

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO**



U.S.T.T-B

Année universitaire 2023-2024

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

FACULTÉ DE PHARMACIE

(FAPH)



N°069 /2024

TITRE

**EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS ANTI-
COVID-19 : AZITHROMYCINE EN ASSOCIATION
AVEC LA CHLOROQUINE CAS DE L'HOPITAL DU
MALI**

THESE

**Présentée et soutenue publiquement le 08 / 07 /2024 devant le jury de
la Faculté de Pharmacie**

Par : Mme LEMITE SIDIBE

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie (DIPLOME D'ETAT)

JURY

PRESIDENT : M. Sékou Fantamady TRAORE, Professeur

MEMBRE : M. Sylvestre TRAORE, M. Bakary M CISSE, Maitre-assistant

CO-DIRECTEUR : M. Hamma MAIGA, Maitre-assistant

DIRECTEUR : M. Sékou BAH, Professeur

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A
LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023**

➤ **ADMINISTRATION**

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, Maître de conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

➤ **PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Yaya	COULIBALY	Législation
6	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
7	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
8	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
9	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
10	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
11	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
12	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
13	Alou A.	KEÏTA	Galénique
14	Ousmane	KOÏTA	Biologie-Moléculaire
15	Mamadou	KONE	Physiologie
16	Bréhima	KOUMARE	Bactériologie
17	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
18	Saïbou	MAÏCA	Législation
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamadv	TRAORE	Zoologie

➤ **PROFESSFURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique
6	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
10	Ousmane	TOURE	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
6	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
8	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne

9	Seydina A. S.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
10	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
11	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
12	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
13	Fanta	SANGHO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
14	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOÏTA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	Birama Apho	LY	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Cheick Amadou	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
2	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
3	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
4	Bakary	FOFANA	Attaché de Recherche	Recherche clinique
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
6	Falaye	KEITA	Attaché de Recherche	Santé Publique/Santé Environn.
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
10	Aliou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appliquées
11	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

➤ **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	H Aidara	Maitre de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maitre-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maitre-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maitre-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
7	Aminata Tiéba	TRAORE	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
6	Aichata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORÉ	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoit Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Bromatologie Chef de DER

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maitre-Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maitre-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalave Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
6	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
7	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
8	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

➤ **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Maitre de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maitre de Conférences	Anatomie analytique
3	Boubacar	YALCOUYE	Maitre de Conférences	Chimie organique

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maitre-Assistant	Botanique-Biol. Végét Chef de DER
2	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maitre-Assistant	Biologie végétale
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Génétique
3	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

➤ **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie

3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Mahamadou	KONE	Droit et éthique
7	Modibo	SANGARE	Anglais
8	Satigui	SIDIBÉ	Pharmacie vétérinaire
9	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
10	Fana	TANGARA	Mathématiques
11	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
12	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
13	Boubacar	ZOUBEÏROU	Physique

Bamako, le 26 avril 2024


P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal

Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

DEDICACE ET REMERCIEMENT

DEDICACE ET REMERCIEMENT :

Avant tout, Nous remercions DIEU le tout puissant pour m'avoir donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce travail.

Au terme du travail présenté dans ce mémoire de fin d'études, je tiens à exprimer ma gratitude et ma profonde reconnaissance à notre encadrant de thèse Dr Hamma B MAIGA qui a bien voulu me soutenir, m'orienter, me guider au cours de préparation de cette thèse. Je vous remercie pour votre rigueur, pour votre amour du travail bien fait et pour votre patience.

Mes sincères remerciements vont aux membres de jury d'avoir accepté de juger ce travail.

Mes remerciements vont également à mes très chers parents,

A mon cher père Mamourou SIDIBE, qui est mon exemple dans la vie celui qui m'a doté d'une éducation digne qui m'a toujours appris et inculqué le vrai sens du travail et des responsabilités vous avez travaillé toute votre vie pour pouvoir nous assurer le meilleur avenir que nous puissions avoir, vous êtes ma force papa. C'était vous derrière toute ma réussite à l'école j'espère vous rendre fiers en transmettant à mes enfants tout ce que vous m'avez appris dans la vie. Vous êtes un homme très patient chose que j'adore chez vous. Que dieu vous garde pour nous.

A ma chère maman Assitan SANGARE celle qui m'a donné la vie, m'a élevé, qui a tout sacrifié pour moi, celle qui a toujours été présente pour moi, qui m'a appris à écrire, qui m'a toujours soutenu et qui m'a toujours poussé vers la réussite, ma raison de vivre aucun mot ne pourrait exprimer tous les sentiments que je porte pour vous maman. Je me souviens quand j'ai échoué au numéris elle m'a rassuré en me disant qu'elle n'a pas vu quelqu'un passé au numéris à la première tentative chose qui me fait rire à chaque fois que j'y pense car je savais très bien que les gens font le numéris une fois et réussissent. Merci maman pour tes mots de réconfort. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour, à votre patience et vos innombrables sacrifices. Que ce modeste travail, soit pour vous une petite compensation et reconnaissance envers ce que vous avez fait d'incroyable pour moi.

Merci mon frère Adama et mes petites sœurs chéries Fatoumata et Mariam.

Je remercie ma tata chérie Mme DISSA Fatoumata SANGARE et mes frères et sœurs DISSA, merci pour votre soutien financier, morale ou matériel. Sans vous la vie de point G n'aurait pas été facile.

Mes remerciements à Dr TELLY Nouhoum, et sa femme Dr TELLY Mama Dialla Sidibé et son ami Dr Sangho merci pour votre soutien inconditionnel qu'Allah vous récompense en bien. Je remercie également mes frères Dr Tiekoro SIDIBE celui qui m'a fourni mes premiers documents et a été mon guide tout au long du cycle, et Moriba SIDIBE merci pour ton aide et

tes petits mots de réconforts lors de mon échec au numerus tu m'as appris que le premier de la classe n'est pas toujours le premier de la vie et que l'échec est une chance pour bien corriger les erreurs et comprendre ce qu'on a raté la première fois.

Merci à mes tata Mama Namissa et Mamou COULIBALY, merci pour vos douas et bénédictions.

J'exprime également ma reconnaissance à ma belle-famille pour son soutien et son accueil chaleureux.

A mon beau père Feu Konimba DEMBELE je ne t'ai pas connu mais grâce à tes enfants à qui tu as donné une éducation exemplaire je crois que tu étais un homme valeureux.

A mon beau père Dr Biramadjan DIAKITE l'homme au cœur blanc merci pour votre soutien qu'ALLAH vous récompense et vous donne une longue vie.

A ma belle-mère Djeneba DIALLO sans vous ce travail n'allait pas être accompli je vous souhaite une longue vie.

A mes chéris Ibrahim S, Modibo N, Oumou koulssoum, Awa N DEMBELE merci pour votre soutien inconditionnel et d'être toujours présents pour moi.

Je tiens à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à Madiba SISSOKO et CISSE Boubacar Elmadane.

Je remercie également tous mes amis de la 13^{ème} promotion et principalement ma sœur de cœur Fatoumata Famanta merci d'être toujours disponible pour moi.

Merci à la famille Issouf TRAORE du point G pour l'hospitalité.

Merci à mon très cher mari Abdoul Aziz DEMBELE et à mes trésors qui m'accompagnent chaque jour dans les meilleurs moments comme dans les moins je ne saurais décrire ma vie sans vous à mes côtés. Ce travail vous revient, merci pour tous et qu'ALLAH bénisse nos progénitures, notre couple et nous donne une très longue vie pieuse dans la santé.

Et merci à toute personne de près ou de loin qui m'a apporté de l'aide ou de l'encouragement.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

Hommages aux membres du jury

A notre Maître et Président du jury

Professeur Sékou Fantamady TRAORE

- **PhD en entomologies médicale ;**
- **Professeur Honoraire de génétique et de biologie cellulaire ;**
- **Ancien Co- directeur du MRTC et Ancien Directeur du département d'entomologie et des maladies à transmission vectorielle.**

Cher maitre,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos admirables qualités scientifiques, sociales et morales et votre simplicité font de vous un Maître respecté de tous. Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire et témoigne aussi de l'importance que vous attachez à la formation. Vos nombreuses tâches ne vous ont pas empêché d'apporter votre contribution à ce modeste travail. Cher Maître, permettez-nous de vous exprimer notre humble et profonde gratitude.

Que le tout puissant Allah vous accorde une longue vie.

A notre Maître et juge

Docteur Sylvestre TRAORE

- **Pharmacien praticien en CHU Professeur Bocar Sidy SALL de Kati ;**
- **Assistant en gestion pharmaceutique à la FAPH ;**
- **Spécialiste en gestion des approvisionnements pharmaceutiques et logistiques en santé.**

Cher maître,

Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de juger ce travail avec rigueur et objectivité. Votre simplicité, votre grande disponibilité, votre sens de la responsabilité nous ont beaucoup marqué tout au long de ce travail. Nous garderons de vous le souvenir d'un maître soucieux du travail accompli et doué de qualités scientifiques et humaines. En témoignage de notre reconnaissance, nous vous prions cher maître de trouver en cet instant solennel l'expression de nos sentiments les plus sincères.

A notre Maître et juge

Docteur Bakary Moussa CISSE

- **Maitre-assistant en Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie**
- **Enseignant Chercheur au Laboratoire National de la Santé**
- **Chef de service adjoint du laboratoire de contrôle de qualité du médicament**
- **Secrétaire à l'organisation du Collectifs Pharmaciens enseignants chercheur du Mali**

Cher maître,

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, mais aussi, la simplicité avec laquelle vous nous avez accueillis, votre courtoisie et votre attention à notre endroit, Recevez ici cher maitre, l'expression de notre attachement et surtout de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Docteur Hama Boubacar MAIGA

- **Maitre-assistant en pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie**
- **Responsable de la commission de suivi des stages cliniques de la Faculté de Pharmacie**
- **Pharmacien praticien au CHU "Hôpital du Mali**

Cher maître,

Nous ne saurions jamais vous témoigner avec exactitude ce que nous ressentons, car il n'y a pas de mots pour le faire.

Vous avez su nous guider tout au long de cette étude. Vos propos ont toujours été encourageants et stimulant. Malgré vos multiples occupations, nous avons été émerveillés par la patience et le professionnalisme dont vous avez fait preuve. Vous avez fait l'impossible pour que nous puissions mener à bien ce travail qui est aussi le vôtre.

Permettez-nous, chers maitres de vous adresser l'expression de notre profond respect et merci pour la confiance que vous avez en ma modeste personne.

A Notre Maitre et Directeur de thèse

Professeur Sékou BAH

- **PhD en Pharmacologie ;**
- **Maitre de conférences en pharmacologie à la FMOS et FAPH ;**
- **Chef de service de la Pharmacie hospitalière au CHU du point G ;**
- **Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie.**

Cher maitre,

Vous nous avez fait un honneur en acceptant de diriger ce travail.

Votre souci du travail bien fait, votre disponibilité, votre lutte pour la cause des études pharmaceutiques et de la profession pharmaceutique au Mali force notre admiration.

Par ailleurs, nous nous réjouissons d'avoir bénéficié de vos cours de Pharmacologie que vous avez toujours dispensés avec clarté et bienveillance.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments d'estimes, de respect et de reconnaissance.

Que le tout puissant Allah vous accorde une longue vie.

SIGLES ET ABREVIATIONS

Sigles et Abréviations :

AA : Acide Ascorbique

ACI-2: Récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2

ARN : Acide Ribonucléique

BDCQ : bisdéséthylchloroquine

Covid-19 : Coronavirus disease 2019

CHU : Centre Hospitalière Universitaire

CNRS : Centre Nationale de la Recherche Scientifique

CQ : chloroquine

CYP : cytochrome P

DAA : Direct Acting antiviral

DCQ : déséthylchloroquine

DHCQ : déséthylhydrxylchloroquine

G6PD : Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

GSH : glutathion

HTA : Host Targeting Antiviral

HCQ : Hydroxychloroquine

HMRUO : Hôpital militaire Régional Universitaire d'Oran

IBV : Virus de Bronchite Infectieuse

ICTV : Comité Internationale de Taxonomie Virale

IFN : Interféron gamma

IHU : Institut Hospitalo-Universitaire

MAC: Complexe Mycobacterium Avium

MERS-cov: Middle-East Respiratory Syndrome Related coronavirus

OH : groupe hydroxyle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOAS : Organisation Ouest-Africaine de la Santé

RT-PCR : Reverse Transcription- Polymérase Chain Reaction ou RT-PCR

SRAS-cov : Severe Acute Respiratory Syndrome Related coronavirus

VVss : Volume de distribution moyen à l'état d'équilibre

WIV : Wuhan institute Virology

Liste des Figures

Figure 1: Structure du coronavirus	8
Figure 2: Classification du coronavirus basée sur la sérologie et la phylogénie	9
Figure 3 : Classification du coronavirus.....	9
Figure 4 : Transmission de la covid-19	11
Figure 5 : Symptômes des coronavirus.....	12
Figure 6: Plante de quinquina	14
Figure 7 : Ecorce de quinquina	14
Figure 8 : Structure de la CQ et de l'HCQ	16
Figure 9 : Métabolisme de la chloroquine et l'hydroxychloroquine.	19
Figure 10 : Structure de l'Azithromycine	22
Figure 11 : Transformation de l'acide ascorbique en DHA par oxydation.	25

Listes des tableaux :

Tableau I : Répartition des patients par tranche d'âge en année.....	34
Tableau II : Répartition des patients par sexe	34
Tableau III : Répartition des patients par profession	35
Tableau IV : Répartition des patients par nationalité.....	35
Tableau V : Répartition des patients par résidence.....	36
Tableau VI : Répartition des patients par date d'admission	36
Tableau VII : Répartition des patients ayant reçu le traitement de chloroquine, d'azithromycine et de la vitamine C	Erreur ! Signet non défini.
Tableau VIII : Répartition des patients selon les Effets Indésirables de la chloroquine et de l'Azithromycine	37
Tableau IX : Répartition des patients selon les Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine/Azithromycine).....	38
Tableau X : Répartition selon les médicaments associés.....	38
Tableau XI : Répartition selon le mode d'acquisition du traitement	38
Tableau XII : Répartition des patients selon les principales voies d'administration utilisées.39	
Tableau XIII : Répartition selon le délai d'apparition de l'effet indésirable.....	39
Tableau XIV : Répartition selon la conduite à tenir des cas d'Effet Indésirable.....	39
Tableau XV : Répartition selon l'évolution.....	40
Tableau XVI : Tableau croisé Sexe * Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine).....	40
Tableau XVII : Tableau croisé âge et Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine).....	41
Tableau XVIII : Tableau croisé médicaments associés et Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine).....	41
Tableau XIX : Tableau croisé Effets Indésirables des Médicaments et Evolution.....	42
Tableau XX : Tableau croisé Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine) et Conduite à tenir.....	42
Tableau XXI : Tableau croisé délai d'apparition et évolution.....	43
Tableau XXIII : Tableau croisé conduite à tenir et évolution	43

Table des matières

I. INTRODUCTION :	1
II. OBJECTIFS :	4
1. OBJECTIF GENERAL :	4
2. OBJECTIF SPECIFIQUE :	4
III. GENERALITES :	6
1. ORIGINE DU COVID-19 :	6
2. STRUCTURE DU CORONAVIRUS :	7
3. CLASSIFICATION :	8
4. TRANSMISSION :	10
4.1. Période d'incubation :	10
4.2. Les différentes modes de transmission :	10
5. Symptôme :	11
6. TRAITEMENT :	12
6.1. La chloroquine :	14
6.2. Azithromycine :	21
6.3. La vitamine C :	25
IV. Méthodologie :	29
1. Cadre d'étude :	29
2. Type d'étude :	30
3. Période d'étude :	30
4. Population d'étude :	30
5. Echantillonnage.....	30
6. Variables	31
V. RESULTATS :	34
VI. Commentaires et Discussion :	45
VII. Conclusion :	49
Recommandations.....	50
VIII. Bibliographie.....	52

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une pandémie due à un groupe de virus à ARN de la famille des Coronaviridae responsable principalement des infections respiratoires et digestives chez l'homme et les animaux. [1]

COVID-19 (acronyme de l'anglais CO pour couronne, VI pour virus, D pour maladie, 19 pour année où elle est apparue) est une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale causée par la souche de coronavirus.

