Effet de l'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19 : [39]**

L'essai RECOVERY est un essai de plateforme initié par l'investigateur pour évaluer les effets de traitements potentiels chez les patients hospitalisés pour Covid-19.

L'essai est mené dans 176 hôpitaux du Royaume-Uni. Les chercheurs ont été aidés par le National Institute for Health Research Clinical Research Network, et l'essai est coordonné par le Nuffield Department of Population Health de l'Université d'Oxford, le promoteur de l'essai. Bien que les patients ne soient plus recrutés dans les groupes hydroxychloroquine, dexaméthasone et lopinavir-ritonavir, l'essai continue d'étudier les effets de l'azithromycine, du tocilizumab, du plasma convalescent et du REGN-COV2 (une combinaison de deux anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de pointe du SRAS-CoV-2). D'autres traitements pourraient être étudiés à l'avenir.

Tableau 4: Analyse de l'essai Recovery

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai ouvert et randomisé sur plateforme contrôlée avec plusieurs bras	Les soins locaux	Taille de l'échantillon : n= 11 197 patients ont subi une randomisation ; de ces patients, 7513 étaient admissibles à l'HCQ. Parmi les patients admissibles, 1561 ont été assignés à recevoir de l'HCQ et 3155 ont été assignés à recevoir des soins habituels ; le reste des patients ont été assignés au hasard à l'un des autres groupes de traitement. HCQ : 800 mg à l'entrée et à 6 heures, puis 400 mg toutes les 12 heures pendant 9 jours ou jusqu'à la sortie. <u>Critère d'évaluation principal :</u>	+ Aucune différence significative dans la mortalité à 28 jours entre les 2 bras ; 421 patients (26,8 %) du bras HCQ et 790 patients (27,0 %) du bras des soins étaient décédés au jour 28 (ratio de taux 1,09 ; IC à 95 %, 0,97-1,23 ; P=0,15). + Les patients du bras HCQ étaient moins susceptibles de survivre à l'hospitalisation et avaient un temps médian de sortie plus long que les patients recevant les soins. + Au début de l'étude, les chercheurs n'ont pas enregistré si un patient avait développé une arythmie cardiaque majeure après le recrutement de l'étude ; cependant, ces données ont ensuite été

		Mortalité au jour 28 après la randomisation	recueillies pour 735 patients (47,1 %) dans le bras HCQ et 1 421 patients (45,0 %) dans le bras SOC. + Aucune différence entre les bras dans la fréquence de la tachycardie supraventriculaire, de la tachycardie ventriculaire ou de la fibrillation, ou des cas de blocage auriculoventriculaire qui ont nécessité une intervention ; 1 cas de Torsades de Pointes a été signalé dans le bras HCQ.
--	--	---	--

2.3 Administration précoce de l'Hydroxychloroquine chez les patients atteints de la forme légère à modérée du COVID19 :

- **Utilisation de l'hydroxychloroquine en phase précoce du COVID-19 chez les patients non hospitalisés : [40]**

La plupart des études cliniques portant sur les traitements contre la COVID-19 ont examiné des patients hospitalisés atteints d'une maladie modérée à grave. Les études initiales sur l'hydroxychloroquine étaient de petite taille et présentaient des limites méthodologiques, telles que l'absence d'un groupe témoin. Parmi les grandes études observationnelles et les essais cliniques non randomisés, les nouvelles preuves suggèrent que le traitement antiviral tard dans l'évolution de la COVID-19 peut avoir, au mieux, un bénéfice minimal. Cependant, ce traitement peut avoir des avantages cliniques dans le traitement de la maladie légère ou modérée lorsqu'il est administré tôt dans l'évolution de la maladie.

Cet essai a émis l'hypothèse que le fait de commencer un traitement à l'hydroxychloroquine dans les premiers jours des symptômes pourrait modifier

l'évolution de la COVID-19 en réduisant la gravité et la durée des symptômes et en prévenant les hospitalisations.

Tableau 5: Analyse de l'étude de l'HCQ en phase précoce

Types d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	Placebo	<p>Taille de l'échantillon : n= 491 patients</p> <p>L'hydroxychloroquine a été prescrite à 800 mg (4 comprimés) une fois, puis 600 mg (3 comprimés) 6 à 8 heures plus tard, puis 600 mg (3 comprimés) une fois par jour pendant 4 jours supplémentaires (5 jours au total).</p> <p>Des comprimés placebo d'acide folique, 400 mg, ont été prescrits comme un régime identique pour le groupe témoin.</p> <p>Le critère de jugement principal initial était un résultat ordinal au jour 14 de non-hospitalisation, d'hospitalisation ou de séjour ou de décès dans une unité de soins intensifs.</p> <p>Étant donné que les taux d'événements étaient plus faibles que prévu, <u>un nouveau critère d'évaluation principal</u> a été défini : changement de la gravité globale des symptômes sur 14 jours, mesurée par une échelle visuelle analogique autodéclarée de 10 points.</p>	<p>+ Par rapport aux receveurs du placebo, les receveurs d'HCQ présentaient une différence non significative de 12% dans l'amélioration des symptômes entre la ligne de base et le jour 14 (-2,60 vs -2,33 points; P = 0,117).</p> <p>+ Des symptômes persistants ont été signalés par 24 % des personnes du groupe HCQ et 30 % de celles du groupe placebo au jour 14 (P = 0,21).</p> <p>+ Aucune différence dans l'incidence des hospitalisations entre les bras (4 patients dans le bras HCQ contre 10 patients dans le bras placebo); 2 des 10 participants au placebo ont été hospitalisés pour des raisons qui n'étaient pas liées à la COVID-19.</p> <p>+ Les patients du groupe HCQ ont présenté plus d'événements indésirables que les patients du groupe placebo (43 % contre 22 % ; P < 0,001).</p>

- **Hydroxychloroquine pour le traitement précoce des adultes atteints de Covid-19 léger : un essai contrôlé randomisé : [41]**

Cet essai cherche à déterminer si un traitement précoce par hydroxychloroquine (HCQ) serait plus efficace que l'absence de traitement pour les patients externes atteints de Covid-19 léger.

Tableau 6: Analyse de l'essai de l'HCQ chez les patients à covid 19 léger

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai multicentrique, contrôlé, ouvert et randomisé	Non contrôlé par placebo	<p>Taille de l'échantillon : n=93 patients étaient éligibles à une analyse en intention de traiter : 157 dans le bras témoin et 136 dans le bras d'intervention</p> <p>HCQ 800 mg le jour 1, puis HCQ 400 mg une fois par jour pendant 6 jours</p> <p>Pas de traitement antiviral (bras témoin)</p> <p><u>Critère d'évaluation principal :</u></p> <p>Réduction de la charge virale en SRAS-CoV-2, évaluée à l'aide d'écouvillons nasopharyngé aux jours 3 et 7</p>	<p>+ Aucune différence significative dans la réduction de la charge virale entre le bras témoin et le bras HCQ au jour 3</p> <p>+ Aucune différence dans le risque d'hospitalisation entre le groupe témoin et le bras HCQ (7,1 % vs 5,9 % ; rapport de risque 0,75 ; IC à 95 %, 0,32–1,77)</p> <p>+ Aucune différence dans le temps médian entre la randomisation et la résolution des symptômes de la COVID-19 entre les 2 bras (12 jours dans le bras témoin contre 10 jours dans le bras HCQ; P = 0,38)</p> <p>+ Un pourcentage plus élevé de participants dans le bras HCQ que dans le bras témoin ont présenté des événements indésirables au cours de la période de suivi de 28 jours (72 % contre 9 %). Les plus courants étaient des troubles gastro-intestinaux et des « troubles du système nerveux ».</p>

2.4 Principales limites des différentes études réalisées :

L'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés :

Les différents essais montrent que L'HCQ ne diminue pas la mortalité à l'hôpital, ni le besoin aux soins mécaniques chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 par rapport aux soins locaux.

L'HCQ n'a pas amélioré la survie ou le temps de sortie chez les patients par rapport au placebo.

L'essai Recovery a montré que :

+ L'HCQ ne diminue pas la mortalité à 28 jours par rapport aux soins habituels chez les patients hospitalisés présentant une suspicion clinique ou une infection par le SARS-CoV-2 confirmée en laboratoire.

+ Les patients qui ont reçu de l'HCQ avaient une durée médiane de séjour à l'hôpital plus longue, et ceux qui n'étaient pas sous ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation étaient plus susceptibles d'avoir besoin d'une intubation ou de mourir pendant l'hospitalisation s'ils recevaient de l'HCQ.

Les principales limites de ces essais :

- ✓ La majorité n'étaient pas en aveugles
- ✓ La gravité de la maladie variait considérablement d'un patient à l'autre.
- ✓ Dans l'essai Recovery, les informations sur l'apparition de nouvelles arythmies cardiaques majeures n'ont pas été recueillies tout au long de l'essai.

3 Protocole thérapeutique associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine

3.1 Données cliniques :

L'Azithromycine (AZM) est le principal antibiotique de la famille des macrolides (capables de diffuser dans les tissus, voire à l'intérieur des cellules)

du groupe des azalides. C'est une molécule qui dérive de l'érythromycine par addition d'un atome d'azote. Elle est utilisée pour le traitement des infections bactériennes des voies respiratoires, des tissus mous et des infections génito-urinaires. Elle a été découverte en 1980 par Pliva et approuvée pour un usage médical en 1988 [42].

Pharmacocinétique : Après administration orale, l'azithromycine est largement distribuée dans les tissus et en particulier dans les poumons avec un volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de 31,1 L / kg. La principale voie d'élimination est l'excrétion biliaire de l'azithromycine en tant que médicament inchangé, et 6% de la dose administrée se trouve sous forme de médicament inchangé dans l'urine plus de 1 semaine après l'administration. La demi-vie d'élimination terminale est estimée ~68 heures.

La thérapie combinée avec l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine dans le traitement du COVID-19 :

Dans un essai monocentrique non randomisé mené à l'IHU-Méditerranée-Infection-APHM dans lequel 24 patients COVID-19 positifs ont été traités avec de l'hydroxychloroquine 600 mg par jour pendant 10 jours et une antibiothérapie si nécessaire (amoxicilline-acide clavulanique ou azithromycine), 70% des patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine étaient PCR négatifs au jour 6, contre 12% pour les témoins. En outre, tous les patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine ont été testés négatifs le jour 6, ce qui suggère un bénéfice potentiel de l'association par rapport à l'acide amoxicilline-clavulanique [43]. Bien que cette étude ait été critiquée pour sa méthodologie et ses statistiques, comme l'absence d'estimations de taille, une analyse secondaire a été effectuée par un expert externe non apparenté. La conclusion de cette deuxième analyse statistique était que l'étude ne fournit pas suffisamment de

preuves pour soutenir tout effet de l'hydroxychloroquine en monothérapie pour le traitement de la COVID-19 et que des études randomisées plus vastes devraient être envisagées. Cependant, les données de Gautret *et al.* suggèrent que la thérapie combinée de médicaments associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine est d'un grand intérêt dans COVID-19 et devrait être priorisée dès que possible.

Ensuite, une étude observationnelle a également été menée à l'IHU-Méditerranée-Infection-APHM sur 80 patients traités par l'association hydroxychloroquine-azithromycine et a confirmé l'observation précédente. En effet, une chute rapide de la charge virale nasopharyngée testée par réaction en chaîne quantitative par polymérase a été notée, avec 83% négatifs au jour 7 et 93% au jour 8. Les cultures virales provenant d'échantillons respiratoires de patients étaient négatives chez 97,5 % des patients au jour 5. Le temps moyen entre l'apparition des symptômes et le début du traitement était de 4,9 jours et la plupart des patients ont été traités le jour de l'admission ou le lendemain (93,7 %). Au total, 79/80 patients ont reçu un traitement quotidien pendant toute la période d'étude, qui a duré un maximum de dix jours. Les patients sans contre-indications se sont vu proposer une combinaison de 200 mg de sulfate d'hydroxychloroquine par voie orale, trois fois par jour pendant dix jours en association avec de l'azithromycine (500 mg sur D1 suivi de 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants). Pour les patients atteints de pneumonie et de score NEWS \geq 5, un antibiotique à large spectre (ceftriaxone) a été ajouté à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine. Chez un patient, le traitement a dû être arrêté le jour 4 car, bien qu'il ait été bien toléré, il y avait un risque potentiel d'interaction avec un autre médicament. Trois patients étaient transférés à l'unité de soins intensifs, dont un décès. Les événements indésirables étaient rares et mineurs [44]. Cette étude est limitée par l'absence d'un bras de contrôle, le nombre de patient est limité. L'étude ne fournit pas

d'informations sur l'état de tous les patients qui ont été initiés au traitement hydroxychloroquine /azithromycine, seuls ceux qui ont reçu au moins trois jours de traitement ou qui ont été suivis pendant au moins six jours.