En fin décembre 2019, cette pneumonie inexpliquée s'est produite à Wuhan, dans la province Hubei, en Chine [2]. L'USPPI a déclaré la flambée du nouveau coronavirus comme une urgence de santé publique de portée internationale le 30 Janvier 2020 et l'OMS a déclaré que la flambée de COVID-19 constitue une pandémie le 11 mars 2020 [3]. Le premier cas de Covid-19 en Afrique est apparu en février 2020 en Égypte. Les 54 pays du continent sont désormais touchés par le coronavirus [5]. Conformément au communiqué du gouvernement de la république du Mali, les premiers cas de Covid 19 ont été recensés le 24 Mars 2020 [6]. Tous les cas confirmés de COVID-19 ont été admis aux centres de prise en charge désignés (Hôpital dermatologique, CHU du Point G, CHU de Kati, CHU de Gabriel Touré, Hôpital du Mali, CHU d'IOTA), soit les hôpitaux spécialement désignés comme centres de prise en charge pour la COVID-19, soit dans une structure d'isolement non-hospitalière [7].

En général la façon dont se manifeste la Covid-19 est très hétérogène et une part négligeable des personnes infectées ne développent pas de symptômes. Il est difficile d'évaluer exactement cette proportion, puisque, par définition, aucun signe clinique ne permet de les identifier. En pratique, la nature et la sévérité des différents symptômes varient en fonction des individus, et en fonction de leur âge. Ainsi, les enfants ont souvent moins de manifestations que les adultes. Les personnes âgées quant à elle, peuvent brutalement présenter des signes atypiques de la maladie, comme des malaises, des chutes à répétition ou état confusionnel. De plus il a été établi que chez les personnes symptomatiques la contagiosité peut précéder les symptômes de 2 à 3 jours et qu'elle serait maximale le premier jour de la maladie. La période d'incubation est de 5 à 6 jours avec des extrêmes pouvant aller de 2 à 14 jours. Par ailleurs, l'analyse des données épidémiologiques montre que l'âge (plus de 65 ans) est le principal facteur associé à un risque accru de développer une forme grave de covid-19 après infection. Aussi, certaines pathologie ou conditions exposent à un risque accru de forme grave. Il s'agit principalement de : diabète (type 1 ou type 2), obésité, cancer, maladies respiratoires (BPCO et insuffisance respiratoire), maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle compliquée, antécédant d'accident vasculaire cérébral...), maladies hépatiques chroniques en particulier la

cirrhose, trouble psychiatrique et démence, immunodépressions (liée à un médicament , à une transplantation d'organe, à un cancer, au VIH...), insuffisance rénale chronique, syndrome drépanocytaire majeur, le troisième trimestre de grossesse (voir plus loin). [8]

Dans ce contexte plusieurs études randomisées ont été réalisées ou sont en cours dans le monde afin de trouver un remède cependant aucune d'entre elles n'a montré une évidence scientifique suffisante sur l'efficacité des différentes molécules utilisées dans le traitement de la maladie. Le traitement le plus pertinent a été l'association de la chloroquine et l'Azithromycine proposé par le Professeur Didier RAOULT. [9]

L'hydroxychloroquine, la chloroquine ainsi que l'azithromycine sont des médicaments relativement peu coûteux par rapport aux autres médicaments utilisés dans la lutte contre la COVID-19 et sont largement disponibles, même dans les milieux à faible revenu.

Il se trouve que la chloroquine a la capacité d'inhiber les virus de la famille des coronaviridae (notamment le virus du SRAS et du SRAS CoV-2) par ces substances in vitro, et des données préliminaires. L'Azithromycine, un antibiotique de la classe des azalides a également des propriétés antivirales présumées. Ces médicaments ont des nombreux effets indésirables.[10]

C'est pourquoi ce travail est dédié à l'étude des effets indésirables de l'Azithromycine en association avec la chloroquine (l'hydroxychloroquine). Ces deux comprimés ont été appliqué dans le protocole de traitement de la pandémie mondiale « COVID- 19 ».

Une enquête a été accomplie dans le présent travail au niveau du CHU hôpital du Mali à Bamako Mali en vue d'établir une base de données relatives aux effets indésirables liés à l'association de l'Azithromycine et de la chloroquine chez les patients atteints de COVID-19.

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS :

1. OBJECTIF GENERAL :

Etudier les effets secondaires de l'association de l'azithromycine et de la chloroquine utilisée chez les patients atteints de COVID-19 à l'hôpital du Mali

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Déterminer les caractères sociodémographiques des patients ;
- Identifier les effets secondaires des médicaments utilisés dans la prise en charge de Covid19 ;
- Déterminer le délai d'apparition d'effets indésirables après la prise des médicaments, ;
- Déterminer le lien entre les effets indésirables et l'évolution de la maladie.

GENERALITES

III.GENERALITES :

1. ORIGINE DU COVID-19 :

Tous les virus sont des parasites qui ne peuvent se reproduire qu'à l'intérieur des cellules. Ainsi, ils sont très différents des bactéries et des champignons, qui s'autoproduisent, souvent dans le sol, l'eau, les déchets organiques, les eaux usées, ou au sein des organiques.

Il semblerait que le plus lointain ancêtre des coronavirus soit apparu chez les animaux volants, et qu'à la suite des différents échanges entre les oiseaux et les chauves-souris une spéciation soit survenue. (who et al 2012)

Au paravent on le nommait bronchite infectieuse aviaire (dans les années 1930). Deux ans plus tard les scientifiques montrent que l'agent pathogène responsable de cette nouvelle maladie est un agent ultra filtrable (virus) qui remplit le postulat de Koch. Il le nomme alors virus de bronchite infectieuse (IBV) (Bushnell and Brandly, 1933 ; Fabricant, 1998 ; Schalk and Hawn, 1931). Des années plus tard des virus ressemblant à l'IBV sont découverts chez d'autres animaux comme les souris (*Mousse Hépatitis Virus*), les rats (*Rat coronavirus, Sialodacryoadentis Virus*), les porcs (virus de la gastroentérite transmissibles, virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante), mais aussi l'Homme (B814, 229E). Après plusieurs observations, les virologues ont conclu que les différents isolements viraux observés en microscopie électronique correspondent à une même famille virale. C'est ainsi que les membres du Comité International de Taxonomie Virale (ICTV) prennent la décision de nommer ce nouveau groupe « *Coronavirus* » (1971-1975), du fait de leur apparence en couronne (corona en latin) observés sur les images de microscope (Mc Intoch, 1974, Tyrell et al 1968). Il faut presque trente (30) ans après pour que le coronavirus déclenche l'intérêt de la communauté médicale et scientifique par l'apparition du Sars-cov qui est l'agent infectieux responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus*) (mars 2003). En Septembre 2012, un nouveau coronavirus, le MERS-COV (Middle-East Respiratory Syndrome-related coronavirus, MERS-COV) émerge au Moyen-Orient plus précisément en Arabie Saoudite, responsable d'un syndrome respiratoire sévère confirmant ainsi le haut potentiel d'émergence de ces virus.

Et le dernier coronavirus humain apparaît en fin 2019 à Wuhan en Chine dont l'agent responsable est le Sars-cov2. La question que l'on pose maintenant est de savoir si ce dernier coronavirus provient d'une fuite de laboratoire (origine artificielle) ou bien s'il s'agit d'une origine naturelle.

Origine naturelle : il s'agit d'un virus de zoonose capable d'infecter l'homme et de provoquer une pandémie donc possédant la capacité de se transmettre immédiatement et très efficacement d'homme à homme.

Origine artificielle ou synthétique : il s'agit d'un virus provenant de la chauve-souris qui a été cultivé en laboratoire (sur des lignées cellulaires et chez des animaux) et qui s'échappe du Laboratoire.

L'origine artificielle est très probable car le marché dans lequel les premiers cas ont été retrouvés est à quelque mètre du laboratoire WIV (Wuhan Institute Virology).

Au début de la pandémie, il se trouve que le directeur de l'institut de virologie de Wuhan a refusé toute collaboration avec les autres chercheurs du monde entier. Alors que huit ans avant, dans ce laboratoire il a eu une thèse sur un virus qui présente les mêmes symptômes que celui du Sars-cov2 chez six (6) miniers, mais il n'y a pas de preuve pour démontrer ce propos. Les chercheurs qui ont eu la chance de travailler dans le laboratoire WIV confirment qu'ils n'avaient qu'une heure de travail par jour et cela ne leurs permettrait de faire beaucoup de recherche, ils n'avaient aussi pas accès à toutes les données et ont remarqué la suppression de plusieurs données.

Donc tous ces informations incomplètes ne nous permettent pas de connaître l'origine exacte du covid-19.

La maladie se manifeste le plus souvent par une toux sèche et de la fièvre, des symptômes pouvant s'apparenter à ceux du rhume ou d'une grippe ; certains patients développent une dyspnée. L'expérience clinique montre qu'elle peut être accompagnée d'une lymphopénie, qui semble directement influencer le pronostic [1]

2. STRUCTURE DU CORONAVIRUS :

Les coronavirus, du nom de leur formes « semblable au soleil » observée au microscope électronique, utilisent des molécules pour coder leurs gènes, tout comme les virus de la grippe, le VIH et les rhinovirus (rhume).

Les coronavirus prennent la forme de virus enveloppés, plutôt sphériques et mesurent 80 à 220 nanomètres de diamètre. Le Sars-cov-2 constitue un virus à ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive. Sa taille s'élevant à près de 30 kb, le classe le plus grand des génomes des virus à ARN. Il comporte un grand transcrite se traduisant en 16 protéines coupées par des protéases. Ces protéines réalisent la structure du virus et permettent la réplication virale. Outre ce grand transcrite, le génome comporte quatre gènes de l'extérieur vers l'intérieur la glycoprotéine Spike (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de matrice ou membrane (M), et la nucléocapside (N).

L'enveloppe virale porte à sa surface de hautes projections formées de protéines S associées en trimère donnant un aspect en couronne (d'où le préfixe latin « corona ») à la particule virale.[15]

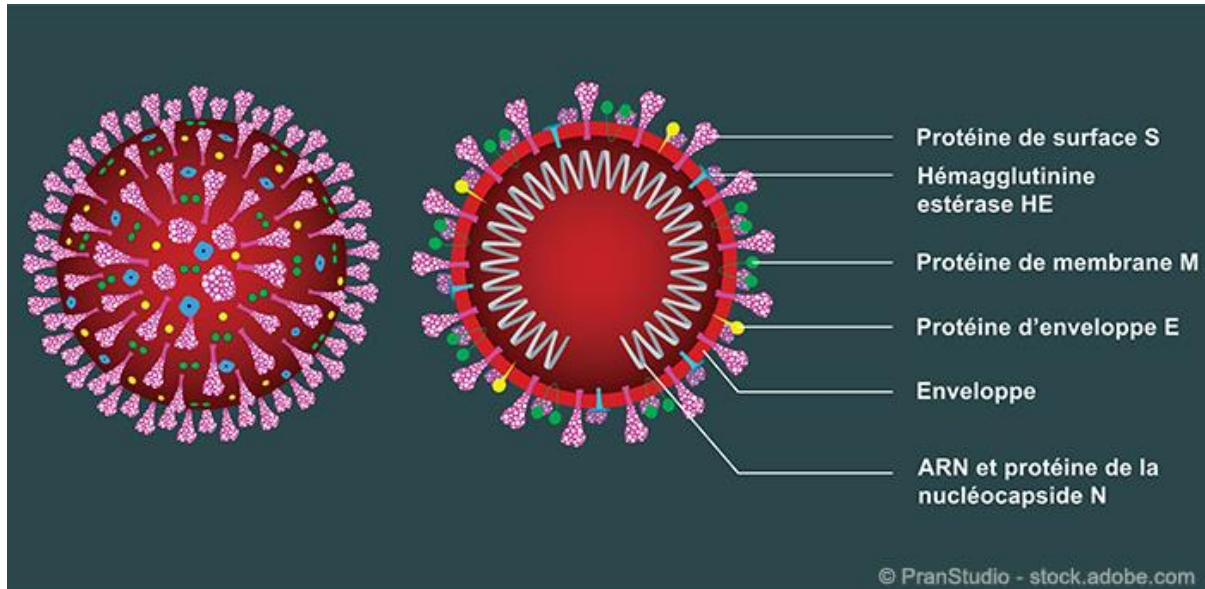


Figure 1: Structure du coronavirus [16]

3. CLASSIFICATION :

Il existe de nombreux coronavirus infectant diverses espèces animales.

Les coronavirus sont à l'ordre des *Nidovirales* et à la famille des *Coronaviridae*. Actuellement la famille des *Coronaviridae* se décompose en deux sous familles : *Letovirinae*, qui inclut un seul genre viral *Alphaletovirus* ; et *Orthocoronavirinae* qui est subdivisée en quatre genres : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, et *Deltacoronavirus*. A l'intérieur de ces genres, les virus sont regroupés en sous-genres, puis en espèces.

Bien que la sous-famille *Letovirinae* et le genre *Alphaletovirus* soient relativement récents (juillet 2018 avec la découverte d'un génome de *Microhyla letovirus*, ou virus de batracien), les quatre genres appartenant aux *Orthocoronavirinae* sont les genres « historiques » des Coronavirus. Les *Alpha*, *Beta* et *Gammavirus* dont les noms sont apparus en 2008 et officialisés en 2011 (King et al, 2011), étaient initialement dénommés en tant que Coronavirus de groupes I, II et III respectivement. Le genre des *Deltacoronavirus* n'a officiellement été créé qu'en 2011(ICTV), à la suite de la découverte de nouveaux génomes de Coronavirus (Woo et al.,2009). Le genre *Betacoronavirus* est subdivisé en quatre clades, nommés « a, b, c, d » ou « A, B, C, D » selon les auteurs.

Les *Alphacoronavirus* et les *Betacoronavirus* infectent principalement les mammifères, ainsi que les chauves-souris, tandis que les *Gammacoronavirus* et les *Deltacoronavirus* touchent surtout les oiseaux.

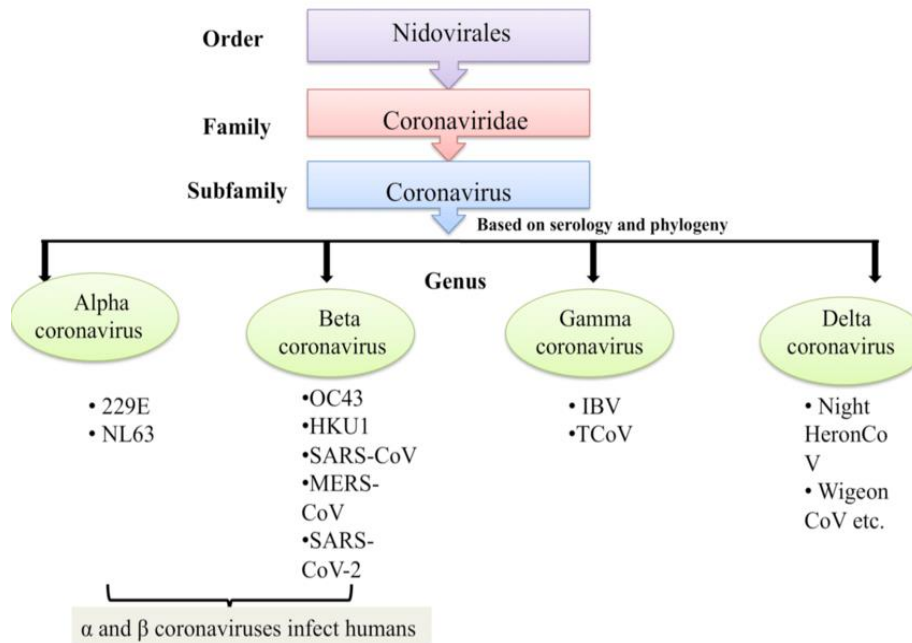


Figure 2: Classification du coronavirus basée sur la sérologie et la phylogénie [17]

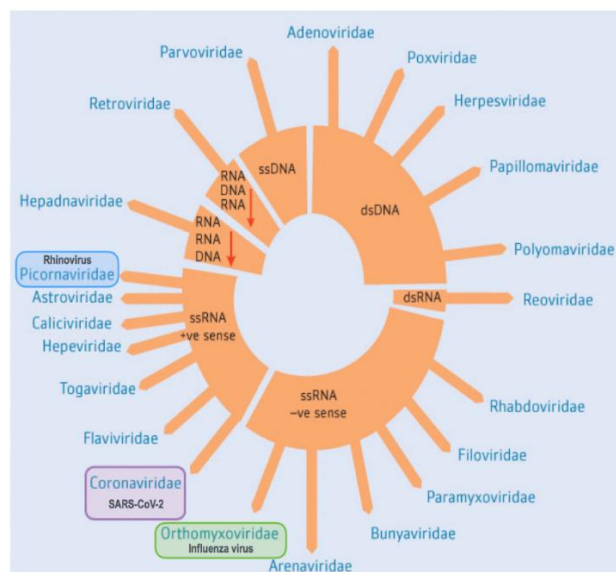


Figure 3 : Classification du coronavirus [18].

4. TRANSMISSION :

4.1. Période d'incubation :

La période d'incubation dure en moyenne 6,5 jours. Dans 95% des cas, elle se situe entre 5,8 et 7,1 jours. Elle s'étend de 2,1 à 11 jours [19]. Le début d'apparition des symptômes s'observe en général à partir du 5^{ème} jour. Selon les études, le virus s'est transmis de l'animal à l'animal puis de l'animal à l'Homme et enfin de l'Homme à l'Homme [20]. À ce jour, le mécanisme de transmission de l'animal vers l'Homme n'est pas encore élucidé. La transmission peut se faire pendant 8 jours après le début des premiers symptômes. Même après plusieurs semaines de rémission, les patients ont toujours une charge virale positive. Cependant, après 8 jours de maladie, le virus n'est plus viable, ce qui signifie qu'une RT-PCR positive ne serait pas liée à une contagiosité de l'individu [21]. La charge virale est la même que le patient soit asymptomatique ou non. Le virus peut se transmettre au tout début de l'infection [22]. Il existe des lieux de hautes contaminations, comme ceux recevant des patients, notamment hôpitaux. Ces lieux sont responsables d'épidémies locales, appelé foyer [21]. Il est décrit qu'un individu infecté peut contaminer en moyenne trois personnes [23]. À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve de contamination mère-enfant [24]. Cependant, la présence d'ACE-2 au niveau des villosités placentaires et de l'utérus, suggère qu'une contamination mère-enfant est possible [25].

Les mesures d'hygiène sont indispensables pour freiner la propagation du virus. Il est conseillé de porter un masque, une blouse, une protection oculaire et des gants, en particulier pour le personnel soignant. Le personnel soignant est un vecteur potentiel du virus [21].

4.2. Les différentes modes de transmission :

➤ La transmission par contact direct :

La principale source de transmission interhumaine est due à la production de gouttelettes libérées lors d'une toux ou d'un éternuement d'un individu infecté [24]. Une distance de 1,50 mètre est nécessaire pour éviter la contamination par ces gouttelettes [21]. Des facteurs environnementaux tels que la température ambiante, la qualité de l'air, le taux d'humidité et la vitesse du vent, sont des critères qui interviennent dans la propagation du virus [26].

➤ Transmission par contact indirect :

Les gouttelettes libérées par un individu infecté peuvent se déposer sur les surfaces ou objets (« fomites ») devenant une source de contamination. Une analyse d'une vingtaine d'études indique que les coronavirus humains peuvent survivre 9 jours sur des surfaces métalliques, plastiques, ou en verre [21]. Quant au SARS-CoV-2, il peut survivre plusieurs heures selon le

type de surface où il se trouve. Ainsi, on rapporte qu'il survit environ 7 heures sur du plastique, 4 heures sur du cuivre, 9 heures sur du carton et 6 heures sur de l'acier inoxydable. Il est possible que cette particularité soit due à son enveloppe externe, qui lui confère une protection lui permettant de vivre longtemps dans l'environnement [26]. Malgré tout, ces virus enveloppés peuvent être inactivés en une minute par une désinfection à l'éthanol à 60° ou plus, par du peroxyde d'hydrogène à 0,5%, ou par de l'hypochlorite de sodium à 0,1% [21]. De même, la température est reconnue comme ayant une forte influence sur le virus. Une température élevée inactive le virus, tandis qu'une température basse permet au virus de survivre plus longtemps dans l'environnement [26]. De plus, le virus pourrait se transmettre par la production d'aérosols. Le virus se trouvant dans des fines gouttelettes, inférieures à cinq micromètres, peut rester en suspension dans l'air jusqu'à trois heures [27]. Enfin, de l'ARN viral a été détecté dans des selles, mais à des taux trop faibles pour parler de contamination féco-orale [28].

SARS-CoV-2 TRANSMISSION

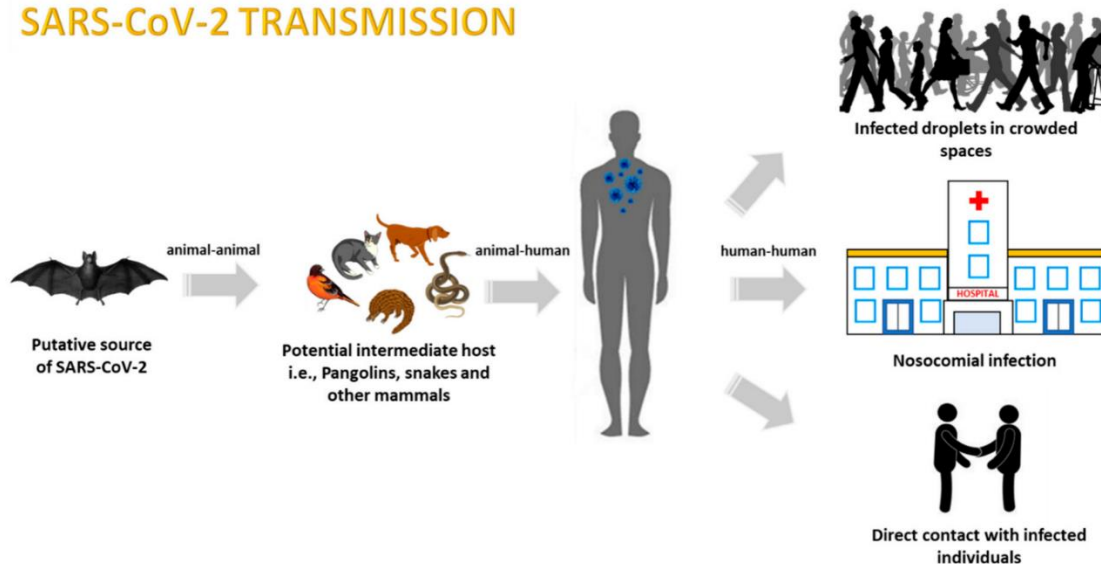


Figure 4 : Transmission de la covid-19 [29]

5. Symptôme :

Les symptômes de la COVID-19 ne sont pas spécifiques et la présentation de la maladie peut varier de l'absence de symptômes (patients asymptomatiques), à la pneumonie sévère et la mort.

Dans la majorité des cas (environ 80 %), les personnes infectées par la COVID-19 présentent des symptômes légers à modérés exemple : (toux, fièvre, fatigue) alors que 14 % d'entre eux ont des symptômes sévères exemple : (dyspnée et hypoxémie), et 6 % présentent un tableau clinique critique exemple : (insuffisance respiratoire, choc septique, insuffisance multi organique).

Voici une liste résumant les principaux symptômes, des plus fréquents au plus rares : Fièvre

(87,9%) • Frissons (11,4%) • Toux (67,7%) • Nausée/Vomissements (5,0%) • Fatigue (38,1%) • Congestion nasale (4,8%) • Expectoration (33,4%) • Diarrhée (3,7%) • Dyspnée (18,6%) • Hémoptysie (0,9%) • Myalgie (14,8%) • Congestion conjonctivale (0,8%) • Mal de gorge (13,9%) • Asymptomatique (% inconnu) • Céphalée (13,6%) • Perte de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie) (% inconnu) [30]

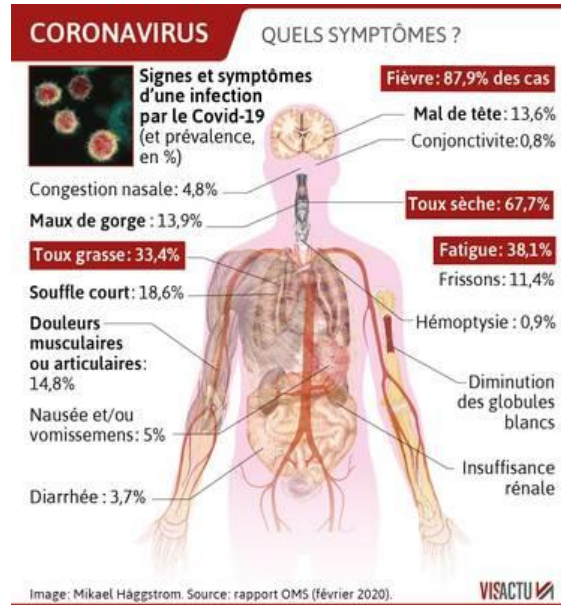


Figure 5 : Symptômes des coronavirus [31]

6. TRAITEMENT :

Plusieurs molécules, dont l'activité anti-coronavirus ou d'autres types de virus avait été démontrée, font l'objet aujourd'hui de nombreux essais cliniques afin de trouver au plus vite une solution thérapeutique contre le covid-19, afin, en particulier, de désengorger les services de réanimation et ainsi de sauver un maximum de vies. Il s'agit de molécules HTA (*host-targeting antiviral*) ciblant indirectement le virus, comme la chloroquine, qui interférerait avec le cycle du virus en altérant possiblement l'étape d'entrée par endocytose du virus, ou de molécules qui affectent directement le virus, les DAA (*direct-acting antiviral*), en interférant avec son assemblage ou sa réplication. D'autres molécules ciblent les conséquences, notamment inflammatoires, de l'infection qui sont à l'origine des détresses respiratoires observées. Toutes ces molécules HTA et DAA font l'objet d'essais intégrant des cohortes de patients plus ou moins importantes.[32]

Pour traitement curatif, il n'en existe pas encore mais pour traitement préventif nous avons :

Les vaccins comme :

- Le vaccin Pfizer/BioNTech comirnaty®
- Les vaccins SII/COVISHIELD et AstraZeneca/AZD1222,

- Le vaccin Janssen/Ad26.COVS mis au point par Johnson & Johnson
- Le vaccin anti-covid-19 de Moderna (ARNm 1273)
- Le vaccin anti-covid-19 de Sinopharm
- Le vaccin Sinovac-CoronaVac,
- Le vaccin COVAXIN (BBV152) de Bharat Biotech [33]

Les antiviraux sont utilisés bien que leur efficacité n'ait pas été confirmée contre COVID-19 et donc nécessite une surveillance de leur tolérance leur résistance est nécessaire :

- Le Remdesivir
- Le lopinavir/ ritonavir
- La chloroquine et l'hydroxychloroquine
- Le favipiravir et ribavirine [34]

Les agents immunomodulateurs auraient plutôt un intérêt dans la phase secondaire de l'infection, en particulier lors de l'état hyper inflammatoire induit par le virus :

- Les anti-interleukines
- Le plasma convalescent
- Les IFN
- Les corticoïdes

Les thérapies adjuvantes :

- Antibiothérapie (Azithromycine)
- Les anticoagulants (l'héparine)
- Vitamines et micronutriments (vitamine C, vitamine D, le zinc et un acide gras omega-3 présent dans le poisson, l'acide docosahexaénoïque)

Oxygénothérapie et ventilation mécanique. [34]

Le Mali au regard de la pratique de plusieurs pays de la sous-région et des recommandations de l'organisation ouest-africaine de la santé (OOAS), sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) ou de la chloroquine, dans la prise en charge des cas COVID-19 dans les centres hospitaliers, a adopté l'introduction de ces molécules dans son protocole de traitement de COVID-19 [35].