A l'inverse, un essai contrôlé randomisé, ouvert impliquant des patients hospitalisés à COVID-19 suspecté ou confirmé et qui ne recevaient pas d'oxygène supplémentaire a été mené. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1:1 pour recevoir des soins standards, des soins standards plus hydroxychloroquine à une dose de 400 mg deux fois par jour, ou des soins standards plus hydroxychloroquine à une dose de 400 mg deux fois par jour plus azithromycine à une dose de 500 mg une fois par jour pendant 7 jours. Le critère de jugement principal était l'état clinique à 15 jours tel qu'évalué à l'aide d'une échelle ordinale à sept niveaux (avec des niveaux allant de un à sept et des scores plus élevés indiquant une condition pire) dans la population modifiée en intention de traiter (patients ayant un diagnostic confirmé de Covid-19). L'innocuité a également été évaluée. Parmi les résultats de cet essai : [45]

- ✓ Aucune différence significative dans les chances d'un état clinique pire au jour 15 entre les patients du bras HCQ (RC 1,21; IC à 95 %, 0,69-2,11; $P = 1,00$) et les patients du bras HCQ plus AZM (RC 0,99 ; IC à 95 %, 0,57–1,73 ; $P = 1,00$)
- ✓ Aucune différence significative dans les critères de jugement secondaires des 3 bras, y compris la progression vers la ventilation mécanique au cours des 15 premiers jours et le nombre moyen de jours « vivants et sans assistance respiratoire »
- ✓ Une plus grande proportion de patients du bras HCQ plus AZM (39,3%) et du bras HCQ (33,7%) ont présenté des EI que ceux du bras des soins standards (22,6%).

3.2 Effets indésirables liés à l'association :

Outre les études montrant l'efficacité de l'HCQ associée à l'AZM, certaines études ont révélé des effets indésirables, qui limitent l'administration de ce traitement aux patients atteints de COVID-19. Ces effets indésirables comprennent un intervalle QT prolongé, la mort et le transfert aux soins intensifs [46]. L'hydroxychloroquine et l'azithromycine sont connues pour provoquer un allongement de l'intervalle QT. L'utilisation simultanée de plus d'un médicament qui prolonge l'intervalle QT augmente le risque de torsades de pointes (TdP) et d'arythmie ventriculaire. Un nombre d'études ont quantifié ce risque et une étude danoise de 2013 qui a comparé l'azithromycine (cinq jours) par rapport à l'absence d'antibiotique a estimé le rapport des taux de décès cardiovasculaires à 2,85 (IC à 95 % 1,13 à 7,24). Il existe peu de données évaluant la sécurité de thérapie combinée.

Il est important de noter que la plupart des allongements de l'intervalle QT induits par les médicaments résultent du blocage du canal potassique hERG, ce qui ralentit la repolarisation cardiaque et peut entraîner une mort subite.

Les résultats suggèrent que la prescription d'hydroxychloroquine et d'azithromycine nécessite une surveillance cardiaque attentive, en particulier chez les hommes, les patients présentant des scores de Tisdale à haut risque et les patients présentant un intervalle QTc de base ≥ 450 millisecondes. Ces résultats sont conformes à la recommandation de l'American College of Cardiology concernant l'évaluation des risques de base et la surveillance minutieuse de l'intervalle QTc ; en outre, les NIH font état de préoccupations similaires en limitant la prescription à forte dose de ces médicaments aux essais cliniques [47].

4 Recommandations de l'OMS concernant l'utilisation de l'Hydroxychloroquine dans le cadre de la pandémie du COVID-19

En se basant sur 30 essais auxquels ont participé plus de 10 000 patients atteints de COVID-19, l'OMS ne recommande pas l'utilisation de l'Hydroxychloroquine en tant que traitement contre la COVID-19, cette dernière n'a réduit ni la mortalité ni le besoin de recourir à la ventilation artificielle, ni la durée de cette ventilation. En outre, La prise d'hydroxychloroquine en traitement contre la COVID-19 peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque, de troubles sanguins et lymphatiques, de lésions rénales sans oublier une insuffisance hépatique.

L'essai Solidarity, l'essai Recovery (Royaume-Uni) ont démontré de façon concluante que l'hydroxychloroquine n'avait pas diminué le nombre de décès chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. Sur la base de ces données, l'OMS a abandonné le volet hydroxychloroquine de l'essai Solidarity en juin 2020 [48].



Troisième partie :
l'Ivermectine

TROIXIEME PARTIE : L'Ivermectine

1 Etude de l'Ivermectine

1.1 Structure chimique :

L'ivermectine est un antihelminthique, développé par Merck & C, dérivé des avermectines H2B1a et H2B1b isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis* (Fig 23). Il lie le canal chlorure de glutamate pour provoquer une perméabilité accrue et une hyperpolarisation des cellules nerveuses et musculaires. Il interagit également avec d'autres canaux chlorures. C'est un antiparasitaire à large spectre qui est actif contre les microfilaries d'*ONCHOCERCA VOLVULUS* mais pas la forme adulte [49].

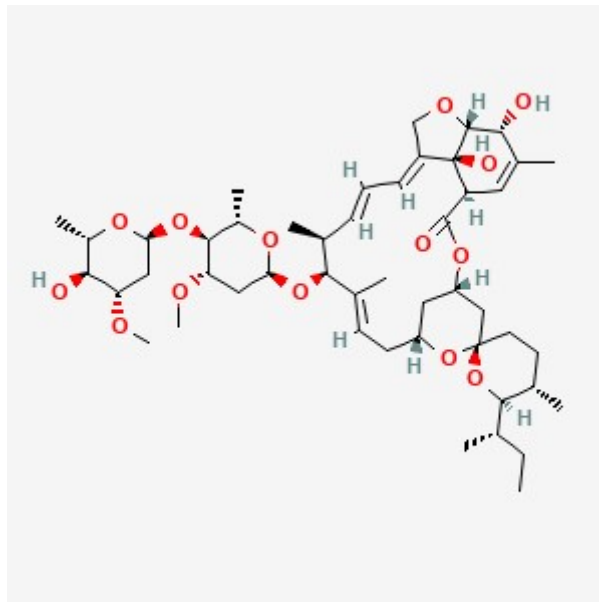


Figure 23: Représentation de la structure chimique de l'ivermectine [49]

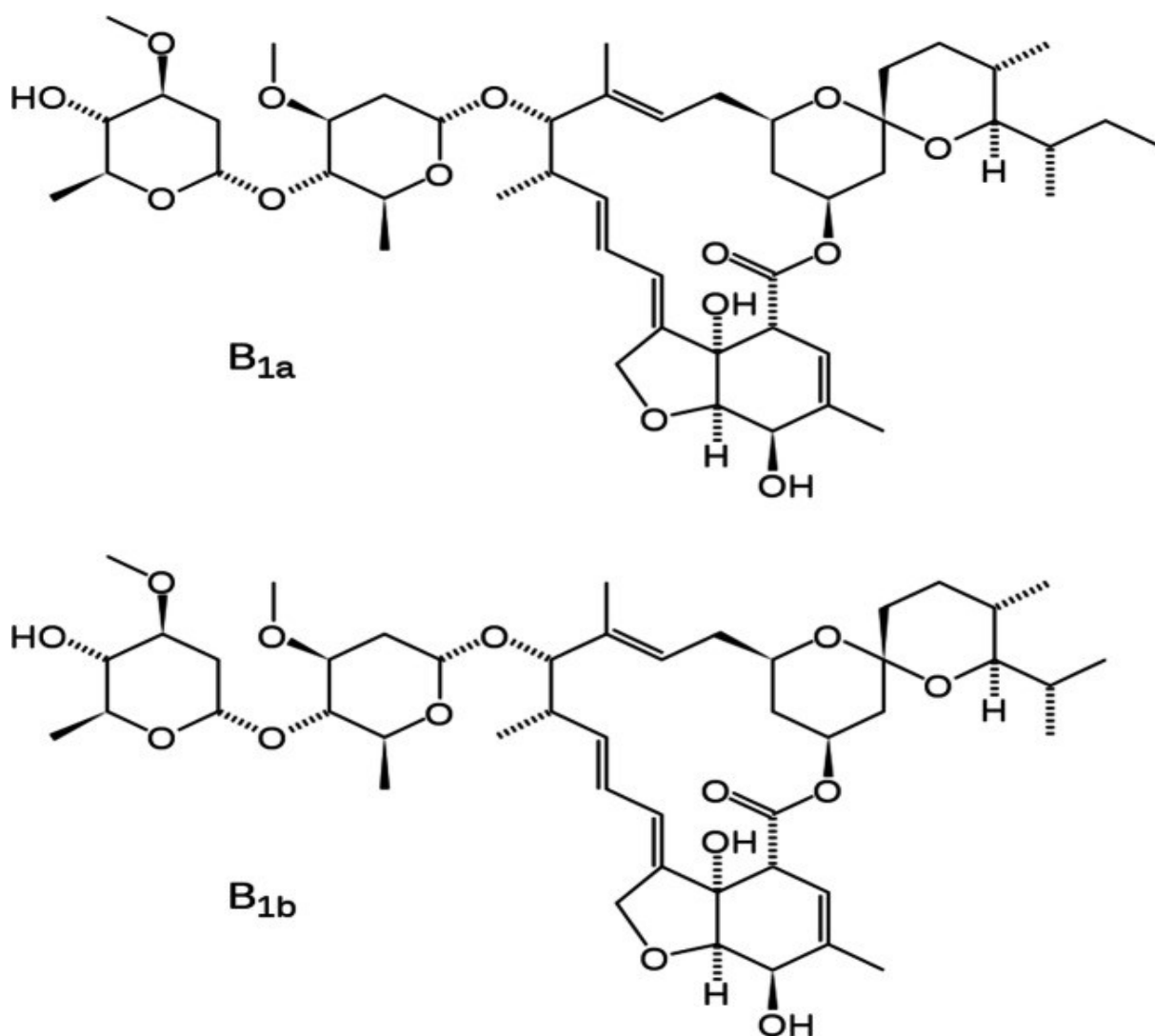


Figure 24: Formules structurales des composés de l'ivermectine [50].

Tableau 7 : identification de l'ivermectine [49]

Nom de l'UICPA	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>E</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-[(2 <i>S</i>)-butan-2-yl]-21,24-dihydroxy-12-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-hydroxy-4-méthoxy-6-méthylloxan-2-yl]oxy-4-méthoxy-6-méthylloxan-2-yl]oxy-5',11,13,22 tétraméthylspiro[3,7,19trioxatétracyclo[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{2,24}]]pentacos-10,14,16,22-tétraène-6,2'-oxane]-2-one
Formule moléculaire	C ₄₈ H ₇₄ O ₁₄
Masse moléculaire	875.1 875.1

1.2 Propriétés pharmacodynamiques : [51]

Sa pharmacodynamique principale est de lier certaines protéines de canal pour le chlore contrôlé par le glutamate, typique de classes spécifiques d'invertébrés, provoquant une plus grande perméabilité à cet électrolyte

1.3 Propriétés pharmacocinétiques : [51]

La voie orale est la seule approuvée pour l'administration d'ivermectine chez l'homme. Le modèle à un compartiment, ainsi que le modèle à deux compartiments ont été utilisés pour décrire le comportement cinétique de l'ivermectine après son administration orale.

Absorption

Chez les sujets sains ayant reçu 12 mg d'ivermectine sous forme de solution buvable, de comprimés ou de gélules, il a été démontré que la solution avait environ deux fois plus de disponibilité systémique que l'une ou l'autre des formes solides.

Distribution

En raison de la solubilité lipidique élevée de l'ivermectine, ce composé est largement distribué dans le corps. Chez les hommes en bonne santé, le volume de distribution dans le compartiment central, V_c , est de 3,1 et 3,5 l·kg⁻¹, après avoir ingéré respectivement 6 et 12 mg d'ivermectine. Dans la peau, la concentration maximale du médicament dans les squames, le sébum et la sueur sur le front était de 8 h après une dose orale de 12 mg et diminue rapidement au-delà de 24 h.

Élimination

Les études concernant le métabolisme de l'ivermectine chez l'homme sont rares. Ce médicament est largement métabolisé par les microsomes hépatiques humains par le cytochrome P450. L'isoforme prédominante responsable de la biotransformation de ce composé dans le foie de l'homme est le cytochrome P-4503A4, convertissant le médicament en au moins 10 métabolites, la plupart d'entre eux étant des dérivés hydroxylés et déméthylés. Dans le plasma, des métabolites radioactifs ont été rapportés après l'administration orale d'ivermectine à des volontaires sains. Il a été suggéré que la cinétique de l'ivermectine (sa demi-vie d'élimination est d'environ un jour) était quelque peu déconnectée de sa pharmacodynamie.

En ce qui concerne les voies d'excrétion, l'ivermectine et ses métabolites ont été excrétés principalement dans les fèces et seulement 1% dans l'urine. Des auteurs qui ont essayé de déterminer l'ivermectine dans l'urine n'ont pas trouvé le médicament parent ni ses métabolites. Enfin, dans le lait de femmes en bonne santé administré à 150 µg/kg, la concentration maximale (14,1 ng·ml⁻¹) a été atteinte en 6,5 h

1.4 Indications thérapeutiques

1.4.1 En Parasitologie [52]

Onchocercose

Les origines de l'ivermectine en tant que médicament humain sont inextricablement liées à l'onchocercose (ou cécité des rivières), une maladie filariale humaine chronique causée par une infection par les vers *Onchocerca volvulus*. Les parasites sont transmis par la piqûre de mouches noires infectées du genre *Simulium*, qui se reproduisent dans des rivières et des cours d'eau très oxygénés et à débit rapide. Les microfilaires se déplacent à travers le corps et, lorsqu'ils meurent, ils provoquent une variété d'affections, notamment des éruptions cutanées, des lésions, des démangeaisons intenses, un œdème et une dépigmentation de la peau. Les microfilaires envahissent également l'œil, provoquant une déficience visuelle et une perte de vision, l'onchocercose étant la deuxième cause de cécité causée par une maladie infectieuse. La maladie cause des dommages visuels à quelque 1 à 2 millions de personnes, dont environ la moitié deviendront aveugles.



Figure 25: un vieil homme, aveuglé par l'onchocercose, avec une peau de léopard sur les jambes et des nodules sur l'abdomen.[52]

Efficacité contre d'autres maladies filaires

L'ivermectine est utilisée contre la filariose lymphatique, également connue sous le nom d'éléphantiasis, est une autre maladie dévastatrice et très débilitante qui menace plus de 1 milliard de personnes dans plus de 80 pays. Les parasites sont transmis à l'homme par la piqure d'un moustique infecté et se développent en vers adultes dans les vaisseaux lymphatiques, causant de graves dommages et un gonflement (lymphœdème)

De nouveaux horizons :

Aujourd'hui, l'ivermectine est de plus en plus utilisée dans le monde entier pour lutter contre d'autres maladies chez l'homme, telles que la strongyloïdose (qui infecte environ 35 millions de personnes chaque année), la gale (qui cause 300 millions de cas par an), la pédiculose, la gnathostomiase et la myiase, ainsi que de nouvelles propriétés et utilisations prometteuses de l'ivermectine et d'autres dérivés de l'ivermectine continuent d'être trouvées. Ceux-ci incluent l'activité contre une autre maladie tropicale négligée, la leishmaniose. Ce qui est peut-être encore plus important, c'est la preuve que l'utilisation de l'ivermectine a un impact bénéfique direct et indirect sur l'amélioration de la santé communautaire. Des études sur le traitement à long terme par l'ivermectine pour contrôler l'onchocercose ont montré que l'utilisation du médicament est en outre associée à une réduction significative de la prévalence de l'infection par tout parasite helminthe transmis par le sol (y compris Ascaris, Trichuris et ankylostome), dont la plupart ou la totalité sont considérés comme des causes majeures de la morbidité résultant d'une mauvaise nutrition et d'une mauvaise croissance de l'enfant. On sait également que la prévalence des poux de tête est nettement réduite chez les enfants prenant des comprimés d'ivermectine et que la gale est nettement réduite dans les populations qui prennent le médicament

régulièrement. Par-dessus tout, l'ivermectine s'est avérée être un médicament de choix pour les ruraux pauvres du monde.

1.4.2 En Dermatologie :

La rosacée est une dermatose inflammatoire chronique causée probablement par des acariens, *Demodex folliculorum*.

La crème IVM 1% est maintenant approuvée par la FDA américaine pour le traitement de la rosacée inflammatoire. Elle cible non seulement *Demodex folliculorum*, mais réduit également l'inflammation associée à la maladie. Les résultats d'un essai contrôlé de deux semaines en aveugle par les investigateurs ont révélé que la crème IVM 1% est supérieure au placebo pour réduire les lésions inflammatoires de la rosacée papulopustulaire, avec une réponse au traitement presque complète, et améliorer la satisfaction et la qualité de vie des patients. En outre, la crème IVM 1% s'est avérée meilleure que la crème métronidazole 0,75% pour diminuer le nombre de lésions inflammatoires, atteindre une réponse « claire » ou « presque claire » et la satisfaction du patient. Elle est également bien tolérée et bénéfique pour le traitement de la dermatite périorale [53].



Figure 26: *Demodex folliculorum* [54]

1.4.3 En Médecine vétérinaire :

L'ivermectine est un antiparasitaire injectable pour les bovins et les porcs. Une dose de faible volume traite et contrôle efficacement les parasites internes et externes suivants qui peuvent nuire à la santé des bovins et des porcs : les vers ronds gastro-intestinaux (y compris *Ostertagia ostertagi* inhibé chez les bovins), les vers pulmonaires, les larves, les poux suceurs et les acariens de la gale des bovins ; et les vers ronds gastro-intestinaux, les vers pulmonaires, les poux et les acariens de la gale des porcs. L'ivermectine ne doit être administré que par injection sous-cutanée sous la peau lâche devant ou derrière l'épaule à la dose recommandée de 200 mg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel [55].

1.5 Effets indésirables :

L'ivermectine est bien tolérée par rapport à d'autres agents microfilaricides (c.-à-d. thiabendazole, diéthylcarbamazine). Les effets indésirables (c.-à-d. prurit, fièvre, éruption cutanée, myalgie, maux de tête) surviennent fréquemment au cours des 3 premiers jours suivant le traitement et semblent être liés à l'étendue de l'infection parasitaire et à la mobilisation systémique et à la destruction des microfilaires. Les effets indésirables ont tendance à se produire avec une fréquence moindre pendant les périodes de retraitement [56].

Oculaire

Les effets secondaires oculaires ont inclus des paupières, l'uvéite antérieure, la vision floue, la conjonctivite, la limbite, l'opacité ponctuée, la kératite, la sensation anormale dans les yeux et la chorioretinite / choroïdite; cependant, ces effets sont également associés à la maladie onchocercose. La perte de vision s'est produite rarement, mais généralement résolue sans traitement par corticostéroïdes. Une hémorragie conjonctivale a été rapportée au cours de

l'expérience post-commercialisation chez des patients traités pour une onchocercose.

Système nerveux :

Les effets secondaires du système nerveux ont inclus des étourdissements, des maux de tête, de la somnolence et des vertiges. Une encéphalopathie grave ou mortelle a été rarement rapportée chez des patients atteints d'onchocercoses et fortement infectés par *Loa loa*, spontanément ou après un traitement par l'ivermectine.

Gastro-intestinal :

Les effets secondaires gastro-intestinaux ont inclus l'anorexie, la constipation, la diarrhée, les nausées, les vomissements et la distension abdominale.

Hématologique :

Les effets secondaires hématologiques ont inclus une diminution du nombre de leucocytes (3%), une éosinophilie (3%) et une augmentation de l'hémoglobine (1%). Des gonflements hématomateux associés à des temps de prothrombine prolongés ont été rapportés, mais la signification clinique est inconnue. Une leucopénie et une anémie ont été rapportées chez au moins un patient.

Hépatique :

Les effets secondaires hépatiques ont inclus une ALAT élevée et / ou AST. Des enzymes hépatiques élevées, une bilirubine élevée et une hépatite ont été rapportées au cours de l'expérience post-commercialisation.

Cardiovasculaire :

Les effets secondaires cardiovasculaires ont inclus la tachycardie et l'hypotension orthostatique. Des changements d'ECG, y compris un intervalle PR prolongé, des ondes T aplaties et des ondes T maximales, ont été rapportés dans des cas

uniques. Une hypotension (principalement une hypotension orthostatique) a été rapportée au cours de l'expérience post-commercialisation.

2 Essais cliniques et études scientifiques évaluant l'effet de l'Ivermectine sur le SARS COV2

2.1 Mécanisme d'action de l'ivermectine sur le virus :

Au cours des dernières années, des efforts ont été déployés pour étudier le mécanisme antiviral de l'IVM contre un large éventail de virus, y compris les virus à ARN (virus de l'immunodéficience humaine-1 (VIH-1), virus de la dengue (DENV), virus du Nil occidental, virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV), grippe, virus de la pseudorange (PRV), virus Zika (ZIKV) et le récent coronavirus SARS- CoV-2.

Ensemble, les études rapportées, le mécanisme antiviral de l'IVM contre le SRAS-CoV-2, le virus à ARN, le mécanisme proposé implique l'inhibition de l'importation nucléaire médiée par $IMP\alpha/\beta1$ des protéines virales. Les importines sont un type de caryophérines, des récepteurs de transport solubles impliqués dans le transit nucléo-cytoplasmique des différents substrats. $IMP\alpha/\beta1$ se lie à la protéine de cargaison du coronavirus dans le cytoplasme et la transfère à travers le complexe de pores nucléaires (NPC) dans le noyau où le complexe s'effondre et la cargaison virale peut réduire la réponse antivirale de la cellule hôte, conduisant à une infection accrue. La MIV se lie et déstabilise l'hétérodimère $IMP\alpha/\beta1$ empêchant ainsi l' $IMP\alpha/\beta1$ de se lier à la protéine virale et empêche son entrée dans le noyau. Il en résulte une inhibition réduite des réponses antivirales et donc une réponse antivirale normale et plus efficace. Sur la base de cette conjecture et des études *in vitro* rapportées, on peut supposer que l'IVM joue un rôle dans l'élimination du SRAS-CoV-2

L'IVM peut être classée comme un agent dirigé par l'hôte (HDA) car dans les cellules de mammifères, elle cible une protéine hôte importante pour le transport intracellulaire, quel que soit le composant viral. L'utilisation de l'IVM comme HAD peut réduire la charge virale en inhibant les processus cellulaires clés dans les cellules hôtes qui sont contrôlés par le virus pour améliorer l'infection et ainsi supprimer la réponse antivirale de l'hôte. L'utilisation de l'IVM comme HAD même à une faible concentration au stade précoce de l'infection peut permettre au système immunitaire de l'organisme de réagir avant que les infections ne prennent le contrôle.

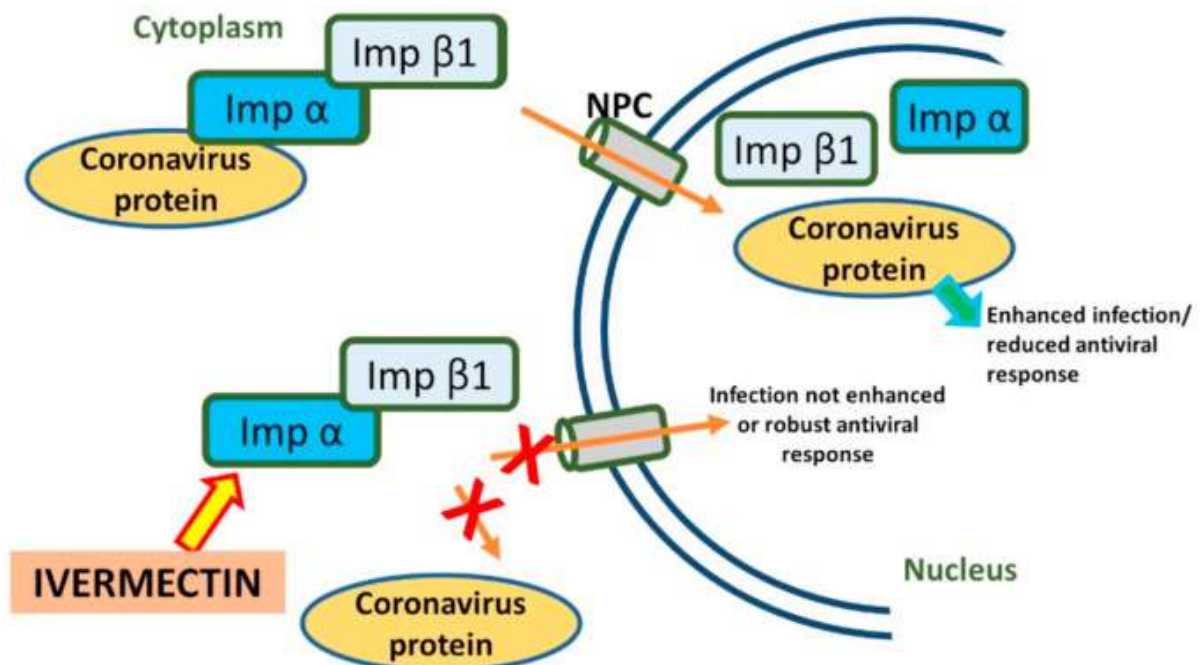


Figure 27: Mécanisme d'action antiviral de l'ivermectine contre le SRAS-CoV-2 [57]

Les cibles très bien rapportées pour l'IVM comprennent la sous-unité du récepteur de la glycine α -3 agissant comme un activateur de canal ionique dépendant de l'émetteur et la sous-unité du récepteur de l'acide γ -amino butyrique β -3 qui contrôle l'activité du canal ionique chlorure dépendant du GABA. Pour le potentiel inhibiteur du SRAS-CoV-2, diverses cibles potentielles sont à l'étude.

En plus des études *in vivo/in vitro*, des études *in silico* de la molécule ont été rapportées pour suivre les cibles du SRAS-CoV-2.