6.1. La chloroquine :

6.1.1. Historique :



Figure 6: Plante de quinquina [47]



Figure 7 : Ecorce de quinquina [48]

Il faut remonter au XVII^e siècle, à Lima au Pérou, pour voir apparaître l'utilisation d'écorce de quinquina comme traitement des maladies fébriles [22]. En 1630, la poudre d'écorce de cet arbre, appelé « arbre miracle » a été utilisée pour la première fois en tant qu'antipaludéen. C'est vers 1740 que cet arbre fut baptisé « cinchona » [45]. De son écorce, les pharmaciens Pelletier et Caventou isoleront des alcaloïdes : la cinchonine et la quinine en 1820 [49]. Cette dernière, sera utilisée comme le premier traitement naturel contre le paludisme [45]. La molécule bien

qu'utile est aussi très toxique. Lors d'un surdosage on parle de cinchonisme, qui se caractérise par des nausées, vomissements, céphalées et surtout une anémie hémolytique et troubles du rythme cardiaque [49]. Afin de trouver un remède moins toxique et grâce à l'essor de la chimie, les chercheurs ont pu développer des dérivés de synthèse. Ainsi en 1891, Paul Ehrlich et son équipe traitent des patients atteints de paludisme par le bleu de méthylène dont la chloroquine est un dérivé synthétique [45]. Parallèlement en 1894, le Dr J.F Payne, traite des patients atteints de rash cutané par de l'écorce de cinchona. Avec le recul, on suppose qu'il s'agissait de patients atteints de lupus [22]

Pendant la seconde guerre mondiale, en Afrique du nord, les Allemands utilisaient des traitements à base de chloroquine, la résochine [50]. Les Américains quant à eux, se battant dans le pacifique, utilisaient de la quinacrine dérivée du bleu de méthylène en prévention du paludisme. Cela avait pour effet de diminuer les cas de lupus et de maladies articulaires [51]. À la fin de la guerre, en récupérant les travaux allemands, les Américains ont démocratisé l'usage de la chloroquine [50]. Elle fut mise sur le marché américain en 1943 [22]. Cette utilisation (ainsi que celle de la primaquine) a par ailleurs participé à la révélation du déficit génétique en glucose-6-phosphate (G6PD). En effet, ce trouble génétique lié au chromosome X, aboutissant à un défaut de glutathion réduit (GSH) dans le globule rouge, conduit à une anémie hémolytique aigüe en présence de ces molécules. La G6PD étant une enzyme essentielle dans le globule rouge à la synthèse de NADPH elle-même co-enzyme de la glutathion réductase. Finalement, en 1950 [45], l'hydroxychloroquine fut synthétisée à partir de la chloroquine [50], pour pallier la toxicité cardiaque et rétinienne [51]. Elle est introduite en 1955 sur le marché Français comme traitement préventif et curatif du paludisme [22]. Cependant, en raison d'apparition de cas de résistance du parasite à la molécule dans les années soixante [52], et par les découvertes successives de ses propriétés anti-inflammatoires, il s'avère que l'hydroxychloroquine est actuellement l'antipaludéen le plus couramment prescrit pour le traitement des maladies auto-immunes [53].

La première fois que les effets antiviraux des quinolines ont été évoqués fut lors d'hépatites en 1963. Au départ, des études observationnelles ont été conduites chez l'animal et l'Homme pour tenter de démontrer que l'hydroxychloroquine et la chloroquine avaient un effet bénéfique dans les infections virales (36).

6.1.2. Structure :

La chloroquine (ou chloroquinine) est un antipaludique de la famille des 4-aminoquinoléines qui a été largement commercialisé sous forme de sels (sulfate ou phosphate). Avec la quinine, dont elle est substitut synthétique, et l'hydroxychloroquine, une molécule qui lui est proche,

elle est le traitement qui a été le plus employé encore contre le paludisme en préventif comme curatif. Elle est aussi très utilisée contre des maladies auto-immunes telles que le lupus et des maladies rhumatoïdes telles que la polyarthrite rhumatoïde. Elle montre in vitro des effets antiviraux, mais qu'on n'arrive pas ou mal à reproduire in vivo. [36]

L'hydroxychloroquine est chimiquement apparentée à la quinacrine ainsi qu'à la chloroquine. Elle partage avec cette dernière une structure de type 4-amminoquinoléine et ne diffère que par un groupe hydroxyle (OH) en bout de chaîne. Elle se présente sous la forme de deux (2) énantiomères car elle est chirale. En effet l'atome de carbone en α de l'amine et qui porte un substituant méthyle est asymétrique, comme dans la chloroquine. [37]

La molécule est amphiphile, par la présence d'un cycle aromatique lipophile, et d'une chaîne latérale hydrophile [38]. Elle a la capacité de traverser les membranes facilement. Sa formule moléculaire est $C_{18}H_{26}ClN_3O$ [39], son poids moléculaire est de 335,9 g/mol [40] et son pka est compris entre 8,3 et 9,7 [41].

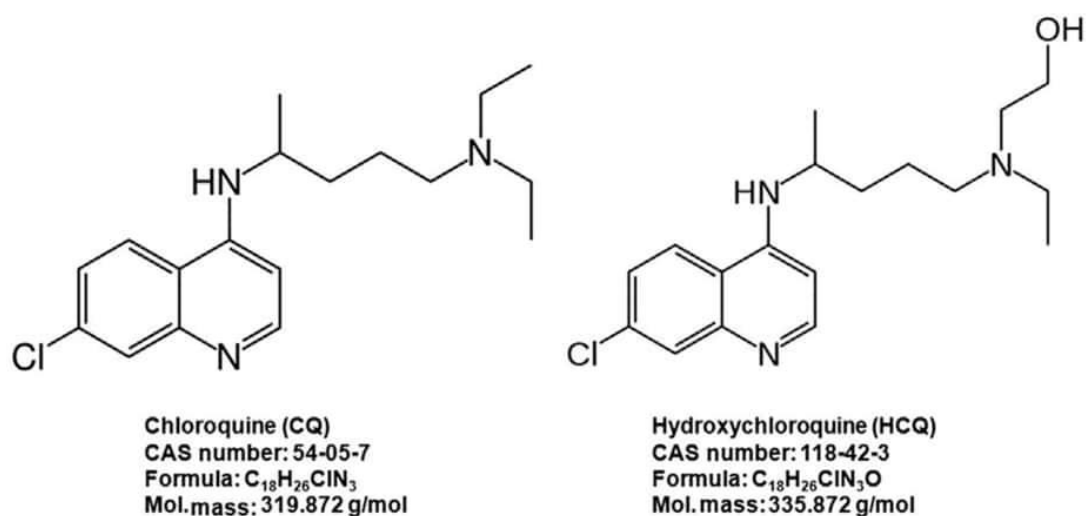


Figure 8 : Structure de la CQ et de l'HCQ [42]

6.1.3. Relation-structure-activité :

La chloroquine possède deux (2) atomes d'azote basique de $pka_1 = 10,2$ et de $pka_2 = 8,1$ dont la présence est indispensable à l'expression de son activité biologique. L'atome de chlore rattaché au noyau quinoléine en position 7 constitue également un élément clé de cette activité. La simple substitution par un atome d'hydrogène entrainerait une chute de plus de 90% de ses propriétés antipaludiques [43].

La molécule possède un énantiomère R et S. L'énantiomère R se retrouve à plus haute concentration dans le sang [44], ce qui laisse penser qu'il existe un mécanisme de stéréosélectivité dans la distribution ou dans le métabolisme de l'hydroxychloroquine. Si tel est le cas, on suppose qu'on pourrait obtenir un meilleur profil pharmacologique en utilisant l'un ou l'autre énantiomère. En effet, des recherches sur l'élaboration d'un stéréo-isomère spécifique sont en cours, ce qui permettrait de diminuer certains de ses effets indésirables [45], tels que douleur abdominale, nausées, perte d'appétit, maux de tête, démangeaisons [46].

6.1.4. Pharmacodynamie :

La première fois que les effets antiviraux des quinolines ont été évoqués fut lors d'hépatites en 1963. Au départ, des études observationnelles ont été conduites chez l'animal et l'Homme pour tenter de démontrer que l'hydroxychloroquine et la chloroquine avaient un effet bénéfique dans les infections virales [54]. Puis des recherches plus poussées furent menées sur d'autres virus comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la dengue, Zika, Ebola et plus récemment sur les coronavirus. Ces différents travaux réalisés, bien que leurs résultats soient parfois mitigés, ont permis de révéler certaines cibles et certains mécanismes de la molécule.

Lors de l'infection au coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARSCoV-1), une étude a été réalisée sur des cellules Vero E6 (cellules épithéliales de rein provenant d'un singe vert africain, *Cercopithecus aethiops*) préalablement inoculées avec le virus, puis exposée à la chloroquine. Les résultats montrent une inhibition de la réplication virale du SARS-CoV-1 dans les cellules Vero E6 [55]. La chloroquine pénètre dans le noyau et s'intercale dans la double hélice d'ADN par l'un des cycles hexagonaux (N-N), empêchant aussi sa séparation et sa réplication [26]. Ils sont en accord avec d'autres travaux qui démontrent que la chloroquine possède un effet antiviral significatif et qu'elle pourrait être utilisée en prophylaxie ou en traitement de l'infection [40]. Des résultats similaires ont été obtenus concernant le MERS-CoV [36]. Très tôt après l'identification du virus du coronavirus 2 du syndrome respiratoire sévère (SARS-CoV-2), on a pensé à utiliser l'hydroxychloroquine comme traitement. Une étude faite *in-vivo* a montré un fort potentiel contre le virus, comme cela avait été démontré contre le SARS-CoV-1 ou le MERS-CoV [56]. Des premiers travaux chez l'Homme ont montré que l'hydroxychloroquine était associée à une diminution du portage viral nasopharyngé après 6 jours de traitements. Depuis, de nombreuses études ont montré des résultats contradictoires [51].

6.1.5. Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique de l'hydroxychloroquine est complexe du fait de son grand volume de distribution et de sa grande demi-vie [45]. De même, cette pharmacocinétique complexe, des 4-aminoquinoléines, pourrait expliquer les différences notables entre les études *in vitro* et *in vivo* [57].

6.1.5.1. Absorption :

L'hydroxychloroquine est administrée par voie orale, sous forme de sel, le sulfate d'hydroxychloroquine [57]. Elle est absorbée dans la partie haute du tractus intestinal [45]. Son absorption est quasi totale et très rapide après une administration orale [58]. Un repas riche en graisse ou en protéine, augmente son absorption [59]. D'ailleurs, il est conseillé de la prendre après le repas.

Le pic de concentration plasmatique est atteint en 4 à 12 h après l'administration de la dose. Les taux plasmatiques s'équilibrent en 4 à 6 semaines [50]. Sa biodisponibilité est comprise entre 0,7 et 0,8 [45].

6.1.5.2. Distribution :

Son volume de distribution est important : 47,257 litres [45]. Dans le plasma, elle est liée à 50% avec les protéines [60], comme l'albumine et l' α -glycoprotéine [61]. Elle a un tropisme pour les compartiments intracellulaires. En tant que base faible, elle s'accumule dans les organites acides, endosomes, appareil de Golgi, et surtout dans les lysosomes, qui sont des sites d'action importants de la molécule [45]. Les lysosomes se trouvent dans toutes les cellules. Cependant, ils sont particulièrement présents en plus grande quantité dans les cellules du système immunitaire, telles que les macrophages, neutrophiles, effectivement, celles-ci en ont besoin pour exercer leur fonction [62].

La concentration en hydroxychloroquine dans la peau est 100 à 200 fois supérieure à celle du plasma [59]. En effet, l'hydroxychloroquine se lie fortement à la mélanine. Elle s'accumule donc préférentiellement au niveau de la peau et des yeux. Ce qui peut expliquer en partie ses effets secondaires ou son efficacité dans les pathologies cutanées [45].

Par ailleurs, de plus fortes concentrations sont retrouvées dans la rate, puis le foie, les reins, les poumons, le cœur, les muscles et le cerveau. En revanche, il n'y a quasiment pas d'accumulation dans les tissus adipeux [59].

Sa distribution aux organes profonds tels que les tissus lymphoïdes, les cellules immunitaires ou la moelle épinière n'est pas bien connue. En effet, le modèle tri-compartimental n'est pas adapté à l'hydroxychloroquine pour prédire sa concentration [45].

6.1.5.3. Métabolisation :

L'hydroxychloroquine est métabolisée dans le foie, en trois métabolites : le déséthylchloroquine (DCQ), déséthyl-hydroxychloroquine (DHCQ), et le bis déséthylhydroxychloroquine (BDCQ) [60]. Puis 50% des métabolites sont excrétés par les reins sans modification [63]. Seule la déséthyl-hydroxychloroquine est un métabolite actif de l'hydroxychloroquine [64] possédant une pharmacocinétique et une activité pharmacologique comparable [65].

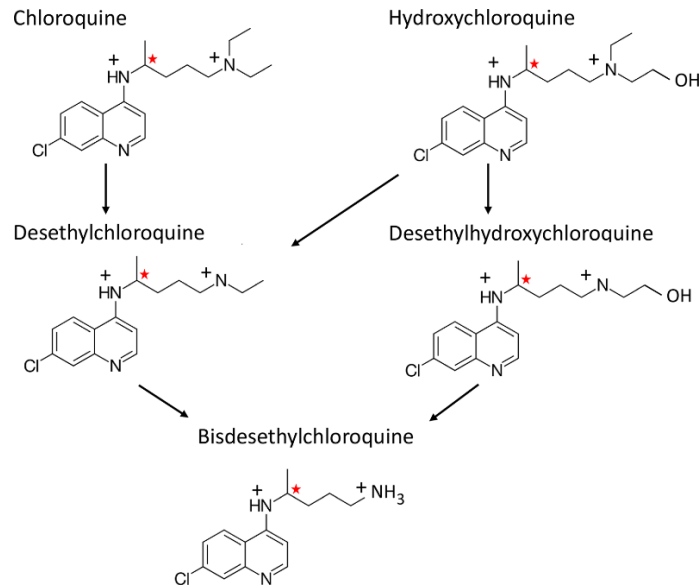


Figure 9 : Métabolisme de la chloroquine et l'hydroxychloroquine [66].