- Domaine de liaison du récepteur spike du SRAS-CoV-2 attaché à l'ACE2
- Protéase 3CL et domaine HR2
- Hélicase SARS-CoV-2
- S-protéine du SARS-CoV-2

La cible moléculaire hypothétique de l'ivermectine, c'est-à-dire l'importine- α , a une diversité fonctionnelle et agit comme une protéine multifonctionnelle comme l'assemblage du fuseau, la polymérisation de la lamine, la formation de l'enveloppe nucléaire, la dégradation des protéines, la fonction liée à l'ARNm, la fonction de surface cellulaire, l'expression génique et la rétention cytoplasmique. Les protéines adaptatrices se lient à la séquence de localisation nucléaire (NLS) des cargaisons importées tout en recrutant des importines β d'importation via un domaine de liaison à l'importine β N-terminal (IBB). L'utilisation d'adaptateurs élargit et amplifie considérablement le répertoire des cargaisons cellulaires que les importines β peuvent importer efficacement dans le noyau cellulaire et permet une régulation fine de l'importation nucléaire [57].

2.2 L'ivermectine comparée aux soins standards ou au placebo dans le traitement du COVID19 chez les patients hospitalisés :

En raison de preuves d'activité contre le SRAS-CoV-2 *in vitro* et dans des modèles animaux, l'ivermectine a suscité l'intérêt de la communauté scientifique mondiale et parmi les décideurs. Plusieurs pays ont inclus l'ivermectine dans leurs directives de traitement, entraînant une augmentation de la demande de médicaments par la population générale et même une prétendue distribution de formulations vétérinaires. Cependant, des essais cliniques sont nécessaires pour déterminer les effets de l'ivermectine sur la COVID-19 en milieu clinique.

- **Étude randomisée de phase 2 sur la chloroquine, l'hydroxychloroquine ou l'ivermectine chez des patients hospitalisés présentant des manifestations graves d'infection par le SRAS-CoV-2 :**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'HCQ, de la CQ ou de l'ivermectine dans les formes sévères de COVID-19, grâce à une étude de phase 2 randomisée en double aveugle dans un hôpital de référence à Roraima, au nord du Brésil, en plus d'identifier des prédicteurs de mortalité dans ce groupe de patients [58].

Tableau 8: Etude randomisée sur l'ivermectine chez les patients hospitalisés

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai clinique randomisé de phase 2, en double aveugle	Aucun placebo n'a été administré	Un échantillon final de 167 patients hospitalisés a été obtenu. La méthode d'échantillonnage était systématique. Interventions : + IVM 14 mg une fois par jour pendant 3 jours (n = 53) + CQ 450 mg deux fois par jour le jour 0, puis une fois par jour pendant 4 jours (n = 61) + HCQ 400 mg deux fois par jour le jour 0, puis une fois par jour pendant 4 jours (n = 54) L'âge de plus de 60 ans, l'obésité, le diabète, l'atteinte pulmonaire étendue et la faible saturation en oxygène à l'admission à l'hôpital étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité dans cette cohorte.	Aucune différence entre les bras IVM, CQ et HCQ dans : + Proportion nécessitant un supplément d'oxygène : 88 % vs 89 % vs 90 % + Admission aux soins intensifs : 28 % contre 22 % contre 21 % + Besoin de ventilation mécanique : 24% vs 21% vs. 21% + Mortalité : 23 % vs 21 % vs 22 % + Nombre moyen de jours d'oxygène supplémentaire : 8 jours pour chaque bras + Aucune différence dans la proportion de patients atteints d'EI entre les bras.

Principales limites de cette étude :

- Petite taille de l'échantillon
- Pas de contrôle placebo
- Aucun critère d'évaluation principal clairement défini

L'étude montre que l'ivermectine n'a pas réduit la proportion de patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère qui avaient besoin d'oxygène supplémentaire, d'admission aux soins intensifs ou la proportion de patients décédés.

- **L'utilisation de l'ivermectine est associée à une mortalité plus faible chez les patients hospitalisés atteints de maladie à coronavirus 2019 :**
[59]

En revanche, une étude de cohorte rétrospective a été réalisée sur des patients hospitalisés séquentiellement consécutifs dans quatre hôpitaux associés à Broward Health dans le sud de la Floride avec une infection confirmée en laboratoire par le SARS-CoV-2. Deux cent quatre-vingts patients, dont 173 traités par ivermectine et 107 sans ivermectine, ont été examinés. La plupart des patients des deux groupes ont également reçu de l'hydroxychloroquine, de l'azithromycine ou les deux. L'analyse univariée a montré une mortalité plus faible dans le groupe ivermectine (15,0% vs 25,2%; OU, 0,52; IC à 95 %, 0,29-0,96; $P = 0,03$). La mortalité était également plus faible chez les patients traités par ivermectine présentant une atteinte pulmonaire sévère (38,8 % vs 80,7 % ; OU, 0,15; IC à 95 %, 0,05-0,47; $P = 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée dans les taux d'extubation (36,1 % vs 15,4 %; OU, 3.11; IC à 95 %, 0,88-11,00; $P = 0,07$) ou la durée du séjour. Après ajustement multivarié pour tenir compte des facteurs de confusion et des risques de mortalité, la différence de mortalité est demeurée significative (RC, 0,27 ; IC à 95 %, 0,09-0,80 ; $P =$

0,03). Cent quatre-vingt-seize patients ont été inclus dans la cohorte appariée de propension. La mortalité était significativement plus faible dans le groupe ivermectine (13,3 % vs 24,5 % ; OU, 0,47; IC à 95 %, 0,22-0,99; $P < 0,05$), une réduction du risque absolu de 11,2 % (IC à 95 %, 0,38 %-22,1 %), avec un nombre nécessaire pour traiter de 8,9 (IC à 95 %, 4,5-263).

Cette étude a montré que le traitement par l'ivermectine a été associé à une mortalité plus faible pendant le traitement de la COVID-19, en particulier chez les patients présentant une atteinte pulmonaire sévère. Cependant, les essais contrôlés randomisés sont les plus pertinents pour confirmer ces résultats.

2.3 L'ivermectine comparée aux soins standards ou au placebo dans le traitement de la COVID19 légère à modérée :

- **Effet de l'ivermectine sur le temps nécessaire à la résolution des symptômes chez les adultes atteints de COVID-19 légère :**

L'hypothèse de cet essai randomisé (essai EPIC [Estudio Para Evaluar la Ivermectina en COVID-19]) était que l'ivermectine accélérerait le rétablissement chez les patients atteints de COVID-19 lorsqu'elle serait administrée pendant les premiers jours de l'infection [60].

Tableau 9: Etude randomisée sur l'ivermectine dans le traitement de la COVID-19 légère

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai clinique randomisé	Placebo	Taille de l'échantillon : n=476 IVM 300 µg/kg par jour pendant 5 jours (n = 200) Placebo (n = 198) <u>Critère d'évaluation principal :</u> Le temps nécessaire à la résolution des symptômes au	+ Le délai médian de résolution des symptômes était de 10 jours dans le groupe ivermectine contre 12 jours dans le groupe placebo. + Au jour 21, 82% dans le groupe ivermectine et 79%

		cours d'une période de suivi de 21 jours	dans le groupe placebo avaient des symptômes résolus. + L'événement indésirable sollicité le plus fréquent était le mal de tête, rapporté par 104 patients (52%) ayant reçu de l'ivermectine et 111 (56%) ayant reçu un placebo. + L'événement indésirable grave le plus fréquent était l'insuffisance multiviscérale, survenant chez 4 patients (2 dans chaque groupe).
--	--	--	---

Principales limites :

- Le critère d'évaluation principal est passé de la proportion de patients présentant une détérioration clinique au délai de résolution des symptômes au cours de l'essai en raison des faibles taux d'événements.
- L'étude a recruté des patients plus jeunes et en meilleure santé ; cette population ne développe généralement pas de COVID-19 grave.

L'étude montre qu'une cure de 5 jours d'ivermectine de 300 µg/kg par jour n'a pas amélioré le temps de résolution des symptômes chez les patients atteints de COVID-19 léger.

- **Ivermectine orale à dose unique dans la COVID-19 légère et modérée (RIVET-COV) : essai randomisé monocentrique contrôlé par placebo :**
[61]

Tableau 10: Analyse de l'étude RIVET-COV

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai pilote, en double aveugle contrôlé et randomisé	Placebo	<p>Etude à 3 bras portant sur une administration orale unique d'élixir d'ivermectine à deux doses (12 mg et 24 mg) chez des patients atteints de COVID-19 non sévère.</p> <p>+ Dose unique d'IVM 24 mg (n = 51)</p> <p>+ Dose unique d'IVM 12 mg (n = 49)</p> <p>+ Placebo (n = 52)</p> <p><u>Critères d'évaluation principaux</u></p> <p>⋮</p> <p>Réduction de la charge virale du SARS-CoV-2 au jour 5</p> <p>Résultat PCR négatif au jour 5</p>	<p>+ Proportion avec un résultat PCR négatif au jour 5 : 48 % dans le bras IVM 24 mg vs 35 % dans le bras IVM 12 mg vs 31 % dans le bras placebo (P = 0,30)</p> <p>+ Charge virale à l'inscription n'a pas eu d'impact sur la conversion en RT-PCR négative le jour 5.</p> <p>+ Aucune différence significative entre les bras dans le déclin de la charge virale au jour 5.</p> <p>+ Aucun événement indésirable grave ne s'est produit.</p>

Principale limite :

- Petite taille de l'échantillon

L'étude montre que la négativité de la RT-PCR au jour 5 était plus élevée dans les deux bras Ivermectine mais n'a pas atteint la signification statistique chez les patients atteints de la COVID-19 légère et modéré après une seule administration orale d'ivermectine par rapport au placebo.

2.4 L'ivermectine dans la prévention de l'hospitalisation des patients atteints par le SARS COV2 :

- **L'ivermectine pour prévenir les hospitalisations chez les patients atteints de COVID-19 en Argentine (IVERCOR-COVID19) :** [62]

L'objectif de cette étude est de déterminer si le traitement à l'ivermectine peut prévenir l'hospitalisation chez les personnes atteintes de la COVID-19 précoce.

Tableau 11: Analyse de l'étude IVERCOR-COVID19 chez les patients en Argentine

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Etude randomisée, en double aveugle et contrôlée	Placebo	Les patients ont été randomisés dans des bras d'ivermectine ($N = 250$) ou du placebo ($N = 251$) à une dose échelonnée, en fonction du poids du patient, pendant 2 jours. <u>Le critère de jugement principal</u> : l'hospitalisation pour n'importe quelle raison chez les patients atteints de COVID-19. Le temps médian à partir de l'apparition des symptômes était de 4 jours	+ Hospitalisations liées à la COVID-19 : 5,6 % dans le bras IVM contre 8,3 % dans le bras placebo (RC 0,65 ; IC à 95 %, 0,32-1,31 ; $P = 0,23$) + Besoin de ventilation mécanique : 2 % dans le bras IVM contre 1 % dans le bras placebo ($P = 0,7$) + Décès toutes causes confondues : 2 % dans le bras IVM contre 1 % dans le groupe placebo ($P = 0,7$) + Effets indésirables : 18 % dans le bras IVM contre 21 % dans le bras placebo ($P = 0,6$)

Principale limite :

- L'étude a recruté une population assez jeune avec peu de comorbidités qui prédisent la progression de la maladie

L'essai a montré que l'ivermectine n'a eu aucun effet significatif sur la prévention de l'hospitalisation des patients atteints de COVID-19. Les patients qui ont reçu de l'ivermectine ont eu besoin d'une assistance ventilatoire mécanique invasive plus tôt dans leur traitement. Aucune différence significative n'a été observée dans aucun des autres critères de jugement secondaires.

2.5 Evaluer l'efficacité de l'association de l'ivermectine à d'autres molécules dans la prise en charge du COVID19 :

- **Une étude comparative entre l'ivermectine plus doxycycline et hydroxychloroquine plus azithromycine chez les patients atteints de la covid 19 : [63]**

Cette étude a pour but d'étudier l'efficacité de la bithérapie ivermectine-doxycycline (DOX) et la comparer au traitement HCQ-Azithromycine selon le

« National directive pour la gestion du COVID 4.0 » chez les personnes atteintes de la COVID-19 légère à modérée.

Tableau 12: Analyse de l'étude comparative des thérapies combinées

Type d'essai	Versus Quoi	Interventions	Résultats
Essai randomisé	Pas de placebo	<p>La randomisation a été effectuée en utilisant une méthodologie impair-pair et appliquée aux numéros d'enregistrement, consécutivement dans un Rapport 1:1</p> <p>+ Dose unique de IVM 200 µg/kg plus DOX 100 mg deux fois par jour pendant 10 jours (n = 60)</p> <p>+ HCQ 400 mg le jour 1, puis HCQ 200 mg deux fois par jour pendant 9 jours plus AZM 500 mg une fois par jour pendant 5 jours (n = 56) (considéré comme groupe contrôle)</p> <p><u>Critères d'évaluation principaux :</u></p> <p>+ Délai jusqu'au résultat négatif de la PCR</p> <p>+ Délai de résolution des symptômes</p>	<p>+ Temps moyen jusqu'au résultat négatif de la PCR : 9 jours dans les deux bras</p> <p>+ Chez les patients qui présentaient des symptômes au départ, temps moyen jusqu'au résultat négatif de la PCR : 9 jours dans le bras IVM/DOX contre 10 jours dans le bras HCQ/AZM (P = 0,07)</p> <p>+ Temps moyen de récupération des symptômes : 6 jours dans le bras IVM/DOX contre 7 jours dans le bras HCQ/AZM (P = 0,07)</p> <p>+ Les patients ayant reçu une MIV/DOX avaient moins d'EI que ceux ayant reçu de l'HCQ/AZM (32 % contre 46 %).</p>

Principales limites :

- Petite taille de l'échantillon
- Étude ouverte
- Pas de groupe des soins locaux seul
- L'étude a recruté de jeunes patients qui n'étaient pas à risque élevé de progression de la maladie

Selon les résultats obtenus dans cette étude, on constate que la thérapie combinée IVM/DOX avait moins d'effets indésirables comparée à l'association HCQ/AZM, cependant Il n'y avait aucune différence dans le temps d'un résultat négatif de PCR du SRAS-CoV-2 ou d'une récupération des symptômes entre les patients des 2 groupes.