La métabolisation par les cytochromes P450 (CYP), donne naissance à des métabolites en catalysant la déalkylation de la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Ces molécules sont métabolisées par les CYP1A1, CYP2C8, CYP2D6 et CYP3A4, qui sont présents en quantité variable chez les individus, ce qui explique la variabilité interindividuelle [45]. Enfin, 62% de l'hydroxychloroquine est excrétée sans être métabolisée [57].

6.1.5.4. Elimination :

Son élimination est lente, elle peut rester plus de 1000 heures dans l'organisme [45]. Sa demi-vie est de 20 à 60 jours [67]. Cette longue demi-vie, associée à l'affinité pour la mélanine conduit, à une bioaccumulation dans les tissus oculaires après un traitement chronique [63]. Elle est éliminée par le rein, ce facteur est à prendre en compte, en particulier chez les personnes atteintes de problème rénal [45]. 50% à 60% de la dose administrée se retrouvent dans les urines, dont 70% sous forme inchangée, 25% sous forme déséthylchloroquine et 5% sous forme d'autres métabolites.

6.1.6. Indication :

Ce médicament est indiqué dans les cas suivants :

- Accès palustre
- Lupus érythémateux discoïde
- Lupus érythémateux disséminé, traitement d'appoint (du)
- Lupus érythémateux disséminé, traitement préventif des rechutes (du)
- Lupus érythémateux subaigu
- Paludisme, traitement préventif (du)
- Photo-dermatose solaire, traitement préventif (de la)
- Traitement de la polyarthrite

-Action de l'hydroxychloroquine sur coronavirus

La chloroquine et l'hydroxychloroquine empêcheraient la mutation du virus Sars-CoV-2 dans des cellules cultivées in vitro, stoppant ainsi efficacement sa réplication et sa propagation. En vie réelle, ces traitements diminueraient la charge virale, et donc le temps de port du virus, comme l'affirment les scientifiques de l'IHU Méditerranée. Au cours de leur dernière étude, la charge virale dans les écouvillons nasopharyngés testés quotidiennement montre une réduction significative, 6 jours après l'inclusion. [68]

Contre-indication :

La chloroquine ou l'hydroxychloroquine sont contre indiquées dans les cas suivants : Allergie à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine, Rétinopathie (ou autre maladie chronique de l'œil) [86]

6.1.7. Effets indésirables de l'hydroxychloroquine :

Les effets secondaires les plus courants pouvant survenir avec l'hydroxychloroquine comprennent :

- Céphalée
- Vertige
- La diarrhée
- Des crampes d'estomac
- Vomissement
- Insomnie

Ces effets secondaires bénins peuvent disparaître en quelques jours voire quelques semaines.

Les effets secondaires grave et leurs symptômes peuvent inclure une vision floue ou autres changements de visions. Les maladies cardiaques, y compris l'insuffisance cardiaque et les problèmes de rythme cardiaque ; certains cas ont été mortels à savoir :

- Bourdonnement dans les oreilles ou perte auditive
- Gonflement rapide de la peau
- Urticaire
- Bronchospasme léger ou sévère
- Gorge irritée
- Hypoglycémie sévère
- Faiblesse musculaire
- Prurit
- Perte de cheveux
- Effets sur la santé mentale, y compris les pensées suicidaires [69]

6.2. Azithromycine :

6.2.1. Historique :

L'azithromycine a été découverte en 1980 par une équipe de yougoslave : Gabrijela Kobrehel, Gorjana Radobolja-Lazarevski et Zrinka Tamburasev dirigés par le serbe Dr Slobodan Dokic. Elle a été brevetée en 1981[71]

L'Azithromycine est un médicament anti-infectieux (antibiotique) utilisé pour prévenir ou traiter l'infection à complexe Mycobacterium avium (MAC) [72]. Une fois dans l'organisme, ils modifient la synthèse des protéines bactériennes, ce qui provoque la mort des bactéries. Médicament de la classe des azalides (famille des macrolides), l'Azythromycine est un dérivé de l'érythromycine A comprenant un atome d'azote dans le cycle lactone. Son nom chimique est le 9-déoxy-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A.

A partir du 10 juin 2020, L'azithromycine fait partie de la liste modèle des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (liste mise à jour en août 2019).

6.2.2. Mécanisme d'action :

Inhibition de la synthèse protéique bactérienne acide ribonucléique (ARN)-dépendante, par fixation sur la **sous-unité 50s** du ribosome (ARN ribosomique 23s) :

- Essentiellement bactériostatique ou lentement bactéricides à doses élevés ;
- Effet temps-dépendant (sauf pour azithromycine qui est concentration) ;

- Effet post-antibiotique. [73]

6.2.3. Structure :

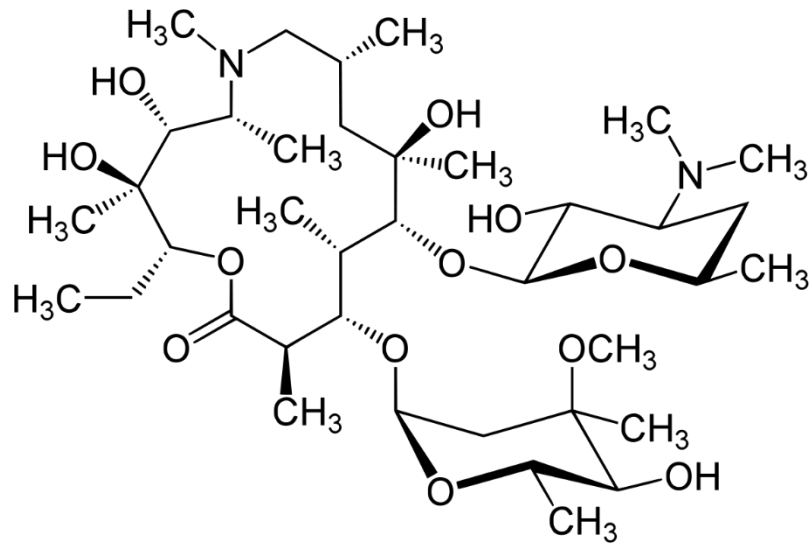


Figure 10 : Structure de l'Azithromycine [70]

6.2.4. Pharmacocinétique :

6.2.4.1. Absorption :

La biodisponibilité d'azithromycine administrée par voie orale est d'environ 37 %. Le temps nécessaire pour atteindre des pics plasmatiques est de 2 à 3 heures.

6.2.4.2. Distribution :

L'azithromycine administrée par voie orale est largement distribuée dans tout le corps. Des études pharmacocinétiques ont montré que les concentrations d'azithromycine mesurées dans les tissus (comme le poumon, le foie, la bile, les reins, ou les amygdales) étaient plus élevées (jusqu'à 50 fois) par rapport à celles mesurées dans le plasma, ce qui indique une forte liaison aux tissus cellulaires. Mais il ne passe pas dans le LCR. La liaison aux protéines sériques varie en fonction de la concentration plasmatique et va de 12% à 0,5 µg / ml à 52% à 0,05 µg d'azithromycine / ml de sérum. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (VVss) a été calculé à 31,1 l / kg.

6.2.4.3. Élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique reflète étroitement la demi-vie d'élimination des tissus de 2 à 4 jours. Environ 12% d'une dose d'azithromycine administrée par voie intraveineuse sont excrétés inchangés dans l'urine au cours des trois jours suivants. Des concentrations particulièrement élevées d'azithromycine inchangé ont été trouvées dans la bile humaine. Également dans la bile, dix métabolites d'azithromycine sans activité microbiologique ont été détectés.

6.2.5. Indication

Les macrolides sont efficaces contre les bactéries suivantes :

- Les cocci aérobies et anaérobies à Gram positif, sauf pour la plupart des entérocoques, de nombreuses souches de *Staphylococcus aureus* (en particulier les souches résistantes à la méticilline), et certains *Streptococcus pneumoniae* et *S. pyogenes*.
- *Mycoplasma pneumoniae* ;
- *Chlamydia trachomatis* ;
- *Chlamydophila pneumoniae* ;
- *Legionella* spp ;
- *Corynebacterium diphtheriae* ;
- *Campylobacter* spp ;
- *Treponema pallidum* ;
- *Propionibacterium acnes* ;
- *Borrelia burgdorferi*.

Bacteroides fragilis est résistant. La clarithromycine et l'Azithromycine sont particulièrement actives contre *Haemophilus influenzae* et contre *Mycobacterium avium* complex. Les macrolides sont considérés comme les médicaments de choix dans les infections à pneumocoques et à streptocoques du groupe A lorsque la pénicilline ne peut être utilisée. Cependant, les pneumocoques présentant une sensibilité réduite à la pénicilline sont souvent résistants aux macrolides dans certaines populations, jusqu'à 20% de *S. pyogenes* sont résistants aux macrolides. Du fait de leur activité contre les germes pathogènes respiratoires atypiques, ils sont souvent utilisés empiriquement dans le traitement des infections des voies respiratoires inférieures, mais un autre médicament est souvent nécessaire pour couvrir les pneumocoques résistants aux macrolides. [74]

Action de l'azithromycine sur le coronavirus

L'Azithromycine est un antibiotique qui fait partie de la famille des macrolides. Ces derniers agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries et se diffusent notamment à l'intérieur

de nos cellules. Le coronavirus étant un virus à mécanisme d'infection intracellulaire, cet antibiotique pourrait interagir avec le virus et diminuer la gravité et la durée des symptômes. [75]

Contre-indication :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Allergie aux macrolides,
- Insuffisance hépatique grave,
- En association avec des médicaments contenant du cisapride,
- De la colchicine,
- De l'ergotamine ou de la dihydroergotamine.

6.2.6. Effets indésirables :

Les effets secondaires de l'Azithromycine sont les suivantes :

- Diarrhée,
- Des nausées,
- Des vomissements,
- Les céphalées,
- La douleur abdominale,
- L'anémie.

Consulté votre médecin en cas de :

- Candidose,
- Maux de gorge, et du cou,
- Douleur musculaire,
- Anorexie,
- Digestion difficile,
- Agitation,
- Flatulence,
- Bouche sèche,
- Trouble visuel,
- Douleur thoracique,
- Douleur articulaire,
- Essoufflement,
- Saignement du nez,

- Sècheresse de la peau,
- Constipation,
- Démangeaison,
- Frisson,
- Urticaire,
- Anxiété,
- Difficulté à uriné,
- Insomnie,
- Sensation vertigineuse,
- Mal de dos,
- Trouble de gout,
- Délire,
- Crises hystériques et tentative de suicide.

6.3. La vitamine C :

6.3.1. Structure :

La structure chimique de l'acide ascorbique (noté AA) fut établie par Haworth en 1932. Sa formule chimique est $C_6H_8O_6$. Il possède une fonction ène-diol, deux fonctions alcool et une fonction lactone qui unit les carbones C1 et C4. Sa forme oxydée est l'acide déhydroascorbique (noté DHA), de formule chimique $C_6H_6O_6$. Les autres noms de l'acide ascorbique sont la vitamine C, l'acide L-thréo-hex-2-enoiquegamma-lactone et l'acide L-xyloascorbique ; ce dernier fait référence à ses propriétés antiscorbutiques.[76]

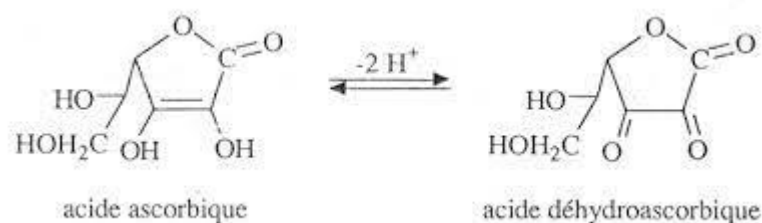


Figure 11 : Transformation de l'acide ascorbique en DHA par oxydation[77].

6.3.2. Propriété physico-chimique :

L'acide ascorbique se présente sous la forme d'une poudre blanche ou jaunâtre. Il est hydrosoluble, peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Il est stable à l'état solide à l'abri de la lumière et de l'humidité. Cependant en solution aqueuse il s'altère très rapidement au contact de l'oxygène. Cette oxydation est accélérée par la chaleur, les alcalins, et les ions métalliques.[78]

6.3.3. Pharmacocinétique :

6.3.3.1. Absorption :

L'absorption de la vitamine C se fait au niveau de l'intestin grêle en quasi-totalité et préférentiellement dans l'iléon.

L'absorption se fait par un mécanisme de transport actif majoritaire. SVCT1 et SVCT2 sont des transporteurs sodium dépendant. La forme oxydée (déshydroascorbate) est diffusée par les transporteurs du glucose GLUT1,2et 4 qui se trouve dans les membranes basales des entérocytes.

6.3.3.2. Distribution :

L'acide ascorbique, après ingestion passe rapidement dans le sang puis diffuse dans les cellules circulantes et tous les tissus.

6.3.3.3. Elimination :

La vitamine C est éliminée dans les urines sous formes inchangée et sous forme de métabolites.[78]

Aux doses physiologiques, le principal métabolite urinaire est l'acide oxalique (55%). On trouve également l'acide ascorbique et l'acide déshydroascorbique (25%).

Indication :

Il est utilisé dans la prévention ou le traitement du scorbut, l'avitaminose C, la méthémoglobinémie idiopathique du nourrisson et méthémoglobinémie chez les sujets déficients en G6PD.

Contre-indication :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Antécédant de calculs des voies urinaires (dose supérieure à 1g par jour),
- Phénylcétonurie (comprimé à croquer : présence d'aspartam)

Effets indésirables :

A forte dose (supérieure à 1 g) ce médicament peut provoquer :

- Des brûlures d'estomac,
- Diarrhée,
- Calculs des voies urinaires.

METHODOLOGIE

IV.METHODOLOGIE :

1. Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le centre de prise en charge des patients atteints de COVID-19 au CHU de l'hôpital du Mali.

C'est un Hôpital de 3^e référence, situé sur la Rive Droite du fleuve Niger de Bamako à Missabougou en Commune VI. L'Hôpital du Mali est un don de la République Populaire de Chine à la République du Mali. Il a été inauguré en 2010 et équipé en grande partie par le partenaire chinois. Il comprend essentiellement :

- Un (01) bloc administratif comprenant les bureaux de la direction, la consultation externe, le bureau des entrées, la pharmacie hospitalière, les urgences et la réanimation ;
- Un (01) bloc technique qui comprend le laboratoire, l'imagerie médicale, l'exploration fonctionnelle et le bloc opératoire ;
- Un (01) bloc d'hospitalisation qui comprend la chirurgie (neurochirurgie, chirurgie thoracique, chirurgie générale, traumatologie et la gynécologie), la médecine et la pédiatrie ;
- Des bâtiments annexes qui comprennent une (01) cantine pour le personnel, une (01) mosquée, une (01) morgue, une (01) buanderie, un (01) bloc de distribution électrique, un (01) local de vente de produits de première nécessité, des latrines extérieures, cinq (05) hangars dont un (01) pour les accompagnants des hospitalisés, un (01) pour les malades en consultation externe, un (01) au service des urgences pour les accompagnants, un (01) pour protéger les appareils de climatisation du bloc opératoire et un (01) pour la cuisine, une (01) salle de gaz, deux (02) salles dont une pour la formation et l'autre pour l'accueil des mères des enfants prématurés hospitalisés, une mini banque de sang, etc. ;
- Un service de radiothérapie qui a été financé sur budget d'Etat et construit grâce à la coopération avec l'Autriche. Inauguré en février 2012, il fonctionne depuis avril 2014. Il comprend :
 - ✓ Quatre (04) bureaux dont deux (02) bureaux pour médecin, un (01) pour le physicien médical et un (01) pour l'accueil ;
 - ✓ Huit (08) salles dont deux (02) salles de consultation, une (01) salle de dosimétrie, une (01) salle de réunion, une (01) salle de repos pour le personnel, une (01) salle de scanner, une (01) salle de chimiothérapie, une (01) de stockage ;
 - ✓ Quatre (04) toilettes dont deux (02) pour le personnel et deux (02) pour le public ;

✓ Un (01) bunker.

L'Hôpital dispose aussi de deux (02) groupes électrogènes dont un (01) pour le service de radiothérapie, un (01) pour l'alimentation en électricité pendant les périodes de coupures de courant.

La structure a une capacité actuelle de cent trente-deux (132) lits d'hospitalisation. Il est envisagé que cette capacité progresse pour atteindre quatre cent (400) lits, conformément au Projet d'Établissement Hospitalier (2014-2018) et grâce à la possibilité d'extension sur une superficie de plus de quinze (15) hectares disponibles. Ce développement progressif permettra de répondre à la plupart des besoins de référence de l'ensemble des populations du Mali. Il permettra aussi de renforcer les capacités de formation de nos futurs professionnels de santé, dans un établissement qui est déjà un Centre Hospitalo-universitaire (CHU) avec la signature effective de la convention hospitalo-universitaire. La mise en œuvre de cette convention attend toujours la signature de l'Arrêté interministériel d'approbation par les ministres en charge de l'enseignement supérieur et celui en charge de la santé.

2. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétro prospective portant sur les effets indésirables de la chloroquine et de l'azithromycine.

3. Période d'étude :

L'étude s'est déroulée Juillet 2021 à Juillet 2024.

4. Population d'étude :

L'étude a concernée tous les patients admis dans la structure de prise en charge de COVID-19 du CHU Hôpital du Mali.

5. Echantillonnage

L'échantillonnage était exhaustif et a concerné les données de tous les patients hospitalisés dans la structure de prise en charge COVID-19 du CHU Hôpital du Mali durant la période Janvier 2020 à Septembre 2020

5.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients admis dans la structure de prise en charge COVID-19 du CHU Hôpital durant la période d'étude.

5.2. Critères de non-inclusion :

Ne faisaient pas partie de notre étude les patients dont les dossiers médicaux comportaient beaucoup de données manquantes ainsi que les patients hospitalisés ayant les dossiers non exploitables.

5.3. Collecte des échantillons :

Les données ont été collectées sur des fiches d'enquête conçues à partir des dossiers médicaux des patients admis dans la structure de prise en charge malades covid-19 positif du CHU Hôpital du Mali. Elle comprenait des variables concernant les patients, les médicaments (chloroquine et Azithromycine), les médicaments associés, les effets indésirables.

6. Variables

Age : Cette variable nous a permis de déterminer l'âge moyen l'écart type et la médiane

Sexe: Cette variable nous a permis de déterminer le sexe ratio.

Profession : comme profession nous avons considéré : professionnelle de santé, commerçant, étudiant/élève, militaires, ménagère, agent minier, ouvriers/artisan, ménagère... Nous ne nous sommes pas intéressés à cette variable parce qu'elle n'avait pas d'impact sur notre étude.

Nationalité : nous avons considéré les nationalités suivantes : malienne, non malienne, indéterminées (les personnes dont les nationalités sont indéterminées). La nationalité n'a pas été prise en compte puisqu'elle n'avait aucun impact sur nos résultats.

Résidence : Bamako rive gauche, Bamako rive droite, autres (hors de Bamako et la résidence inconnue). Cette variable n'avait pas d'impact sur nos résultats.

Médicaments associés : Comme médicaments associés nous avons utilisé enoxaparine-sodique, et ceftriaxone.

Mode d'acquisition des médicaments : Il s'agissait de la pharmacie hospitalière et de la pharmacie privée. Cette variable n'avait pas d'impact sur nos résultats.

Voie d'administration : nous avons considéré voie orale, la voie parentérale. Cette variable n'avait pas d'impact sur nos résultats.

Date d'admission : Cette variable n'avait pas d'impact sur nos résultats.

Délai d'apparition des EI : Cette variable nous a permis de connaître le premier effet indésirable.

Evolution : nous avons eu des évolutions stationnaires, favorables et défavorable.

Conduite à tenir : Cette variable nous a permis de déterminer si la dose doit être diminuer ou continuer ou administré l'antidote.

Effets indésirables : Ce sont les évènements indésirables liés à la prise de la chloroquine et de l'Azithromycine.

Les effets indésirables liés à la chloroquine selon la littérature :[69]

Les évènements indésirables liés à la chloroquine selon la littérature sont les suivants : Douleurs articulaires, douleurs thoraciques, essoufflements, agueusie, anosmie, dyspnée,

frissons, fièvre, anémie, faiblesse musculaire, trouble du rythme, démangeaisons, troubles visuels, troubles du sommeil, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, diarrhées. Ces différents effets indésirables ont fait leur apparition chez des patients et nous avons tenu compte de tous ces effets.

Les effets indésirables liés à l'Azithromycine selon la littérature :[74]

Les effets indésirables liés à l'Azithromycine selon la littérature sont les suivants : diarrhée, des nausées, et des vomissements, céphalées, douleur abdominale, anémie, candidose, maux de gorge, et du cou, douleur musculaire, anorexie, digestion difficile, agitation, flatulence, bouche sèche, trouble visuel, douleur thoracique, douleur articulaire essoufflement, saignement du nez, sécheresse de la peau, constipation, démangeaison, frisson, urticaire, anxiété, difficulté à uriné, insomnie, sensation vertigineuse, mal de dos, trouble de gout, délire, crises hystériques et tentative de suicide.

Ces différents effets indésirables ont fait leur apparition chez des patients et nous avons tenu compte de tous ces effets.

Considération éthique :

Nous avons au préalable obtenu l'accord du chef de service de la pharmacie hospitalière pour débiter l'enquête. Et tous les résultats obtenus ont au préalable été approuvés avant d'être utilisés. Aucune donnée d'identification personnelle n'a été collecté dans les dossiers médicaux des patients. Un numéro d'anonymat a été attribué à chaque dossier.

Analyse et saisie des données :

La saisie a été faite avec le Word version 2019. L'analyse et le traitement des données ont été faites avec Excel version 2019.

RESULTATS

V. RESULTATS :

Les critères d'inclusion nous ont permis d'intégrer 420 patients. Après analyse des données, les résultats qui répondent exactement aux objectifs sont les suivants :

Tableau I : Répartition des patients par tranches d'âge en année

Tranches d'âge (ans)	Effectifs	Pourcentage (%)
0 à 20	34	8,09
21 à 40	170	40,48
41 à 60	135	32,14
61 et plus	81	19,29
Total	420	100,0

Dans notre étude la tranche d'âge la plus représentée était de 21 à 40 ans soit 40,48% avec une moyenne d'âge de 43,74 ans.

Tableau II : Répartition des patients par sexes

Sexe	Effectifs	Pourcentage (%)
Femme	167	39,8
Homme	253	60,2
Total	420	100,0

Les hommes étaient majoritaires dans notre étude avec 60.2%. Avec un Sex-ratio de 1,52 en faveur des hommes.

Tableau III : Répartition des patients par professions

Profession	Effectifs	Pourcentage (%)
Administrateurs	121	28,81
Agents commercial	49	11,67
Agents EDM/SOMAGEP	5	1,19
Artisan/Ouvriers	25	5,95
Enseignants	15	3,57
Elèves/Étudiants	29	6,90
Journalistes	2	0,48
Ménagères	56	13,33
Militaires	20	4,76
Professionnels de Santé	43	10,24
Transports	10	2,38
Vétérinaire	1	0,24
Autres	44	10,48
Total	420	100,0

Les administrateurs étaient les plus représentés avec **121** comme effectifs soit **28,81%**.

Autres : Les patients dont la profession n'était pas indiquée.

Tableau IV : Répartition des patients par nationalité

Nationalité	Effectifs	Pourcentage (%)
Maliennne	332	79,04
Non-Maliennne	36	8,57
Indéterminé	52	12,38
Total	420	100,0

La majorité de nos patients avait la nationalité Maliennne soit 79,04%.

Indéterminés : la nationalité inconnue

Tableau V : Répartition des patients par résidence

Résidence	Effectifs	Pourcentage (%)
Bamako/Rive Droite	283	67,38
Bamako/Rive Gauche	103	24,52
Autres	34	8,10
Total	420	100,0

Plus de la moitié des patients résidait à Bamako sur la rive droite avec 67,38%.

Autres : Les patients dont la résidence n'étaient pas indiqué

Tableau VI : Répartition des patients par dates d'admission

Date d'admission	Effectifs	Pourcentage (%)
01/01/2020 au 31/04/2020	192	45,71
01/05/2020 au 31/08/2020	228	54,29
Total	420	100,0

Dans notre étude la majorité des patients ont été admis à l'Hôpital du Mali du 01/05/2020 au 31/08/2020 avec 54,29%.

Tableau VII : Comparaison des Effets Indésirables de la chloroquine et de l'Azithromycine selon la littérature

Effets Indesirables	Chloroquine	Azithromycine
Insomnie	+	+
Prurits	+	-
Tremblements	+	+
Céphalée	+	+
Vertige	+	+
Vomissement	+	+
Crampe d'estomac	+	+
Diarrhée	+	+
Bourdonnement d'oreille ou Trouble auditive	+	-
Nausée	-	+
Anomalie de la NFS	-	+
Somnolence	-	+
Transpiration excessive	-	+
Gonflement de la peau	+	-
Sècheresse de la peau	-	+
Hypoglycémie	+	-
Maux de gorge	+	+
Bronchospasme	+	-
Perte de cheveux	+	-
Effet sur la santé mentale	+	-
Trouble de gout	-	+
Saignement du nez	-	+
Flatulence	-	+
Essoufflement	-	+
Faiblesse musculaire	+	+
Total	16	18

L'Azithromycine avait présenté plus d'Effet Indésirable que la chloroquine

+ : présence d'effets indésirables

- : absence d'effets indésirables

Tableau VIII : Répartition des patients selon les Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine/Azithromycine)

El du Chloroquine Azithromycine	Effectifs	Pourcentage (%)
Diarrhée	76	37,81
Insomnie	30	14,93
Prurits	1	0,50
Tremblements	67	33,33
Autres	27	13,43
Total	201	100,0

Au total 201 sur 420 ont présenté des effets indésirables et l'Effet Indésirable le plus présenté était la diarrhée avec 37,81%.

Tableau IX : Répartition selon les médicaments associés

Médicaments associés	Effectifs	Pourcentage (%)
Enoxaparine sodique	144	60,25
Ceftriaxone	82	34,31
Enoxaparine-sodique +Ceftriaxone	13	5,44
Total	239	100,0

Le médicament le plus associé a été l'énoxaparine-sodique avec 60,25%

Tableau X : Répartition selon le mode d'acquisition du traitement

	Fréquence	Pourcentage
Pharmacie de l'hôpital	420	100,0
Pharmacie privée	0	0
Total	420	100

Tous les médicaments provenaient de la pharmacie CHU l'hôpital du Mali soit 100%

Tableau XI : Répartition des patients selon les principales voies d'administration utilisées

	Fréquence	Pourcentage
Voie orale	420	100,0
Total	420	100

Tous les patients avaient reçu leur traitement par voie orale.

Tableau XII : Répartition selon le délai d'apparition de l'effet indésirable

Délai d'apparition EI (jour)	Effectifs	Pourcentage (%)
0 à 2 jours	107	53,23
3 à 5 jours	94	46,77
Total	201	100

La majorité des patients avaient manifestés les EI de **0 à 2** jours. Avec une moyenne de **2,5** jours

Tableau XIII : Répartition selon la conduite à tenir des cas d'Effet Indésirable

Conduite à tenir	Effectifs	Pourcentage (%)
Administration d'antidote	1	0,50
Continuer le traitement	180	89,55
Diminuer les doses	20	9,95
Total	201	100,0

Parmi les patients qui ont présentés des effets indésirables, 180 patients ont continué le traitement soit 89,55%, 1 seul patient a reçu l'antidote. ET L'arrêt de traitement a été observée chez la seule personne sinon pour les 20 patients restant la dose a été diminué.

Tableau XIV : Répartition selon l'évolution

Evolution	Effectifs	Pourcentage (%)
Stationnaire	4	1,99
Favorable	176	87,56
Défavorable	21	10,45
Total	201	100,0

Il y a eu une évolution favorable chez 176 patients soit 87,56%.

Tableau XV : Tableau croisé Sexe * Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine)

Sexe	Diarrhée	Insomnie	Prurits	Trembleme	Autres	Total
Femme	25	7	1	28	11	72
Homme	51	23	0	39	16	129
Total	76	30	1	67	27	201

Les hommes ont fait plus d'effets indésirables avec un total de 129 et l'effet le plus représenté était la diarrhée suivie tremblement, insomnie tandis que chez les femmes on a observé plus de tremblement suivi de la diarrhée, insomnie

Autres : Ce sont les autres effets Indésirables de l'Azithromycine et de la chloroquine.

Tableau XVI : Tableau croisé âge et Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine)

Age	Diarrhée	Insomnie	Prurits	Tremblem ents	Autre	Total
0 à 20	4	0	0	5	2	11
21 à 40	16	2	0	19	13	50
41 à 60	37	13	1	21	6	77
61 et plus	19	15	0	22	6	62
Total	76	30	1	67	27	201

Il y a eu plus d'effet indésirable chez les patients d'âge compris entre 41 à 60 ans et ont fait plus de diarrhée suivie du tremblement. Chez toutes les autres tranches d'âge le tremblement qui est majoritaire suivi de la diarrhée.