*Quatrième partie :
Recommandations
thérapeutiques et stratégie
vaccinale au Maroc*

QUATRIEME PARTIE : Recommandations thérapeutiques et stratégie vaccinale au Maroc

Il est normal que les virus changent avec le temps. Certains virus, comme la grippe, changent souvent tandis que d'autres virus changent à peine pendant de nombreuses années. La plupart des changements génétiques dans un virus n'ont pas beaucoup d'impact, mais certains conduisent à de nouvelles variantes qui peuvent agir différemment d'une manière qui est importante pour la santé publique.

Lorsque des changements génétiques conduisent à une variante qui peut se propager plus facilement, causer une maladie plus grave ou avoir un impact sur les traitements actuels ou l'efficacité du vaccin, on parle de variant préoccupant (VoC). Dans certains cas, les classifications VoC peuvent inclure des lignées et des sous-lignées qui partagent des changements génétiques.

La Colombie-Britannique s'aligne sur l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour déterminer quelles variantes sont classées comme COV. Actuellement, les VoC comprennent [64] :

- **Omicron (B.1.1.529)**, Il a été détecté pour la première fois en Afrique du Sud le 9 novembre 2021. Omicron comprend B.1.1.529 et plusieurs sous-lignées BA*. Cette variante présente un grand nombre de mutations dans la région de pointe du virus, ce qui peut affecter la façon dont il se propage et comment il répond aux traitements et aux vaccinations actuels. Les premières études suggèrent que les vaccins actuels continueront d'offrir une bonne protection contre les maladies graves. Cette variante est activement étudiée et surveillée par des chercheurs du monde entier.
- **Delta (B.1.617.2)** est une sous-lignée de B.1.617, qui a été détectée pour la première fois en Inde. Delta se propage plus facilement et peut conduire à

une maladie plus grave, en particulier pour les personnes non vaccinées. Delta inclut B.1.617.2 et de nombreuses sous-lignées AY.*.

- **Gamma (P.1)** la variante signalée pour la première fois au Japon, mais identifiée plus tard comme étant originaire du Brésil, qui pourrait être en mesure de réinfecter les personnes qui ont eu la COVID-19. Gamma comprend deux sous-lignées P.1.1 et P.1.2. Certains traitements actuels peuvent ne pas fonctionner aussi bien dans les cas de cette variante.
- **Beta (B.1.351)**, la variante signalée pour la première fois en Afrique du Sud, se propage plus facilement que les souches plus anciennes et comporte de nombreuses sous-lignées. Certains traitements et vaccins actuels peuvent ne pas fonctionner aussi bien sur les cas de cette variante et de ses sous-lignées, mais cette VoC ne s'est pas établie à l'échelle mondiale.
- **Alpha (B.1.1.7)**, la variante signalée pour la première fois au Royaume-Uni, se propage plus facilement et peut causer des maladies plus graves que les versions précédentes. Alpha inclut également les sous-lignées Q.*

La situation au Maroc :

Le Maroc a enregistré son premier cas de COVID-19, le 02 mars 2020. Les autorités marocaines ont décrété l'état d'urgence sanitaire le 20 mars alors que le pays ne comptait qu'une dizaine de cas. Depuis, la pandémie a suivi une évolution tendancielle, avec un taux de croissance quotidien moyen de l'ordre de 5,5%, une faible prévalence moins de 1% et un taux de létalité moyen de 4% pendant la première période de confinement. Jusqu'au 22 Mars 2022, 1.162.626 cas ont été enregistrés, dont 16,053 décès [65].

Recommandations thérapeutiques :

- Selon le protocole thérapeutique nationale du covid-19 qui comprend aussi la femme enceinte et allaitante, on trouve : (Annexe 1)

En traitement ambulatoire : Patient stable, pas de complications :

+ L'administration de l'association hydroxychloroquine/azithromycine selon le schéma suivant :

- Sulfate d'hydroxychloroquine à la dose de 200 mgx2/jour pendant 7 jours
- En association avec l'azithromycine à la dose de 500 mg à J1, puis 250 mg jour de J2 à J7

+ La vitamine C (1000mg*2) et vitamine D (100.000 UI) associées au zinc (45mg) sont administrées chez tous les patients ; La vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité, y compris la croissance, la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps. Le zinc est un micronutriment essentiel. En l'administrant à des concentrations systémiques et intracellulaires strictement réglementées, il possède une activité antivirale efficace.

+ Anticoagulants à dose préventive, si alitement.

En milieu hospitalier : SPO2 < 92% ; troubles de conscience, décompensation d'une maladie chronique ; détresse vitale :

+ Corticothérapie : Plusieurs essais randomisés indiquent que la corticothérapie systémique améliore les résultats cliniques et réduit la mortalité chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui ont besoin d'oxygène supplémentaire vraisemblablement en atténuant la réponse inflammatoire systémique induite par la COVID-19 qui peut entraîner des lésions pulmonaires et un dysfonctionnement des organes multi systémiques [66].

Selon le protocole, on utilise la dexaméthasone à 6mg/ jour ou la méthylprednisolone à 20mg*2/jour ou la prednisone 40mg/jour ou l'Hydrocortisone 150mg/jour.

+ Antibiothérapie : chez les patients hospitalisés et en cas de signe de surinfection ; utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique, en cas d'allergie il faut passer aux fluoroquinolones.

+ Administration d'anticoagulants à dose préventive ou curative, la dose curative dépendra de la présence ou non d'un syndrome inflammatoire marqué (fibrinogène > 8g/l), la présence ou non d'une hypercoagulabilité (D-dimères > 3µg/ml).

+ Administration du Tocilizumab : c'est un anticorps monoclonal, il cible à la fois les récepteurs IL-6 solubles et liés à la membrane, empêchant la liaison à l'IL-6 et réduisant la signalisation de l'IL-6. Il est utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes et des états hyper-inflammatoires, tels que le syndrome de libération de cytokines associé à CAR-T. Vu que l'inflammation pulmonaire COVID-19 à un stade avancé peut également représenter un état d'hyper-inflammation, les inhibiteurs de l'IL-6 ont été utilisés pour le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié à la COVID-19.

Le tocilizumab est recommandé chez les patients atteints de COVID-19 qui ont été admis à l'USI et qui ont besoin de HFNC, d'une ventilation mécanique non invasive ou d'une ventilation mécanique. Le tocilizumab doit être administré dans les 3 à 5 premiers jours suivant l'admission, idéalement dans les 24 heures suivant l'admission à l'unité des soins intensifs. Le tocilizumab doit être administré en association avec la dexaméthasone (ou un stéroïde équivalent à la dexaméthasone 6 mg IV/PO [67]).

- Chez les enfants de 1 mois à 18 ans, le protocole thérapeutique mené dépend de la forme clinique de la maladie allant d'une forme asymptomatique à une pneumonie sévère. (Annexe 2)

Stratégie vaccinale :

Les vaccins entraînent le système immunitaire en utilisant une forme inoffensive du virus, le SRAS-CoV-2, qui cause la COVID-19. Les vaccins stimulent une réponse immunitaire sans causer de maladie. Chaque type de vaccin contre la COVID-19 fonctionne différemment pour introduire des antigènes, qui sont des caractéristiques uniques du virus SARS-CoV-2, dans le corps. L'antigène déclenche une réponse immunitaire spécifique et cette réponse renforce la mémoire immunitaire, de sorte que votre corps peut combattre le SRAS-CoV-2 à l'avenir [68].

Les principaux types de vaccins actuellement disponibles comprennent : [68], [69], [70]

- **Vaccins inactivés :**

Les vaccins comprennent : Sinopharm, Sinovac

Nombre de doses requises : 2 doses, intramusculaire

Ce qu'il faut savoir : Le vaccin à virus entier utilise une forme affaiblie ou désactivée de l'agent pathogène qui cause la COVID-19 pour déclencher une immunité protectrice contre celui-ci.

Les deux vaccins mentionnés ci-dessus – Sinopharm et Sinovac – utilisent tous deux des agents pathogènes inactivés, ils ne peuvent donc pas infecter les cellules et se répliquer, mais peuvent déclencher une réponse immunitaire.

Avantages : sa technologie est bien établie, il convient aux personnes dont le système immunitaire est affaibli et relativement simple à fabriquer.

Défis : Des injections de rappel peuvent être nécessaires.

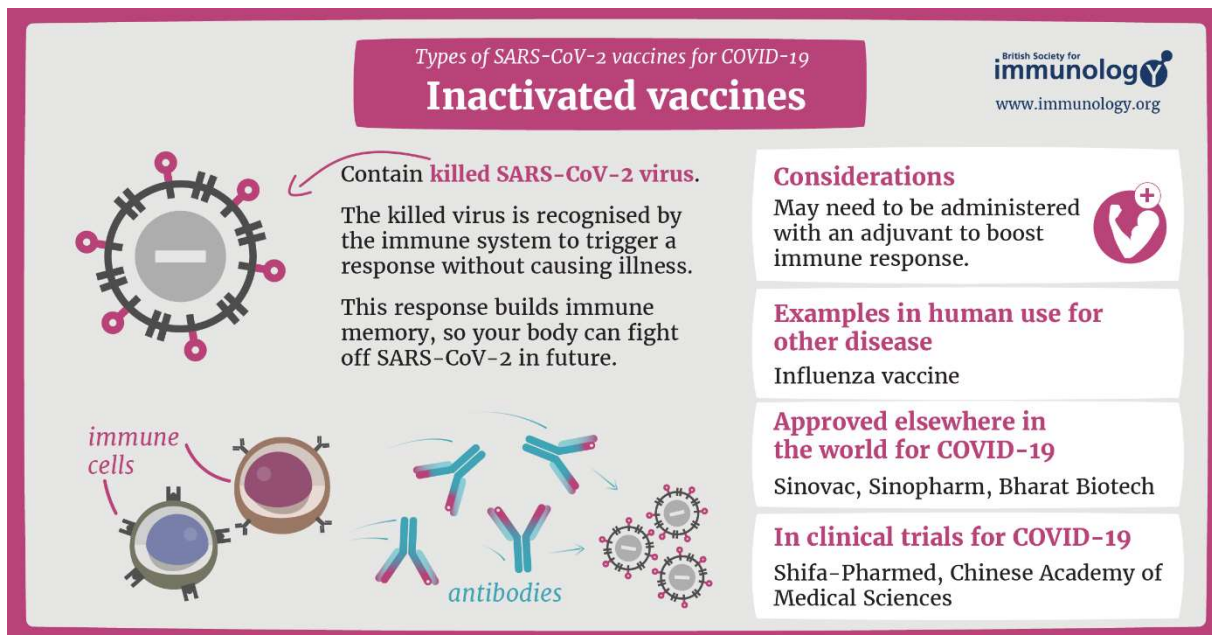


Figure 28: Fiche infographique du vaccin inactivé [70]

- **Vaccins génétiques contre la COVID-19 (ARNm) :**

Les vaccins comprennent : Pfizer-BioNTech, Moderna

Nombre de doses requises : 2 doses, intramusculaire

Ce qu'il faut savoir : Ce type de vaccin utilise de l'ARNm génétiquement modifié pour donner aux cellules des instructions sur la façon de fabriquer la protéine S trouvée à la surface du virus COVID-19. Après la vaccination, les cellules immunitaires commencent à fabriquer les morceaux de protéine S et à les afficher à la surface des cellules. Cela amène le corps à créer des anticorps. Si le sujet est infecté plus tard par le virus COVID-19, ces anticorps combattent le virus.

Après avoir donné des instructions, l'ARNm est immédiatement décomposé. Il ne pénètre jamais dans le noyau des cellules, où l'ADN est conservé.

Avantages : bonne sécurité (puisque'il n'y a pas de composants vivants, il n'y a aucun risque que le vaccin déclenche la maladie), la fiabilité et facilité de fabrication.

Défis : Les inconvénients comprennent les effets non intentionnels (comme une réaction immunitaire involontaire), l'assurance d'une administration efficace dans le corps (puisque l'ARN libre dans le corps est rapidement décomposé), les problèmes de stockage, ainsi que le fait que ce type de vaccin n'a jamais été homologué auparavant pour les humains.