Tableau XVII : Tableau croisé médicaments associés et Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine)

Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine))	Médicaments associés				Total
	Sans médicament associé	Enoxaparine- sodique	Ceftriaxone	Enoxaparin- sodique+ceftriaxone	
Diarrhée	16	43	15	2	76
Insomnie	1	22	3	4	30
Prurits	0	1	0	0	1
Tremblements	19	33	12	3	67
Autre	14	8	5	0	27
Total	50	107	35	9	201

Aucun médicament n'a été associé chez 50 patients, 107 patients ont reçu enoxaparine-sodique avec 43 patients pour la diarrhée, 22 pour l'insomnie, 1 pour le prurit 33 pour tremblements, 8 pour les autres. La ceftriaxone a été associée chez 35 patients dont 15 pour la diarrhée, 3 pour l'insomnie, 0 pour le prurit, 12 pour tremblements, 5 pour les autres. 9 patients ont reçu enoxaparine-sodique+ceftriaxone dont 2 pour la diarrhée, 4 pour insomnie, 0 pour prurit, 3 pour tremblements et 0 pour les autres.

Tableau XVIII : Tableau croisé Effets Indésirables des Médicaments et Evolution

Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine))	Evolution			
	Stationnaire	Favorable	Défavorable	Total
Diarrhée	0	62	14	76
Insomnie	1	28	1	30
Prurits	0	1	0	1
Tremblements	2	61	4	67
Autre	1	25	1	27
Total	4	176	21	201

Tableau XIX : Tableau croisé Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine) et Conduite à tenir

Effets Indésirables des Médicaments du protocole (Chloroquine Azithromycine)	Conduite à tenir			Total
	Administration d'antidote	Continuer le traitement	Diminuer les doses	
Diarrhée	1	75	0	76
Insomnie	0	30	0	30
Prurits	0	1	0	1
Tremblements	0	47	20	67
Autres	0	27	0	27
Total	1	180	20	201

L'antidote a été administré chez un seul patient diarrhéique. Le traitement a été continué chez 180 patient reparti comme suite 75 pour la diarrhée, 30 pour l'insomnie, 1 prurit, 47 pour tremblements, 27 pour les autres. Il y a eu diminution de la dose chez 20 cas de tremblements.

Tableau XX : Tableau croisé délai d'apparition et évolution

Délai d'apparition EI (jour)	Evolution			Total
	Stationnaire	Favorable	Défavorable	
0 à 2	2	89	16	107
3 à 5	2	87	5	94
Total	4	176	21	201

De 0 à 2 jour sur 107 patients présentant des effets indésirables il y a eu 2 cas d'évolution stationnaires, 89 cas favorable et 16 cas défavorable.

De 3 à 5 jours chez 94 cas d'effets indésirables 2 patients ont eu une évolution stationnaire, 87 cas favorable et 5 cas défavorable.

Tableau XXI : Tableau croisé conduite à tenir et évolution

Conduite à tenir	Evolution			Total
	Stationnaire	Favorable	Défavorable	
Administration d'antidote	0	1	0	1
Continuer le traitement	2	159	19	180
Diminuer les doses	2	16	2	20
Total	4	176	21	201

L'administration d'antidote a été un cas favorable. Il y a eu 19 cas défavorable avec le traitement azithromycine et chloroquine, malgré la dose diminuée on a eu 2 cas défavorable.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

VI. Commentaires et Discussions :

Les résultats que nous avons obtenus grâce à l'analyse et le traitement des données ont été commentés et discutés en tenant compte des objectifs que nous nous sommes fixés au début de cette étude.

Age

Dans notre étude la tranche d'âge la plus représentée était de 21 à 40 ans. Ce résultat est similaire à l'étude de **Diallo R** portant sur la « surveillance des évènements indésirables liés à l'utilisation de la chloroquine en association avec l'Azithromycine dans la prise en charge de la covid-19 au CHU du point G » où la tranche d'âge la plus représentée était aussi celle de 21 à 40 ans avec 60,39% [9]. A Mopti, **Samaké et al** ont rapporté également dans leur étude « La COVID-19 à Mopti : Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif » la même tranche d'âge dans leur étude [79].

Sexe

Les hommes étaient majoritaires dans notre étude avec 60.2%. Ce résultat est similaire à l'Etude intitulée « Profil épidémiologique de la COVID-19 dans la Région de Tombouctou au Mali » de **A DEMBELE** qui avait rapporté que le sexe masculin était le plus représenté [80]. Une étude menée par **Samaké et al.** a également trouvé une prédominance masculine avec 68%[79] Ces deux résultats similaires à le nôtre pourrait s'expliquer par le fait que dans notre société les hommes sont plus actifs que les femmes, par conséquent ils sont donc plus exposés au virus que les femmes qui restent le plus souvent à la maison [9]. L'ACE-2 est présente en quantité plus importante chez l'homme, dû à l'influence des hormones sexuelles, son activité reste néanmoins identique, ce qui fait que cette différence n'est pas significative [81]. Bien qu'il y ait des différences entre population, il semble que les hommes risquent plus que les femmes d'être hospitalisés, d'entrer en réanimation, et de décéder.[82]

Résidence

La majorité des patients résidait à Bamako à 91.90%. Ce résultat est similaire à l'étude de **Diallo R** dont la majorité des patients résidait à Bamako à 69,80% [9]. Ce résultat pourrait s'expliquer par notre lieu d'étude qui se situait à Bamako.

Profession

Les administrateurs étaient les plus représentés avec 28 ,81%. En Guinée, selon **CAMARA S** et al. dans leur étude « Profil Epidémiologique et évolutif des patients atteints de la maladie à coronavirus hospitalisés au CT-Epi Donka du 01 Avril au 05 Août 2020 » Les cadres ont été les couches socio-professionnelles les plus touchées par la maladie avec des fréquences de

34,4% [83]. Contrairement à Tombouctou **A DEMBELE** a rapporté que les élèves/étudiants étaient plus représentés.[80]

Effet Indésirable

Dans notre étude sur 420 patients hospitalisés 47,9 % (201) avaient manifesté des effets indésirables liés à l'association de la Chloroquine et de l'Azithromycine. Ce résultat est supérieur à celui de **Diallo R**, sur 404 patients hospitalisés 41,6 % (168) avaient manifesté des effets indésirables liés à l'association de la Chloroquine et de l'Azithromycine [9]. Aussi l'étude « Évaluation de l'association Hydroxychloroquine et Azithromycine comme traitement de la maladie Covid-19 » de l'**HMRUO**, sur les 84 patients atteints du COVID-19 qui avaient reçu le protocole Hydroxychloroquine + Azithromycine, les effets secondaires ont été constatés chez 9.5% patients [84]. Lors de l'étude menée par Samaké et al., 49,6 % des patients avaient présenté des signes fonctionnels qui pourraient être considérés comme effets indésirables liés à l'association Azithromycine Chloroquine [79].

Notre fréquence d'effets indésirables se rapproche de celle de l'étude de **David. P** « Effets indésirables des médicaments utilisés dans la COVID19 : les données chiffrées au 22 avril 2020 » et celle de **Samaké. al** contrairement à l'étude de l'**HMRUO**, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que nous avons des tailles d'échantillons différentes.

Dans notre étude la diarrhée (37,81%) était le symptôme majoritaire suivi des tremblements (33,33%) et des insomnies (14,93%). **Diallo R** a rapporté les céphalées (12,2%) comme effets indésirables majoritaires suivi des troubles du sommeil (9,6%) et anorexie (9,3%).

En revanche dans l'étude de **David. P**, l'effet indésirable cardiaque était le plus représenté avec 14,64 % chez les patients traités avec l'association Azithromycine/Chloroquine [85]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'âge moyen des patients dans son étude était de 63 ans et 47,4 % des déclarations de ces effets étaient observés chez des personnes de 65 ans ou plus.

Le délai d'apparition d'effets indésirables après la prise des médicaments

Dans notre étude, le délai d'apparition majoritaire des effets indésirables était de 0 à 2 jours (107/201) suivi de 3 à 5 jours. **Diallo R** a rapporté un délai d'apparition compris entre (1 - 11) jours pour la diarrhée, entre (3 – 15) jours pour le trouble du sommeil [9]. La majorité des patients ont fait la diarrhée qui est un effet indésirable fréquent chez l'Azithromycine. Le délai d'apparition des effets indésirables dans notre étude était proche de celui de **Diallo R**.

Le lien entre les effets indésirables après la prise de médicament et l'évolution de la maladie ;

Dans notre étude, 14 patients manifestant des effets indésirables ont eu une évolution défavorable. Dans l'étude de l'**HMRUO**, une amélioration chez tous les patients a été observés, sauf chez trois patients qui présentaient une forme sévère très avancée et dont l'évolution était irréversible [84].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. Conclusion :

La pandémie COVID-19 a touché toutes les catégories de la société des plus jeunes au plus âgés. Sur les 420 patients traités avec l'azithromycine et la chloroquine 47,9% ont manifesté des effets indésirables, et les effets les plus représentés ont été la diarrhée, les tremblements l'insomnie. Il a eu une évolution favorable chez 87,56% des patients présentant des effets indésirables. Et l'antidote a été administré chez un patient.

Une étude approfondie de ces effets indésirables devrait être envisagée afin de distinguer ceux de la Chloroquine et de l'Azithromycine.

VIII. Recommandations

Au terme de cette étude nous formulons les recommandations suivantes :

Au Ministère de la santé et du Développement Social :

- Continuer à sensibiliser la population quant au danger que présente la maladie à coronavirus
- Intensifier les campagnes de vaccination à travers le pays ;

Aux personnels de prise en charge des patients atteint de COVID-19

- Soutirer les bonnes informations et veiller à la complétude des dossiers médicaux des patients

Aux patients :

- Se rendre le plus tôt possible dans une structure de santé devant un symptôme de COVID-19
- Chercher toujours la bonne information à travers les outils (Médias traditionnels, sites web, réseaux sociaux, numéros verts...) mis à disposition par les autorités .
- Accepter de se faire vacciner

REFERENCES

IX. References:

- 1- Ciotti, M., et al., The COVID-19 pandemic. 2020. 57(6): p. 365-388.
- 2- He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? Journal of Medical Virology [Internet]. 2020 [cité 15 janv. 2021] ; 92(7):719-25. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25766>
- 3- Lapierre A, Fontaine G, Tremblay P-L, Maheu-Cadotte M-A, Desjardins M. La maladie à coronavirus (COVID-19) : portrait des connaissances actuelles. 12 mai 2020 ; 1:13-8.
- 4- Déclaration sur la troisième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la flambée de maladie à coronavirus (COVID-19) [Internet]. [Cité 25 Janv. 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/01-05-2020-statement-on-the-third-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/fr/news/item/01-05-2020-statement-on-the-third-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
- 5- Coronavirus en Afrique : quels sont les pays impactés ? [Internet]. TV5MONDE. 2020 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/afrique/coronavirus-en-afrique-quels-sont-les-pays-impactes-350968>
- 6- Gouvernement la République du Mali. mli_gouv_communique_25_03_2020.pdf [Internet]. [Cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/mli_gouv_communique_25_03_2020.pdf
- 7- Ministère de la Santé et des Affaires Sociales. plan_covid19_mali_4mars.pdf_0.pdf [Internet]. [Cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/plan_covid19_mali_4mars.pdf_0.pdf
- 8- Maladie à coronavirus 2019 disponible sur : fr.wikipedia.org/wiki/maladie_a_coronavirus_2019
- 9- Rokiatou Diallo. Surveillance des événements indésirables liés à l'utilisation de la chloroquine en association avec l'Azithromycine dans la prise en charge de la covid-19 au CHU du point G. Thèse de pharmacie. Page 3
- 10- Juurlink DN. Considérations pour la prise en charge sécuritaire d'une infection au SRAS-CoV-2 au moyen de chloroquine, d'hydroxychloroquine et d'azithromycine. CMAJ [Internet]. 13 oct 2020 [cité 15 Janv 2021];192(41):E1242-6. Disponible sur: <https://www.cmaj.ca/content/192/41/E1242>

- 11- OMS Chimiothérapie du paludisme, Genève, 1956, p47.
- 12- LECHA P. Pharmacologie médicale, édition Masson, 198
- 13- Ministère de la santé République du MALI. DIRECTIVES_-_COVID_19_Vers1_15-04-2020_SD.pdf
- 14- Covid-19 :les zones d'ombre de l'enquête sur les vraies ... disponible sur <https://www.latribune.fr> >économie>international>c.... 20 janv 2020
- 15-Coronaviridae - Virus à ARN à sens positif - Virus à ARN à sens positif (2011) - ICTV [Internet]. [Cité 26 Nov. 2020]. Disponible sur: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae
- 16- GDSCreuse. La vaccination. Disponible sur : https://www.gdscreuse.fr/wp-content/uploads/2021/03/structure_virus.jpg
- 17- Yadav, Vaishali & Dwivedi, Vasudha & Verma, Akanksha & Arya, Richa. (2020). A threat that goes “viral” in the world: story of the COVID-19 (A popular science article). 10.13140/RG.2.2.31871.02725.
- 18- COVID-19 Curriculum. Basic Virology and Immunology. Disponible sur: <https://curriculum.covidstudentresponse.org/module-1-from-bench-to-bedside/basic-virology-and-immunology#basic-virology>.
- 19- Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. mars 2020;55(3):105924.
- 20- J Akram Meo SA, Klonoff DC. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. Res Strateg. :9.
- 21- A Strumia, Pascarella G, R Del Buono, Piliengo C, Bruno F, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. août 2020;288(2):192-206.
- 22- G. Balayla, Sinha N. Hydroxychloroquine and COVID-19. Postgrad Med J. sept 2020;96(1139):550-5.
- 23- Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. ACS Nano [Internet]. 30 mars 2020 [cité 21 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144809/>
- 24- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. mai 2020; 109:102433.