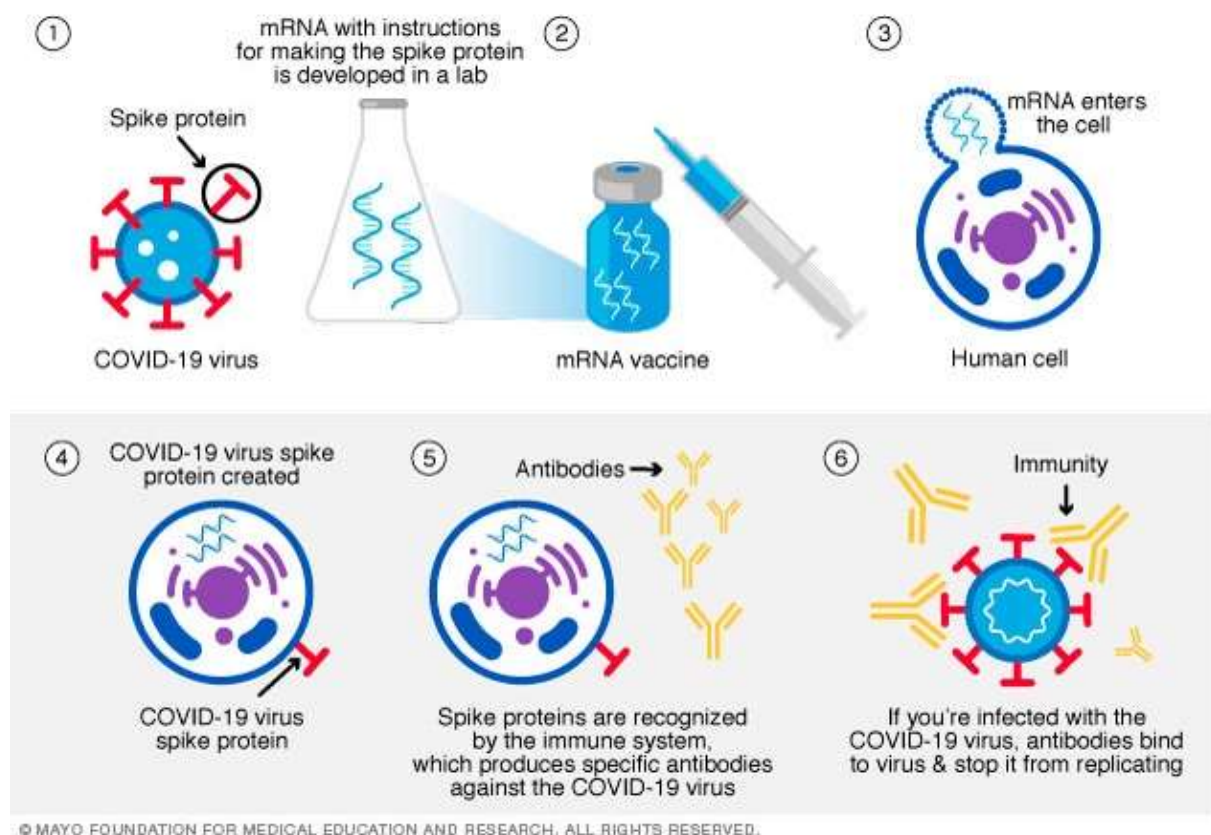


Figure 29: protocole de fabrication du vaccin génétique[68]

- **Vaccins à vecteurs viraux :**

Les vaccins comprennent : Oxford-AstraZeneca, Spoutnik V (Institut de recherche Gamaleya), Janssen/Johnson & Johnson

Nombre de doses requises : 2 doses, intramusculaire

Ce qu'il faut savoir : Dans ce type de vaccin, le matériel génétique du virus COVID-19 est placé dans une version modifiée d'un autre virus (vecteur viral). Lorsque le vecteur viral pénètre dans les cellules, il délivre du matériel génétique du virus COVID-19 qui donne aux cellules des instructions pour faire des copies de la protéine S. Une fois que les cellules affichent les protéines S sur leurs surfaces, le système immunitaire réagit en créant des anticorps et des globules blancs défensifs. Si la personne est infectée plus tard par le virus COVID-19, les anticorps combattent le virus.

Avantages : La vaccination à base de vecteurs viraux est une autre technologie bien établie qui peut déclencher une forte réponse immunitaire car elle implique également des cellules B et des cellules T.

Défis : Une exposition antérieure au vecteur pourrait réduire l'efficacité, et ces types de vaccins sont relativement complexes à fabriquer par rapport à d'autres.

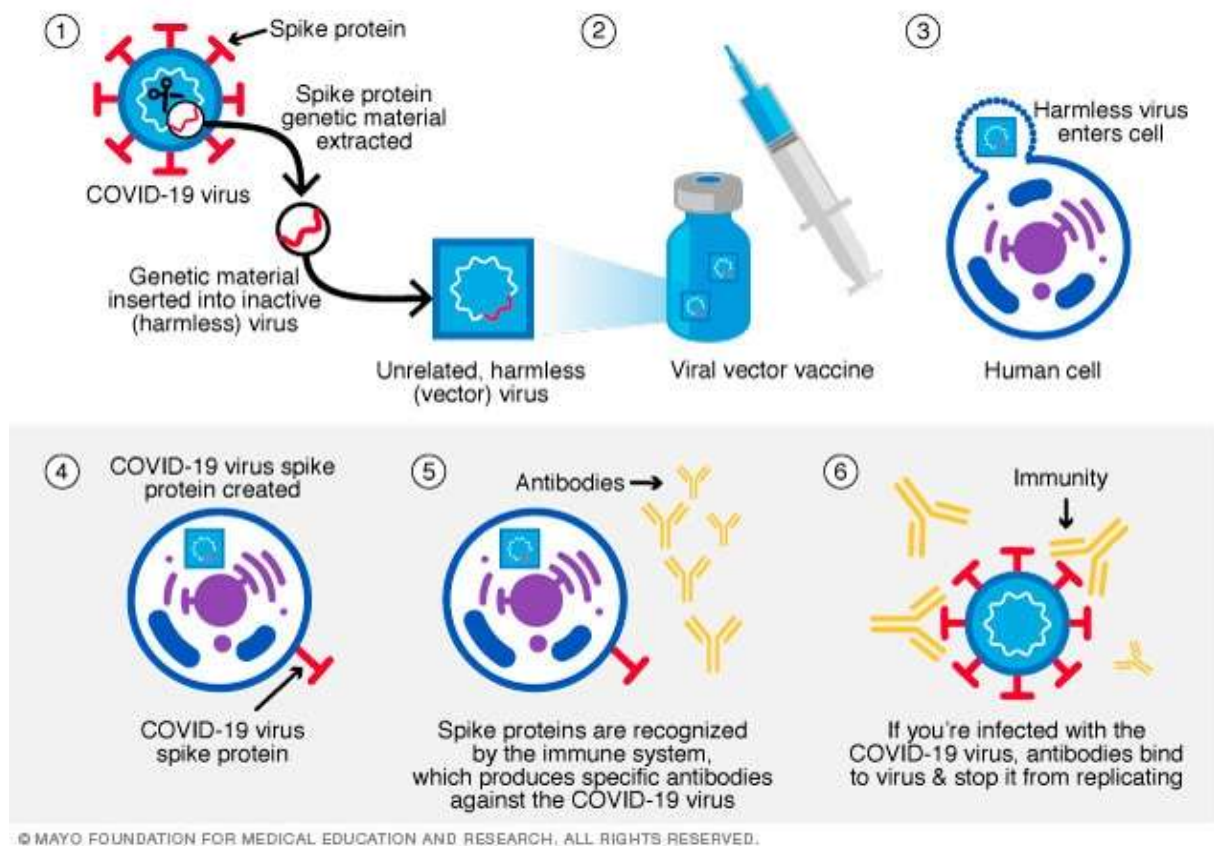


Figure 30: protocole de fabrication du vaccin à vecteurs [68]

- **Vaccin sous-unitaire protéique :**

Les vaccins comprennent : Novavax, Sanofi/GSK

Nombre de doses requises : 2 doses, intramusculaire

Ce qu'il faut savoir : Le vaccin de la sous-unité protéique contient des « morceaux » purifiés d'un agent pathogène plutôt que l'agent pathogène entier pour déclencher une réponse immunitaire. On pense qu'en limitant le système immunitaire à l'ensemble de l'agent pathogène, le risque d'effets secondaires est minimisé.

Avantages : La vaccination par sous-unité protéique est également une technologie bien établie qui est avantageuse pour ceux dont le système immunitaire est affaibli.

Défis : Ce type de vaccin est relativement complexe à fabriquer, et des adjuvants et des injections de rappel peuvent être nécessaires.

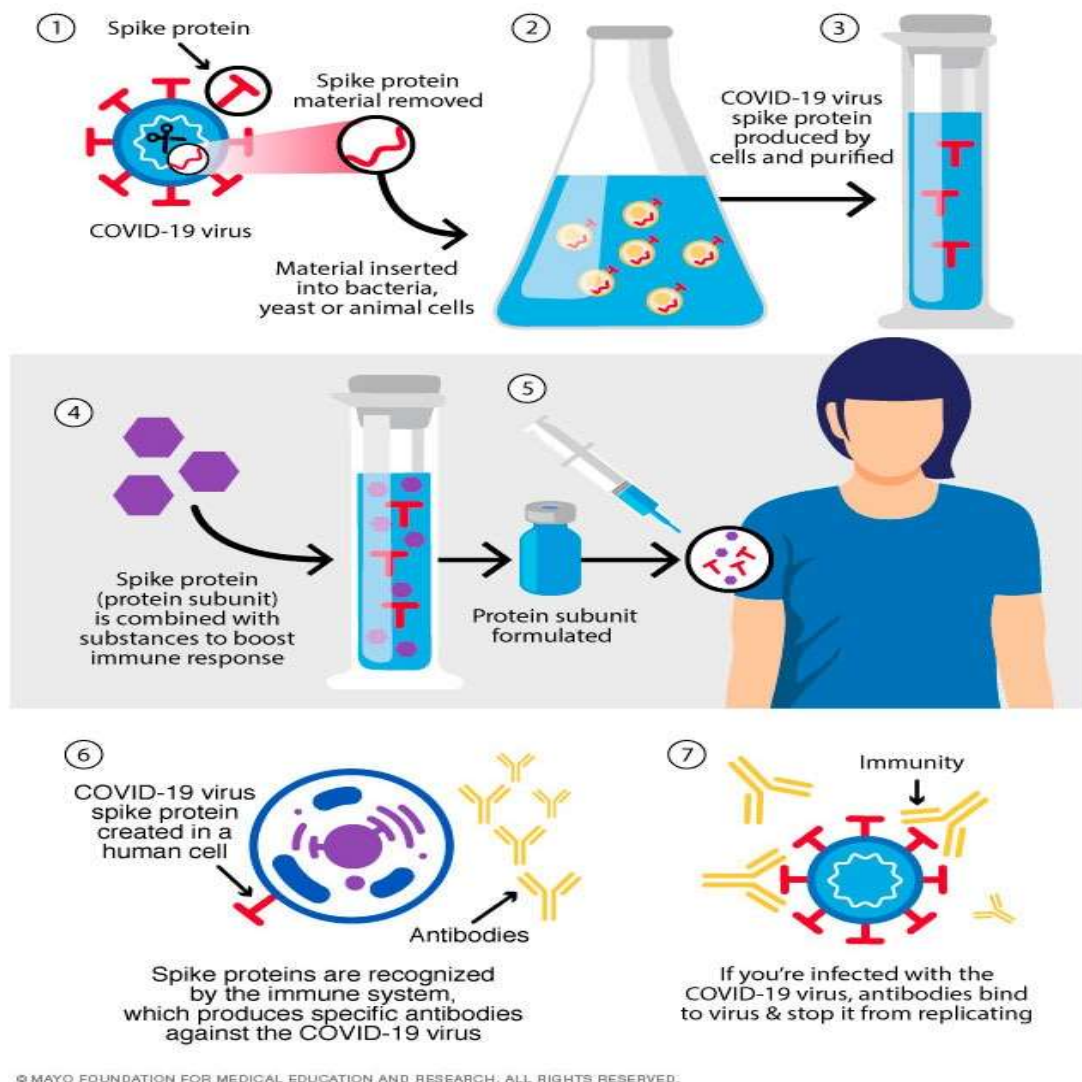


Figure 31: protocole de fabrication du vaccin à sous-unité protéique [68]

Au Maroc, parmi les mesures prises pour gérer cette pandémie était l'élaboration d'une stratégie nationale de vaccination pour toutes les régions ciblant une grande partie avec en priorité les professionnels de la santé, les enseignants, les personnes âgées et celles souffrant des maladies chroniques.

La campagne de vaccination a débuté le 6 novembre 2020, pour ce qui est des arrivages, le Maroc a reçu des livraisons de tous types de vaccins notamment Sinopharm, Pfizer, Astrazeneca et Janssen [71].

Le lundi 5 juillet 2021, le Maroc a annoncé un projet de fabrication locale du vaccin chinois Sinopharm contre la Covid-19, avec « *à court terme* » une capacité de production de 5 millions de doses par mois. Ce projet vise à promouvoir l’auto-suffisance du royaume et de mettre en place une plateforme de biotechnologie de premier plan à l’échelle africaine et dans le monde de l’industrie du “full & finish” qui consiste à remplir le flacon avec le vaccin et finir le processus d’emballage pour la distribution [72].

Le jeudi 27 janvier 2022, le Roi Mohammed VI a lancé dans la province de Benslimane la cérémonie marquant le démarrage de la construction d’un complexe pharmaceutique pour la production de vaccins, notamment contre le Covid-19. Il consiste à implanter une usine de production et d’administration de vaccins (anti-Covid et autres vaccins) avec trois lignes de production, dont la capacité de production cumulée atteindra 116 millions d’unités d’ici 2024. Le projet est le fruit d’un partenariat public-privé soutenu notamment par l’un des leaders mondiaux des biotechnologies et l’industrie « *Fill Finish* », la société suédoise Recipharm [73].

Pour ce qui est de la campagne nationale de vaccination, et jusqu’à 22/03/2022, **24778996** de personnes ont reçu la 1^{ère} dose, **23246454** de personnes ont reçu la 2^{ème} dose et **6062089** ont reçu la dose booster [65].



Conclusion :

La Covid-19 s'avère être une maladie complexe, car virale, puis inflammatoire. Le traitement, non spécifique, est dépendant de la gravité de l'atteinte. Parfois restreint à l'administration d'un antipyrétique, il peut aller jusqu'à une prise en charge très spécialisée en réanimation. Les traitements spécifiques ciblent le cycle viral, mais aussi les conséquences immuno-inflammatoires qui découlent de l'infection.

Comme vu précédemment, bien que l'hydroxychloroquine a été de très loin la molécule la plus testée et utilisée à travers le monde pour lutter contre la COVID-19 et son efficacité a été démontrée à travers des études observationnelles, cependant les essais cliniques randomisés et qui demeurent les plus fiables, n'ont pas démontré d'efficacité avérée ni de résultats statistiquement significatifs.

D'autre part, certaines études publiées sur l'ivermectine n'ont montré aucun bénéfice alors que d'autres ont signalé un délai plus court pour la résolution des manifestations attribuées à la COVID-19 et moins d'effets indésirables que chez les patients ayant reçu des médicaments de comparaison ou un placebo.

Cependant, la plupart de ces études comportaient des informations incomplètes et des limites méthodologiques importantes, ce qui rendait difficile l'exclusion des causes courantes de biais.

Actuellement, la Food and Drug Administration (FDA) a délivré des autorisations d'utilisation d'urgence (EUA) qui permettent d'utiliser 2 agents antiviraux oraux comme traitements contre la COVID-19 chez les patients non hospitalisés atteints de COVID-19 léger à modéré qui présentent un risque élevé de progression vers une maladie grave : le nirmatrelvir (Paxlovid) et le molnupiravir stimulé par le ritonavir. Cette déclaration contient les recommandations du groupe pour le traitement de ces patients non hospitaliers à l'aide des thérapies actuellement

disponibles. Les recommandations du groupe scientifique tiennent compte de l'efficacité de ces médicaments et de la forte prévalence de la variante préoccupante B.1.1.529 (Omicron). Lorsque les ressources sont limitées, le traitement doit être priorisé pour les patients qui courent le plus grand risque de passer à la COVID-19 sévère. Elle a aussi délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) pour les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 (mAbs) tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld). L'EUA permet d'utiliser cette combinaison à titre de prophylaxie pré-exposition (PrEP) chez certaines personnes (immunodéprimées, ne sont pas en mesure d'être complètement vaccinés en raison d'antécédents documentés de réactions graves à un vaccin ou à l'un de ses composants) qui, si elles sont infectées, courent un risque élevé de passer à la COVID-19 grave [74].

En guise de conclusion, la vaccination sera la clé de la protection des populations à long terme, un accès équitable à des vaccins sûrs et efficaces est essentiel pour mettre fin à cette pandémie. Il est donc extrêmement encourageant de voir autant de vaccins faire leurs preuves et entrer en développement. Sans oublier que nous devons tous continuer à porter des masques, nous laver les mains, assurer une bonne ventilation à l'intérieur, respecter la distanciation physique et à éviter les foules.



Annexe 1 :



PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE COVID-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)

Version 04 Août 2021

J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21
----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

EN AMBULATOIRE & EN MEDECINE DE VILLE : PATIENT STABLE NE NÉCESSITANT PAS D'OXYGENE ET EN DEHORS DE TOUTES COMPLICATIONS

HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2	ECG et bilan biologique non recommandés																			
AZITHROMYCINE 500 mg																				
AZITHROMYCINE 250 mg																				
VITAMINE C 1000 mg x 2	1 comprimé matin et 1 comprimé à midi																			
VITAMINE D 100.000 UI																				
ZINC 45 mg																				
ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	HBPM (i.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg/j en sous cutané) si Alitement, IMC > 30 kg/m ² , Cancer actif ou Antécédents de maladies thromboemboliques (MTEV)																			
SUIVI MEDICAL	Par le médecin traitant ou par suivi téléphonique via la cellule de veille COVID																			

EN MILIEU HOSPITALIER : SPO₂ < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE

OXYGÈNE (L/min) si SpO ₂ < 92%																				
CORTICOÏDES (Si besoin en O2 et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie)	Dexaméthasone 6 mg/jour ou Méthyprednisolone 20 mg x 2/jour ou Prednisone 40 mg/jour ou Hydrocortisone 150 mg/jour																			
ANTIBIOTIQUES	Antibiothérapie si signes de surinfection (persistance de la fièvre, crachats purulents, PNN et procalcitonine élevées) ou absence d'amélioration clinique Amoxicilline – Acide clavulanique. si allergie : Fluoroquinolone antipneumococcique (Lévofloxacine)																			
ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	Systématique en hospitalisation (HBPM ou HNF si CICr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie pendant 30 jours sauf contre-indication																			
ANTICOAGULANTS (Dose curative)	Si D-Dimères > 3000 ng/mL, Fibrinogène > 8 g/L, ECMO, CRP > 150 mg/L, Cancer actif ou Antécédents de MTEV																			
TOCILIZUMAB (Orage cytokinique)	Si besoin en O2 et IL-6 x 3 N avec procalcitonine normale					1 ^{ère} Dose 8 mg/kg					± 2 ^e Dose si échec après 12 h					Contre-indiquée si infection bactérienne ou cytolysé hépatique				

Le traitement des cas graves se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique

Annexe 2 :

Protocole de prise en charge des cas confirmés Covid-19 chez l'enfant de 1 mois à 18 ans

Classification clinique

Forme asymptomatique	Forme légère Infection respiratoire haute	Forme modérée Pneumonie modérée	Forme Sévère Pneumonie sévère
Absence de symptômes et de signes cliniques à l'examen physique	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre, toux, mal de gorge, congestion nasale • Céphalées, myalgies, asthénie, fatigue • Vomissements, diarrhée <li style="text-align: center;">ET • Absence de DHA • Absence de sepsis • Absence de DR 	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre, toux, tachypnée¹ • SpO₂ ≥ 92% à l'air ambiant ± Difficultés alimentaires ± Vomissements, douleurs abdominales ± DHA modérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachypnée importante² • SpO₂ < 92% à l'air ambiant • Signes de lutte respiratoires, épuisement ou pauses respiratoires ± Troubles neurologiques³ ± Troubles hémodynamiques⁴

Prise en charge selon la forme clinique

Isolement et surveillance à domicile : 10 j	Isolement à domicile : 10 j Traitement :	Hospitalisation	Hospitalisation en USI
	<ul style="list-style-type: none"> • Désobstruction rhino-pharyngée • Paracétamol si fièvre (15mg/kg/6h) • ATB⁵ si surinfection bactérienne • Surveillance et Réévaluation 	<ul style="list-style-type: none"> • LVAS, oxygène si besoin • Bilan initial : NFS, CRP, BHE, Rx thorax ± TDM thoracique⁶ • Traitement de la forme légère ± corticoïdes⁷ pendant 10j 	<ul style="list-style-type: none"> • LVAS, oxygène • Bilan complet : NFS, CRP, PCT, VS, BHE, Ferritine, LDH, CPK, Troponine, IL- 6, NT- Pro BNP, BNP, TP, TCA, Fibrinogène, D-dimères. Radio-TDM thoraciques ECG, Echocardiographie • Traitement au cas par cas et selon la comorbidité.

<p>1- Tachypnée</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 - 2 mois ≥ 60 cycles /min, - 2 mois - 1 an ≥ 50 cycles /min, - 5 ans ≥ 40 cycles /min, - > 5 ans ≥ 30 cycles /min. <p>2- Tachypnée importante</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 1 an ≥ 70 cycles /min, - 1 an ≥ 50 cycles /min. <p>3-Troubles neurologiques : Troubles de la conscience, léthargie, convulsion</p> <p>4-Troubles hémodynamiques : Tachycardie, temps de recoloration allongé, marbrures, TA systolique basse, DHA sévère</p> <p>5- Antibiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline : 80- 100 mg/kg/j en 3 prises - Amoxicilline - Acide Clavulanique : 80 - 100mg/kg/j en 3 prises 	<p>6- TDM thoracique, non systématique, indiquée si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Besoin élevé en oxygène - Aggravation clinique ou radiologique de la forme modérée - Syndrome inflammatoire systémique : CRP en augmentation, Ferritine > 500 mg/L, Lymphopénie < 1000/mm³, Thrombopénie < 150. 000/mm³ <p>7- La corticothérapie est indiquée si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépendance en oxygène (besoin de plus de 5L d'O₂ pour une SpO₂ = 95%) et, - Pneumopathie à la TDM thoracique (si indiquée). <p>Médicaments et posologies :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexaméthasone : 0,15 mg/kg/j per os, IV ou sonde nasogastrique (max = 6 mg/j) ▪ Prednisolone : 1mg/kg/j Per os (max = 40 mg) ▪ Méthyprednisolone : 0,8 mg/kg/j en IV (max = 32 mg) ▪ Hydrocortisone (≥ 1 mois) : 1,3 mg/kg/8h (max/j = 150 mg) <p>Une prise par jour sauf l'hydrocortisone (3 Prises/j).</p> <p>LVAS : libération des voies aériennes supérieures BHE : ionogramme, glycémie, urée, créatinine, ASAT, ALAT</p>
<p>Abréviations</p> <p>DHA : déshydratation DR : détresse respiratoire</p>	
<p>Mise à jour du 17 septembre 2021</p>	



RESUME

Titre : Traitements antiparasitaires dans la COVID-19 : Cas de l'hydroxychloroquine et l'ivermectine

Auteur : IMGHI Hajar

Directeur de thèse : Pr. LMIMOUNI Badre Eddine

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Traitement, Hydroxychloroquine, Ivermectine, Vaccination, Maroc

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV-2 a été identifié début Janvier 2020 dans la ville de Wuhan, en Chine. L'OMS a nommé la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et l'a ensuite déclarée pandémie en raison de l'infectiosité généralisée. L'infection par le SRAS-CoV-2 présente principalement des symptômes pseudo-grippaux, dans certains cas un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et par la suite un taux de mortalité élevé. Dès lors, plusieurs traitements ont été testés et de nombreux vaccins ont été développés.

Le but de ce travail était de présenter la maladie du COVID-19, de faire une analyse des différentes études réalisées sur l'hydroxychloroquine et l'ivermectine, deux molécules antiparasitaires largement utilisées dans différentes pathologies.

D'une part, les essais randomisés n'ont pas démontré d'efficacité avérée ni de résultats statistiquement significatifs concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine. Tandis que certaines études observationnelles ont montré que la thérapie combinée de médicaments associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine est d'un grand intérêt dans la COVID-19.

D'autre part, des études de cohorte ont montré que l'ivermectine a été associé à une mortalité plus faible pendant le traitement de la COVID-19, en particulier chez les patients présentant une atteinte pulmonaire sévère. En revanche, les essais randomisés n'ont montré aucun bénéfice dans l'utilisation de l'ivermectine.

Au final, nous avons mis l'accent dans notre travail sur les stratégies mises en place au niveau nationale à noter : le protocole de prise en charge des cas confirmés et la vaccination qui demeure le moyen le plus efficace pour la précaution afin d'arrêter la propagation de ce virus et de retrouver une vie normale.

ABSTRACT

Title : Antiparasitic treatments for COVID-19 : Cases of hydroxychloroquine and ivermectin

Written by : IMGHI Hajar

Director of the thesis: Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Keywords : COVID-19, SARS-CoV-2, Treatment, Hydroxychloroquine, Ivermectin, Vaccination, Morocco

The severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2 was identified in early January 2020 in the city of Wuhan, China. The WHO named coronavirus disease 2019 (COVID-19) and later declared it a pandemic due to widespread infectivity. SARS-CoV-2 infection mainly presents with flu-like symptoms, in some cases acute respiratory distress syndrome (ARDS) and subsequently a high mortality rate. Since then, several treatments have been tested and many vaccines have been developed.

The purpose of this work was to present the COVID-19 disease, to analyze the various studies carried out on hydroxychloroquine and ivermectin, two antiparasitic molecules widely used in different pathologies.

On the one hand, randomized trials have not demonstrated proven efficacy or statistically significant results regarding the use of hydroxychloroquine. While some observational studies have shown that combination drug therapy associating hydroxychloroquine and azithromycin is of great interest in COVID-19.

On the other hand, cohort studies have shown that ivermectin has been associated with lower mortality during the treatment of COVID-19, especially in patients with severe lung disease. In contrast, randomized trials have shown no benefit in the use of ivermectin.

In the end, we have focused in our work on the strategies put in place at the national level to note : the protocol for the management of confirmed cases and vaccination which remains the most effective means for precaution in order to stop the spread of this virus and to return to a normal life.

ملخص

العنوان: العلاجات المضادة للطفيليات في كوفيد: 19 حالة هيدروكسي كلوروكين وإيفرمكتين

المؤلف: هجر إمغي

المشرف: الأستاذ بدر الدين لميموني

الكلمات الرئيسية: كوفيد-19، سارس-كوف-2، علاج، هيدروكسي كلوروكين، إيفرمكتين، تطعيم، المغرب تم التعرف على فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الخيمة في أوائل يناير 2020 في مدينة ووهان ، بالصين أطلقت منظمة الصحة العالمية اسم مرض فيروس كورونا 2019 و صنفته لاحقا كجائحة بسبب الإنتشار السريع للعدوى . تظهر العدوى في المرحلة الأولى على شكل أعراض الأنفلونزا ، وفي بعض الحالات تتطور إلى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة مما يؤدي إلى ارتفاع معدل الوفيات . منذ ذلك الحين ، تم اختبار العديد من العلاجات وتم تطوير العديد من اللقاحات . كان الغرض من هذا العمل هو تقديم مرض كوفيد 19 ، لتحليل الدراسات المختلفة التي أجريت على هيدروكسي كلوروكين وإيفرمكتين ، وهما جزيئان مضادان للطفيليات يستخدمان على نطاق واسع في أمراض مختلفة . من ناحية، لم تظهر التجارب العشوائية فعالية مثبتة أو نتائج ذات دلالة في ما يتعلق باستخدام هيدروكسي كلوروكين بينما أظهرت بعض الدراسات القائمة على الملاحظة أن العلاج الكيميائي المتعدد الذي يجمع بين هيدروكسي كلوروكين وأزيثروميسين له أهمية كبيرة في كوفيد19

من ناحية أخرى، أظهرت الدراسات الجماعية أن الإيفرمكتين مرتبط بانخفاض معدل الوفيات أثناء علاج كوفيد 19 خاصة لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الرئة الشديدة . في المقابل، أظهرت التجارب العشوائية عدم وجود فائدة من استخدام الإيفرمكتين .

في النهاية ركزنا في عملنا على الاستراتيجيات الموضوعة على المستوى الوطني للملاحظة :بروتوكول إدارة الحالات المؤكدة والتحصين الذي يظل أكثر وسائل الاحتراز فعالية لوقف انتشار هذا المرض واستئناف الحياة الطبيعية .



Références :

- [1] Hoque MN, Chaudhury A, Akanda MAM, Hossain MA, Islam MT. Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease. *PeerJ* 2020;8:e9689. <https://doi.org/10.7717/peerj.9689>.
- [2] Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* 2020;96:753–8. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>.
- [3] Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* 2020;13:667–73. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
- [4] Sapkota A. Structure and Genome of SARS-CoV-2 (COVID-19) with diagram. *Microbe Notes* 2021. <https://microbenotes.com/structure-and-genome-of-sars-cov-2/> (accessed September 15, 2021).
- [5] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne* 2020;41:375–89. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.
- [6] Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm* 2020;59:18–23. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.08.005>.
- [7] WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf n.d.
- [8] 2020_04_23_Maladie_Expert.pdf n.d.
- [9] Pampel J. Cycle de vie du SRAS-CoV-2 : étapes et cibles d'inhibition n.d. <https://www.antibodies-online.com/resources/18/5410/sars-cov-2-life-cycle-stages-and-inhibition-targets/> (accessed September 23, 2021).
- [10] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91–8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
- [11] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017–32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.

- [12] Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA* 2020;324:1279–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16656>.
- [13] Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;10.1111/joim.13091. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>.
- [14] Rosen HR, O’Connell C, Nadim MK, DeClerck B, Sheibani S, DePasquale E, et al. Extrapulmonary Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Infection. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.26595. <https://doi.org/10.1002/jmv.26595>.
- [15] Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (Québec) I national d’excellence en santé et en services sociaux (Québec), Direction des services de santé. COVID-19. 2020.
- [16] Betsch D, Freund PR. Neuro-Ophthalmologic Manifestations of Novel Coronavirus. *Adv Ophthalmol Optom* 2021;6:275. <https://doi.org/10.1016/j.yaoo.2021.04.017>.
- [17] Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38:1715–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.011>.
- [18] Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* 2020;31:15–20. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(20\)30178-1](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(20)30178-1).
- [19] Émile C. Risque thrombotique de la Covid-19. *Option/Bio* 2021;32:20–1. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(21\)00048-9](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(21)00048-9).
- [20] Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Pública* 2020;44:e72. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>.
- [21] Clark R, Waters B, Stanfill AG. Elevated liver function tests in COVID-19. *Nurse Pract* 2021;46:21–6. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000722316.63824.f9>.
- [22] Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 2020;11:574541. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.574541>.
- [23] Michalakis K, Ilias I. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. *World J Diabetes* 2021;12:642–50. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.642>.

- [24] Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual Pharm* 2020;59:18. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.08.005>.
- [25] Thabet L, Mhalla S, Naija H, Jaoua MA, Hannachi N, Fki-Berrajah L, et al. SARS-CoV-2 infection virological diagnosis. *Tunis Med* 2020;98:304–8.
- [26] Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med* 2020;7:225. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00225>.
- [27] Kyosei Y, Yamura S, Namba M, Yoshimura T, Watabe S, Ito E. Antigen tests for COVID-19. *Biophys Physicobiology* 2021;18:28–39. <https://doi.org/10.2142/biophysico.bppb-v18.004>.
- [28] Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv* 2020;3:249–58. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2020.04.011>.
- [29] Hydroxychloroquine n.d. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01611> (accessed November 20, 2021).
- [30] PubChem. (R)-Hydroxychloroquine n.d. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/178395> (accessed November 11, 2021).
- [31] HYDROXYCHLOROQUINE Synthesis, SAR, MCQ, Structure, Chemical Properties and Therapeutic Uses in COVID 19 and Malaria. Gpatindia Pharm Jobs Admiss Scholarsh Conf Exam Alerts 2020. <https://gpatindia.com/hydroxychloroquine-synthesis-sar-mcqstructurechemical-properties-and-therapeutic-uses/> (accessed November 11, 2021).
- [32] Zou L, Dai L, Zhang X, Zhang Z, Zhang Z. Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19. *Arch Pharm Res* 2020:1–8. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01258-7>.
- [33] 009768s037s045s0471bl.pdf n.d.
- [34] Hydroxychloroquine (Plaquenil): Avantages, effets secondaires et dosage | Fondation Lupus d'Amérique n.d. <https://www.lupus.org/resources/drug-spotlight-on-hydroxychloroquine> (accessed November 23, 2021).

- [35] Hydroxychloroquine Side Effects: Common, Severe, Long Term. DrugsCom n.d. <https://www.drugs.com/sfx/hydroxychloroquine-side-effects.html> (accessed November 26, 2021).
- [36] Satarker S, Ahuja T, Banerjee M, E VB, Dogra S, Agarwal T, et al. Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2. *Curr Pharmacol Rep* 2020;1–9. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00231-8>.
- [37] Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384:497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
- [38] Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA* 2020;324:1–12. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22240>.
- [39] Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020:11.
- [40] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Ann Intern Med* 2020:M20-4207. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>.
- [41] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020:ciaa1009. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>.
- [42] Azithromycine + Chloroquine : les dangers du protocole de Raoult. -Crisesfr 2020. <https://www.les-crises.fr/azithromycine-chloroquine-les-dangers-du-protocole-de-raoult/> (accessed December 18, 2021).
- [43] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- [44] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up:

- A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101663. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>.
- [45] Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2041–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>.
- [46] Bakadia BM, He F, Souho T, Lamboni L, Ullah MW, Boni BO, et al. Prevention and treatment of COVID-19: Focus on interferons, chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, and vaccine. *Biomed Pharmacother* 2021;133:111008. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111008>.
- [47] Eftekhar SP, Kazemi S, Barary M, Javanian M, Ebrahimpour S, Ziaei N. Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. *Cardiovasc Ther* 2021;2021:6683098. <https://doi.org/10.1155/2021/6683098>.
- [48] Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): hydroxychloroquine n.d. [https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-hydroxychloroquine](https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-hydroxychloroquine) (accessed December 21, 2021).
- [49] PubChem. Ivermectin n.d. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6321424> (accessed December 22, 2021).
- [50] Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020:1–4. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>.
- [51] González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans—A Mini-review. *AAPS J* 2008;10:42–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>.
- [52] CRUMP A, ŌMURA S. Ivermectin, ‘Wonder drug’ from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011;87:13–28. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.13>.
- [53] Mathachan SR, Sardana K, Khurana A. Current Use of Ivermectin in Dermatology, Tropical Medicine, and COVID-19: An Update on

Pharmacology, Uses, Proven and Varied Proposed Mechanistic Action. *Indian Dermatol Online J* 2021;12:500. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_298_21.

- [54] SOOLANTRA : premier médicament topique à base d'ivermectine dans le traitement de la rosacée. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/actualites/16199-soolantra-premier-medicament-topique-a-base-d-ivermectine-dans-le-traitement-de-la-rosacee.html> (accessed December 22, 2021).
- [55] Ivermectin Injection for Animal Use. DrugsCom n.d. <https://www.drugs.com/vet/ivermectin-injection.html> (accessed December 22, 2021).
- [56] Ivermectin Side Effects: Common, Severe, Long Term. DrugsCom n.d. <https://www.drugs.com/sfx/ivermectin-side-effects.html> (accessed December 23, 2021).
- [57] Patil VM, Verma S, Masand N. Prospective mode of action of Ivermectin: SARS-CoV-2. *Eur J Med Chem Rep* 2022;4:100018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100018>.
- [58] Galan LEB, dos Santos NM, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health* n.d.;115:235–42. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1890887>.
- [59] Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest* 2021;159:85–92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>.
- [60] López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA* 2021;325:1426–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>.
- [61] Mohan A, Tiwari P, Suri TM, Mittal S, Patel A, Jain A, et al. Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): A single-centre randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Chemother* 2021;27:1743–9. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.08.021>.
- [62] Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19

- (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis* 2021;21:635. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06348-5>.
- [63] chowdhury abu taiub mohammed mohiuddin. A Comparative Study on Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin Therapy on COVID-19 Patients. *Eurasian J Med Oncol* 2021. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2021.16263>.
- [64] COVID-19 Variants n.d. <http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/covid-19/about-covid-19/variants> (accessed January 3, 2022).
- [65] Coronavirus - suivez l'évolution de l'épidémie au Maroc. *www.le360.ma* n.d. <https://fr.le360.ma/covidmaroc/> (accessed March 22, 2022).
- [66] Corticosteroids. COVID-19 Treat Guidel n.d. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/> (accessed January 3, 2022).
- [67] Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:1503–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>.
- [68] How do different types of COVID-19 vaccines work? *Mayo Clin* n.d. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465> (accessed January 4, 2022).
- [69] The four types of COVID-19 vaccine – a snapshot. *Healthc IT News* 2021. <https://www.healthcareitnews.com/news/emea/four-types-covid-19-vaccine-snapshot> (accessed January 4, 2022).
- [70] Types de vaccins contre la COVID-19 | Société britannique d'immunologie n.d. <https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19> (accessed January 4, 2022).
- [71] Covid-19 au Maroc : une campagne de vaccination massive et contrôlée. *RFI* 2021. <https://www.rfi.fr/fr/afrique/20210419-covid-19-au-maroc-une-campagne-de-vaccination-massive-et-contr%C3%B4l%C3%A9e> (accessed January 4, 2022).
- [72] aroua. Le Maroc se lance dans la fabrication de vaccins anti-Covid-19. *Directinfo* n.d. <https://directinfo.webmanagercenter.com/2021/07/06/le->

maroc-se-lance-dans-la-fabrication-de-vaccins-anti-covid-19/ (accessed January 4, 2022).

[73] L'usine de fabrication de vaccins à Benslimane: Plateforme biotechnologique de premier plan en Afrique. Maroc Dipl 2022. <https://maroc-diplomatique.net/lusine-de-fabrication-de-vaccins-a-benslimane/> (accessed March 22, 2022).

[74] What's New. COVID-19 Treat Guidel n.d. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/> (accessed January 5, 2022).



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقرت من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم : 48

سنة: 2022

العلاجات المضادة للطفيليات في كوفيد: 19 حالة هيدروكسي كلوروكين وإيفرمكتين

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيدة هجر إمغي

المزدادة في 20 يناير 1998 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: كوفيد-19، سارس-كوف-2، علاج، هيدروكسي كلوروكين، إيفرمكتين، تطعيم، المغرب تم التعرف

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد لعلو أمين الإدريسي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد بدر الدين لميموني

أستاذ في علم الطفيليات

عضو

السيدة حكيم القباچ

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة حفيفة الناوي

أستاذة مبرزة في علم الطفيليات

عضو

السيد امعيوط محمد

أستاذ في قانون الصيدلة