- 25- Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* Juill 2020; 157:104833.
- 26- SanJuan-Reyes S, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H. COVID-19 in the environment. *Chemosphere.* Janv 2021; 263:127973.
- 27- M. Lotfi, MR. Hamblin, N. Rezaei COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* Sept 2020; 508:254-66.
- 28- 1 Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne.* juin 2020;41(6):375-89.
- 29- Sharma, A.; Ahmad Farouk, I.; Lal, S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* 2021, 13, 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
- 30- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 15 févr 2020;395(10223):497-506.
- 31- Le dauphine Libéré. Symptômes : comment reconnaître le coronavirus. Disponible sur : <https://www.ledauphine.com/france-monde/2020/03/11/symptomes-comment-reconnaitre-le-coronavirus>.
- 32- S.,Dubuisson, D., J., Belouzard, Juckel. : Les coronavirus, ennemis incertains. *Médecine/sciences* 36, 633-641(2020).
- 33- World Health Organization : Maladies à coronavirus 2019 (COVID-19) : Vaccins disponible sur <https://www.who.int>>...>Article.
- 34- Thèse de Mr Abdessamad DAOUI: profil épidémiologique, clinique et biologique des patients COVID-19 hospitalisés au CHR Hassan II d'Agadir page 56...62.
- 35- Mali_plan_covid-19_draft5.pdf [Internet]. [cité 26 déc 2020]. Disponible sur: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/mali_plan_covid-19_draft5.pdf
- 36- (en) M Frisk-Holmberg, Y Bergqvist et U Englund, « Chloroquine intoxication [letter] », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 15, n° 4, avril 1983, p. 502–503 (PMID 6849790, PMID PMC1427797, DOI [archive], consulté le 1 AVRIL 2020).
- 37- Hydroxychloroquine (molécule) disponible sur <https://fr.m.wikipedia.org/wiki>
- 38- Esakandari H. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. 2020;10
- 39- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* mai 2020;109:102433
- 40- MJ Vincent, E Bergeron, Erickson BR, Benjannet S, TG Ksiazek, Rollin PE, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*

[Internet]. 22 août 2005 [cité 18 déc 2020];2. Disponible sur:

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

41- 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*. juill 2020;56(1):10594

42- Xu C, Zhu L, Chan T, Lu X, Shen W, Madigan MC, Gillies MC, Zhou F. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. *J Pharm Sci*. 2016 Feb;105(2):884-890. doi: 10.1002/jps.24663. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26429523.

43- ONDIMA Aimé GUY William : Etude de la chimio sensibilité in vivo et in vitro de *Plasmodium falciparum* aux antibiotiques dans une école primaire de Brazzaville (Congo) Thèse pharmacie, 1993, p26, n°4

44- Ducharme J, Fieger H, Ducharme MP, Khalil SK, Wainer IW. Enantioselective disposition of hydroxychloroquine after a single oral dose of the racemate to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. Août 1995;40(2):127-33.

45- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. mars 2020;16(3):155-66

46- PLAQUENIL 200 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/plaquenil-200-mg-cp-pellic-65584.html>

47- Jardiner-malin. Plantes et Santé. Le quinquina : l'arbre miraculeux du Pérou. Disponible sur : <https://www.jardiner-malin.fr/sante/quiquina-arbre-miraculeux-perou.html>

48- Jardiner-malin. Plantes et Santé. Le quinquina : l'arbre miraculeux du Pérou. Disponible sur : <https://t3t8k6v8.rocketcdn.me/wp-content/uploads/2020/09/Quinquina.jpg>

49- Guerriaud M. De la querelle du quinquina à la querelle de l'hydroxychloroquine, ou comment notre système de protection du médicament est mis à l'épreuve : une analyse historique, scientifique et juridique. *Médecine Droit*. août 2020;2020(163):96-101.

50- Al-Bari MdAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*. 1 juin 2015;70(6):1608-21.

51- Gies V, Bekaddour N, Dieudonné Y, Guffroy A, Frenger Q, Gros F, et al. Beyond Antiviral Effects of Chloroquine/Hydroxychloroquine. *Front Immunol* [Internet]. 2 juill 2020 [cité 11 févr 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343769/>

52- Chen C. Development of antimalarial drugs and their application in China: a historical review. *Infect Dis Poverty*. 20 mars 2014;3:9.

- 53- Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med.* juin 2018;85(6).
- 54- Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* août 2020;26(8):979-87.
- 55- Vijgen L, E Keyaerts Maes P, Neyts J, Ranst MV. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 8 oct 2004;323(1):264-8
- 56- Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, Schoenfeld S, Gelfand JA, Callahan MV, et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. :11.
- 57- Kumar R, Sharma A, Srivastava JK, Siddiqui MH, Uddin MdS, Aleya L. Hydroxychloroquine in COVID- 19: therapeutic promises, current status, and environmental implications. *Environ Sci Pollut Res Int.* 15 janv 2021;1-14.
- 58-Lim H-S, Im J-S, Cho J-Y, Bae K-S, Klein TA, Yeom J-S, et al. Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine and Its Clinical Implications in Chemoprophylaxis against Malaria Caused by *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2009;53(4):1468-75.
- 59- Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* Oct 2010; 8(10): 829-45.
- 60-Fan H, Ma Z, Chen J, Yang X, Cheng J, Li Y. Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of Hydroxychloroquine Sulfate Tablets in Chinese Healthy Volunteers by LC–MS/MS. *Rheumatol Ther.* 10 juill 2015;2(2):183-95.
- 61- Nicol MR, Joshi A, Rizk ML, Sabato PE, Savic RM, Wesche D, et al. Pharmacokinetics and Pharmacological Properties of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Context of COVID-19 Infection. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 20 juill 2020 [cité 24 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404755/>
- 62- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum.* Oct 1993;23(2):82-91.
- 63- Pereira BB. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *J Toxicol Environ Health Part B.* 18 mai 2020;23(4):177-81.
- 64- Qu Y, Noe G, Breaud AR, Vidal M, Clarke WA, Zahr N, et al. Development and validation of a clinical HPLC method for the quantification of hydroxychloroquine and its metabolites in whole blood. *Future Sci OA* [Internet]. 1 nov 2015 [cité 23 mai 2021];1(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137978/>

- 65- Collins KP, Jackson KM, Gustafson DL. Hydroxychloroquine: A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model in the Context of Cancer-Related Autophagy Modulation. *J Pharmacol Exp Ther.* Juin 2018;365(3):447-59.
- 66- Nicholas J. White, James A. Watson, Richard M. Hoglund, Xin Hui S. Chan, Phaik Yeong Cheah, Joel Tarning: Covid-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmaco... disponible sur <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/figure/image?size=large&id=10.1371/journal.pmed.1003252.g001>
- 67- Khuroo MS. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. *Int J Antimicrob Agents.* Sept 2020; 56(3):106101.
- 68- Santé Magazine. Hydroxychloroquine, chloroquine et covid-19 : 12 questions pour tout savoir. Disponible sur : <https://www.santemagazine.fr/traitement/medicaments/hydroxychloroquine-chloroquine-et-covid-19-12-questions-pour-tout-savoir-433196>.
- 69- Mémoire de fin d'étude de master de R. Benzitouni et N.Ziani : Fabrication de 2 comprimés pelliculés l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine et implication dans le traitement du COVID-19..... P63
- 70- A. Parmentier, F. Dorvault :le dictionnaire de l'Académie National de Pharmacie AZYTHROMICINE(pharmacognosie, phamacologie) modifié le 28/03/2020
- 71- Azithromycine-Wikipédia-historique ; Effet secondaire Posologie ; Divers disponible dans [W fr.m.wikipedia.org > wiki > Azithro....](http://fr.m.wikipedia.org/wiki/Azithro...)
- 72- Azithromycine [PDF] disponible dans [hivclinic.ca > drugs_fact_files](http://hivclinic.ca), consulté le 26 JUILLET 2023 p1
- 73- Médicaments : l'enseignement en fiche : Association des enseignants de pharmacol.... E-2022 page 138
- 74-Médicament AZITHROMYCINE 250MG SANDOZ CPR 6 - Infos médicaments
- 75- Futura. Azithromycine et Covid-19 : quels bénéfices et quels effets secondaires ?. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/pandemie-azithromycine-covid-19-benefices-effets-secondaires-14871/>
- 76- Thèse de S. Fadhila : Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly(3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides

ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin page 6 soutenu en 2011

77- J. Bruno ; M. Nicolas : L'acide ascorbique et son utilisation en tant qu'additif dans les industrie alimentaire page 9

78- O. Fain carence en vitamine C revu Médecine interne. DEC 2004 ;25(12) :872-80

79- Samaké D, Coulibaly M, Kéita M, Guindo O, Dembélé M, Traoré A, et al. La COVID-19 à Mopti : Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif. Rev Mali Infectiol Microbiol [Internet]. 31 janv 2021 [cité 13 sept 2021];16(1):47-51. Disponible sur: <http://revues.ml/index.php/remim/article/view/1760>

80- Abdoulaye DEMBELE. Profil épidémiologique de la COVID-19 dans la Région de Tombouctou au Mali [thèse medecine] page 50-51

81- Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. Pharmacol Res. juill 2020;157:104833.

82- Michalakakis Y, Sofonea MT, Alizon S. Les effets sexe spécifiques de COVID-19 en France pourraient-ils être expliqués par des comorbidités ? [Internet]. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS); Institut de recherche pour le développement (IRD); Université de Montpellier (UM), FRA ; 2020 juin [cité 25 juin 2021]. Report No.: 10. Disponible sur: ?K-SXJK/SFLMUK.XF HNKJKEQCVEBD55FGB5FGV b,xJncdnjvg

83- Saidouba Cherif CAMARA: Profil Epidémiologique et évolutif des patients atteints de la maladie à coronavirus hospitalisés au CT-Epi Donka du 01 Avril au 05 Août 2020 [thèse : med]. Conakry : UGANC ; 2021

84- Touati S, Elhorri M, Meghite B, Sifouane S, Bouaza M, Harzouz S, et al. Évaluation de l'association Hydroxychloroquine et Azithromycine comme traitement de la maladie Covid-19. 10 oct 2020;RM de l'HMRUO V(07):20-7.

85- DAVID PAITRAUD. Effets indésirables des médicaments utilisés dans la COVID19 : les données chiffrées au 22 avril 2020 [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24828-effetsindesirables-des-medicaments-utilises-dans-la-covid-19-les-donnees-chiffreesau-22-avril-2020.html>

86- Résumé des caractéristiques du produit - PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://basedonneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&type doc=R>

ANNEXES

Identification du Patient

1. Nom du patient

Oui /___/ Non /___/

2. Tranches d'âge

0 à 20 ans /___/ 20 à 40 /___/ 40 à 60 /___/ plus de 60 /___/

3. Sexe

M/___/ F/___/

4. Ethnie

.....

5. Résidence

Bamako/___/ Hors de Bamako /___/

6. Profession

.....

7. Nationalité

Malienne/___/ Autre /___/

8. Date d'admission

J /___/ M /___/ A /___/

9. Diagnostic à l'admission

Covid 19 /___/ Autre /___/

Si autre

préciser :.....

.....

A. Information sur les médicaments utilisés

1. Nombre de médicaments utilisés.....

2. Le nom DCI des médicaments utilisé.....

.....

.....

.....

3. Forme galénique :

Comprimé /___/ gélule /___/ injectable/___/ autre /___/

A préciser.....

4. Voie d'administration :

Orale /___/ **Parentérale** /___/ **Cutanée** /___/ **Transmuqueuse** /___/

5. Mode d'acquisition :

Pharmacie hospitalière /___/ **Officine privée de pharmacie** /___/

Autre /___/

A préciser.....

6. D'autres médicaments associés Oui /___/ Non /___/

Si oui à préciser.....

B. Effets indésirables présentés

1. Quels sont les effets indésirables présentés :

.....
.....
.....

2. Quel est le délai d'apparition des EI :

0 à 1 jours.....Oui/___/ Non /___/

1 à 2 jours.....Oui/___/ Non /___/

2 à 3 joursOui/___/ Non/___/

3 à 4 jours.....Oui/___/ Non /___/

Plus de 4 jours.....Oui/___/ Non /___/

3. Quel a été la conduite à tenir face aux effets secondaires:

Administration d'antidote

Oui /___/

Non /___/

Si oui donner le nom de l'antidote

.....

4. Décision du médecin sur la poursuite du traitement:

Continuer le traitement.....Oui /___/ Non /___/

Diminuer la dose.....Oui /___/ Non /___/

Arrêter le traitement.....Oui /___/ Non /___/

5. L'évolution de la maladie:

Défavorable.....Oui /___/ Non /___/

Favorable.....Oui /___/ Non /___/

Stationnaire.....Oui /___/ Non /___/

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SIDIBE

Prénom : Lemité

Nationalité : Malienne

Tel : 71407900/64023127

Email : sidibelemite95@gmail.com

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Pharmacie (FAPH)

Secteur d'intérêt : Santé publique

Titre : Effets secondaires des médicament anti-covid-19 Chloroquine en Association avec l'Azithromycine dans la Structure de Prise en Charge de COVID-19 au CHU de l'hôpital du Mali

Résumé :

La COVID-19 est une maladie infectieuse au Sars-Cov-2 initialement apparue en Chine en 2019.

Dans ce travail nous avons étudié les effets secondaires des médicaments anti covid-19 : l'azithromycine en association avec la chloroquine dans le centre de prise en charge de covid-19 au CHU hôpital du Mali. Nous avons effectué une étude rétro prospective allant de janvier à septembre 2020 au cours de laquelle 420 patients ont été l'objet d'une étude avec un taux de 47,9% ayant manifestés les effets indésirables. Les hommes étaient les plus représentés avec un sexe ratio de 1.52. Comme profession les administrateurs étaient majoritaires, alors c'étaient eux les moins exposés et qui respectaient les mesures barrières. Nous avons constaté une évolution favorable chez plus de la moitié des patients présentant des effets indésirables. Les patients n'ont présenté que des effets indésirables mineurs

Mots clés : covid-19, effets secondaires, chloroquine, azithromycine, évolution

INFORMATION SHEET

Last Name: SIDIBE

First name: Lemité

Nationality: Malian

Tel: 71407900/64023127

Email: sidibelemite95@gmail.com **Place of deposit:** Library of the Faculty of Pharmacy (FAPH)

Sector of interest: Public health

Title: Side effects of the anti-covid-19 drug Chloroquine in combination with Azithromycin in the COVID-19 Management Structure at the CHU of the Mali Hospital

Abstract:

COVID-19 is a Sars-Cov-2 infectious disease that first appeared in China in 2019.

In this work, we studied the side effects of anti-covid-19 drugs: azithromycin in combination with chloroquine in the covid-19 care center at the CHU hospital of Mali. We conducted a prospective retrospective study from January to September 2020 in which 420 patients were studied with a rate of 47.9% having experienced adverse reactions. Men were the most represented with a sex ratio of 1.52. As a profession, the directors were in majority, so they were the least exposed and who respected the barrier measures. We found a favorable outcome in more than half of the patients with adverse reactions. Patients experienced only minor adverse reactions.

Keywords: covid-19, side effects, chloroquine, azithromycin, evolution

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE