

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI

Un peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE



Année Universitaire : 2020-2021

Thèse N°

## THESE

# SURVEILLANCE DES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES A L'UTILISATION DE LA CHLOROQUINE EN ASSOCIATION AVEC L'AZITHROMYCINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COVID-19 AU CHU DU POINT G

Présentée et soutenue publiquement le **07/12/2021** devant la faculté  
de pharmacie

**Par : Mme Rokiatou DIALLO**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(Diplôme d'Etat)**

## JURY

**Président :** Pr Yacouba TOLOBA  
**Membre:** Dr Dianguina dit Noumou SOUMARE  
**Membre:** Dr Aiguirou dit Abdoulaye GUINDO  
**Membre:** Dr Diakalia TRAORE (**Invité**)  
**Co-Directrice:** Dr BOCOUM Fatoumata DAOU  
**Directeur :** Pr Sékou BAH



---

# **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

---



## *A MON PÈRE*

*Je dédie ce travail à la mémoire de mon père **Malicki Diallo**, qui m'a toujours encouragé et soutenu dans mes études ; Qu'Allah lui fasse miséricorde et l'accueille dans son paradis éternel. Amine*

*Mes remerciements à ma mère **Fatouma Soumountéra** qui m'a poussée et motivée dans mes études. Ce travail représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'elle m'a prodigué tout au long de ma scolarité. Qu'Allah te garde longtemps à nos côtés.*

*- A mon oncle **Souleymane***

*merci pour votre soutien sans faille à tout moment et pendant les plus difficiles de mon cursus et à ma tante **Mariam Diarra** pour vos bons conseils et votre soutien.*

*- A ma tante **Mariam Soumountéra***

*merci pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et pour votre accompagnement. A mes oncles : **Amadi, Boubacar, Mami** merci pour votre soutien. Que Dieu vous garde.*

*- A mes frères et sœurs **Aminata, Awa, Kadidia, Moussa, Assa**, ainsi qu'à mes cousins **Mahamadou, Seydou et Bourama**. Que ce travail soit le témoignage de ma plus profonde affection et de ma reconnaissance.*

*Mes remerciements vont à l'endroit du **corps professoral** de la faculté de pharmacie. Merci pour la qualité de la formation reçue.*

*- A mes amis et camarades internes à la pharmacie hospitalière du CHU du point G :*

***Aïssata, Minata, Bintou, Nana, Hafssatou, Lamine, Kamissoko, Oumar, Yalcoué, Damienne, Thierry, Ouleymatou, Hamidou, Adama, Moussa Traore, Moussa Dembele, Docteur Konaté.***

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus profonde.*

*- A la famille Ballo au point G : Bamoussa Ballo, Mme Ballo Kadiatou ainsi que toute la famille. Vous m'avez facilité la vie au point G. Qu'ALLAH bénisse la famille.*

*- A tous mes Co locatrices du point G :*

*Aminata Tangara, Kadiatou, Safoura, Sitan, Docteur Kanté Kadiatou, Aichata, Zeynabou, Fatoumata.*

*- Aux docteurs KAMIAN, Armel et ATE Assise qui n'ont ménagé aucun effort dans l'élaboration de ce document. Merci pour votre disponibilité et vos conseils.*

*- A tout le personnel de la pharmacie Hospitalière du CHU du Point G ;*

*- A tous mes camarades de la 12 promotion du numerus clausus merci pour la vie de famille que nous avons partagée.*

*Qu'Allah renforce les liens établis au cours de ces années d'études. Bonne chance à tous !*



---

# **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

---



## A notre Maître et Président du jury

### Professeur TOLOBA YACOUBA

- **Professeur titulaire en pneumo-Phtisiologie à la FMOS,**
- **Pneumo-Phtisiologue, Allergologue et Tabacologue au CHU du Point G,**
- **Chef de service de pneumo-Phtisiologie du CHU du Point G,**
- **Expert de la tuberculose Multi Résistante à l'OMS**
- **Président de la Société Malienne de Pneumologie,**
- **Président de l'Association Nationale de Formation continue en Allergologie au Mali,**
- **Membre de la société Africaine de pneumologie de la langue Française (SAPLF)**

**Cher Maître,**

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines et professionnelles. Voyez en ce travail, le fruit de tout ce que vous ainsi que les autres maîtres de cette faculté nous avez enseigné.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude, de notre grand respect et de nos remerciements.

## A notre Maître et Directeur de thèse

### Pr. Sékou BAH

- **Titulaire d'un PhD en Pharmacologie**
- **Maître de conférences de Pharmacologie à la FAPH**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale**
- **Membre de la société Française de pharmacologie et thérapeutique**
- **Membre du comité de Pharmacovigilance**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point G**
- **Vice doyen de la faculté de Pharmacie**

Cher Maître,

Nous ne vous remercierons jamais assez du dynamisme avec lequel vous avez accepté de diriger et de juger notre travail.

Votre simplicité et votre impartialité nous ont beaucoup impressionnés.

Veillez accepter l'expression de notre profonde admiration.



## A notre Maître et Co-directrice

### **Dr. BOCOUM Fatoumata DAOU**

- **Pharmacienne à la pharmacie hospitalière du CHU Point G**
- **Assistante en Pharmacologie à la FAPH.**
- **Pharmacienne chargée des kits de dialyses et des consommables au CHU du Point-G**

Cher Maître,

Pour l'encadrement intellectuel rigoureux, pour le soutien permanent et les inestimables conseils, pour les multiples orientations salvatrices tout au long du processus de rédaction, enfin pour votre disponibilité qu'il nous soit permis, de vous témoigner notre plus haute considération et nos sentiments les plus distingués.

## A notre Maître et juge

### Dr Aïguerou dit Abdoulaye GUINDO

- **Assistant en pharmacologie**
- **Enseignant-Chercheur à la faculté de pharmacie**
- **Titulaire d'un Master en pharmacologie, en pharmacie clinique**
- **Doctorant en PhD**
- **Pharmacien à la DPM section Réglementation**

Cher Maître, Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de participer à ce jury et nous exprimons toute notre reconnaissance pour l'intérêt porté à ce travail.

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité. Que ce travail soit le témoignage de notre estime.

## A notre Maître et juge

### Dr Diakalia Traoré

- **Médecin spécialiste en santé publique**
- **Point focal de pharmacovigilance à l'INSP**
- **Enseignant chercheur (Attaché de recherche à la faculté de Médecine)**

Cher Maître,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à l'amélioration de la qualité de ce travail. Nous avons avec intérêt, apprécié votre rigueur et votre souci du travail bien fait. Votre pragmatisme et vos qualités sociales ont marqués notre esprit. Permettez-nous cher maître de vous adresser nos sincères remerciements.

## A notre Maître et juge

### Dr Dianguina N SOUMARE

- **Maitre-Assistant en pneumologie à la FMOS**
- **Praticien hospitalier au CHU du point G**
- **Membre de l'association nationale de la formation continue en Allergologie (ANAFORCAL)**
- **Membre de la société Africaine de pneumologie de la langue française (SAPLF)**
- **Membre de la société Malienne de pneumologie**

Votre amour pour le travail et votre disponibilité à l'égard de tous font de vous un encadreur exceptionnel. Merci pour l'honneur que vous nous fait en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre respectueuse et profonde gratitude.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	2
OBJECTIFS.....	5
I. GÉNÉRALITÉS .....	7
II. MÉTHODOLOGIE .....	47
III. RESULTATS .....	52
IV. DISCUSSION ET COMMENTAIRE .....	69
CONCLUSION .....	77
V. RECOMMANDATIONS.....	79
ANNEXE.....	96

## **SIGLES ET ABBREVIATIONS**

COVID -19 : coronavirus 2019

SRAS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

L'HCQ : Hydroxychloroquine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

USPPI : urgence de santé publique de portée internationale

HCoV : coronavirus humains

CHU : Centre hospitalier universitaire

MERS: Middle East respiratory syndrome

Mers-CoV : Middle East respiratory syndrome-related coronavirus

ARN : acide ribonucléique

ORF : open reading frame

RdRp : gène RNA-dependent RNA Polymerase

CRP : Protéine C Réactive

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

IgM : Immunoglobuline M

IgG : Immunoglobuline G

LCR : Liquide céphalo rachidien

P450 (CYP 3A4)

INR : International Normlised Ratio

hERG : the human Ether-à-go-go-Related ; protéine jouant le rôle de canal ionique

QTc : Intervalle QT corrigé

ECG : Electrocardiogramme

G6PD : Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

UDP-N : Uridine diphosphate N-acétylglucosamine

ACE2 : Récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2

DC-SIGN : Récepteur lectine de type C présent à la surface des macrophages et des cellules dendritiques

HSV : Infection par le virus herpès simplex

MAPK : Mitogen-activated protein kinase

THP-1 : Lignée cellulaire monocyttaire 1

T CD8 : Lymphocytes T cytotoxiques

ERGIC : compartiment intermédiaire ER-Golgi

TDM : Tomodensitométrie

PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

CNRP : Le Centre National de Référence de pharmacovigilance

CNAM : Centre National d'Appui à la Lutte contre la

ANRP : L'Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique

CNP : Commission Nationale de Pharmacovigilance

CRP : Commissions Régionales de Pharmacovigilance

CTP : Comité Technique de pharmacovigilance

CTE : Comité Thérapeutique des Etablissement Publics Hospitaliers

CLM : Comité Local du Médicament

CSRéf : des Centres de Santé de Référence

EIM : Evènement indésirable médicamenteuse

EI : Evènement indésirable

HTA : Hypertension Artérielle

UGD : Ulcère Gastroduodéal

IR : Insuffisance Rénale

l'HMRUO : Hôpital militaire Régional Universitaire d'Oran

LQT : Allongement de l'intervalle QT

TdP/TV : Torsade de pointe/Tachycardie ventriculaire

l'Insem : Institut national de la santé et de la recherche médicale



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification des sept coronavirus humains et les années de leurs identification .....	8
Tableau II: Pharmacocinétique des macrolides .	20
Tableau III: Méthode d'imputabilité de l'OMS .....	45
Tableau IV : Classification du joint national committee VI Nord-américain .....	50
Tableau V : Répartition de la population en fonction du sexe.....	52
Tableau VI: Répartition de la population en fonction de l'Age.....	52
Tableau VII : Répartition de la population en fonction de la Résidence .....	53
Tableau VIII : Répartition de la population en fonction des effets indésirables ..	53
Tableau IX: Répartition de la population en fonction des types d'évènements indésirables liés à la chloroquine et à l'Azithromycine selon la littérature .....	54
Tableau X : comparaison des effets de l'association avec les effets indésirables liés à la chloroquine et à l'Azithromycine selon la littérature .....	55
Tableau XI : Répartition de la population en fonction l'apparition des effets indésirables liés à la chloroquine en association avec l'Azithromycine.....	57

Tableau XII: Répartition de la population en fonction des comorbidités .....	59
Tableau XIII : Répartition de la population en fonction des molécules utilisées dans la prise en charge des comorbidités .....	60
Tableau XIV : Répartition de la population en fonction des molécules utilisées dans la prise en charge des effets indésirables .....	61
Tableau XV: Répartition de la population en fonction du délai d'apparition des évènements indésirables.....	62
Tableau XVI: Répartition de la population en fonction de l'évolution de la maladie des patients.....	63
Tableau XVII : Répartition de la population en fonction de la durée d'hospitalisation des patients .....	64
Tableau XVIII: Répartition de la population en fonction du lien de causalité des effets indésirables avec la prise de la chloroquine et de l'Azithromycine.....	65
Tableau XIX : Les interactions médicamenteuses entre l'association Chloroquine/Azithromycine et les molécules utilisées lors de la prise en charge des patients .....	67

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure du Sars-CoV-2 [17].....	10
Figure 2: Structure du génome du génome du SARS-CoV-2 .....	11
Figure 3: Cycle de multiplication intra cellulaire du SARS COV -2. ....	12
Figure 4 : Structure chimique de l'Azithromycine . ....	18
Figure 5 : Structure chimique de la chloroquine .....	26
Figure 6 : Représentation schématique des effets possibles de la chloroquine sur le cycle de réplication du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>



---

# INTRODUCTION

---



## INTRODUCTION

Fin Novembre 2019 est apparue les premiers cas de pneumonie à l'origine inexpliquée mais ils n'étaient pas officiels [1]. En fin décembre 2019, cette pneumonie inexpliquée s'est produite à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine [2]. L'épidémie s'est propagée de manière substantielle pour infecter 9720 personnes en Chine avec 213 décès et a infecté 106 personnes dans 19 autres pays jusqu'au 31 janvier 2020. Quelques jours plus tard, l'agent causal a été identifié comme un nouveau coronavirus (nCoV) [2]. Le virus en cause a été nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et la maladie concernée a été nommée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) par l'OMS, respectivement. Selon le rapport quotidien de l'OMS, l'épidémie de SRAS-CoV-2 a enregistré à la date du 27 février 2020, 78 630 cas et 2747 décès en Chine, se propageant à 46 autres pays qui ont signalé un total de 3664 cas [2]. Le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré l'état de pandémie alors que 114 pays dénombraient des cas de la maladie [3]. A cette même date, on comptait officiellement 4132365 cas et 283 387 décès à travers le monde [3]. La maladie Covid-19 a rapidement progressé vers une pandémie d'ampleur mondiale, avec de profondes répercussions sans précédent sur la santé et le bien-être social et économique des communautés à travers le monde. **Le Directeur général de l'OMS a déclaré que la flambée de COVID-19 constitue encore une USPPI** [4]. 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]. 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. C'est ainsi que le Mali a adopté l'introduction de ces deux molécules dans le protocole de traitement de COVID-19. L'HCQ n'étant pas disponible actuellement au Mali, la molécule de 1ère intention sera donc le phosphate de chloroquine [8]. Le protocole de prise en charge est le suivant :

- Phosphate de Chloroquine 500 mg 2 fois par jours pendant 10 jours
- Azithromycine 500 mg à raison de 1000mg en prise unique le premier jour 500 mg en prise unique du second au cinquième jour [8].

En effet la chloroquine et L'HCQ sont des produits dérivés qui sont utilisés depuis des dizaines d'années pour prévenir et traiter le paludisme ainsi que des maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé, ont suscité un grand intérêt en tant que traitements potentiels. L'optimisme à l'égard de ces médicaments repose sur 2 éléments : l'inhibition de virus issus 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. La chloroquine et L'HCQ peuvent prédisposer les patients à des arythmies potentiellement mortelles, qui peuvent être aggravées par la prise concomitante d'Azithromycine. Ils sont également très toxiques en cas de surdose [9].

Pour une meilleure surveillance du traitement, nous avons initié ce travail en vue de documenter les évènements indésirables liés à l'utilisation de la chloroquine et l'Azithromycine chez les patients Covid-19 hospitalisés au CHU du Point G et de comparer les effets indésirables de l'association avec ceux des deux produits selon la littérature.



---

# OBJECTIFS

---



## **OBJECTIFS**

### **1. OBJECTIF GENERAL :**

- Surveiller l'apparition des évènements indésirables chez les patients COVID-19 dans la structure de prise en charge du CHU du Point G.

### **2. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES :**

- Déterminer les profils sociodémographiques des patients hospitalisés dans la structure de prise en charge du CHU du point G.
- Déterminer les comorbidités des patients hospitalisés dans la structure de prise en charge du CHU du point G.
- Identifier les effets évènements indésirables liés à l'association Chloroquine/Azithromycine des patients hospitalisés dans la structure de prise en charge du CHU du point G
- Comparer les effets indésirables de l'association avec les effets de la Chloroquine et de l'Azithromycine selon la littérature.
- Déterminer la fréquence d'apparition des évènements indésirables liés à l'association Chloroquine/Azithromycine des patients hospitalisés dans la structure de prise en charge du CHU du point G.
- Déterminer le délai d'apparition des évènements indésirables après la prise de l'association chloroquine/Azithromycine, des patients hospitalisés dans la structure de prise en charge du CHU du point G.
- Déterminer l'évolution des évènements indésirables chez les patients hospitalisés dans la structure de prise en charge du CHU du point G.
- Déterminer le lien de causalité des effets indésirables avec la prise de l'association Chloroquine/Azithromycine et l'évolution de la maladie
- Déterminer les molécules associées et les interactions possibles avec le traitement Azithromycine/Chloroquine lors de la prise en charge des patients





---

# GENERALITES

---



## **I. Généralités**

### **1. Le Sars cov-2 et la maladie a corona virus**

#### **1.1. Classification et taxonomie**

Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae, qui comprend deux sous-familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. Les Coronavirinae sont divisés en quatre genres, appelés Alpha, Beta, Gamma et Deltacoronavirus. Le genre Betacoronavirus est lui-même subdivisé en quatre clades (A, B, C et D). Les coronavirus humains (HCoV) appartiennent aux Alpha- et aux Betacoronavirus (tableau 1) [10,11].

Les analyses phylogénétiques ont montré que les chauves-souris et les rongeurs sont les réservoirs de la majorité des Alpha- et Betacoronavirus, tandis que les oiseaux sont ceux des Gamma et des Deltacoronavirus. Depuis des milliers d'années, les coronavirus ont pu franchir les barrières d'espèces.

Il existe un réservoir animal large, notamment chez les mammifères (camélidés, civettes, bovins, etc.) qui peuvent jouer le rôle d'hôtes intermédiaires et d'adaptation à ces virus afin qu'ils infectent ensuite plus efficacement les humains. Ainsi, des coronavirus ont pu émerger comme pathogènes dans l'espèce, humaine [12].

Actuellement, sept coronavirus sont capables d'infecter les humains. Quatre sont ubiquitaires et responsables d'infections respiratoires hautes et basses (HCoV), peu sévères en général chez les individus immuno compétents. Deux autres, très pathogènes, ont émergé plus récemment : le severe acute respiratory syndrome coronavirus (Sars-CoV) en 2003 et le Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (Mers-CoV) en 2012. Fin 2019, un nouveau coronavirus, le Sars-CoV-2, responsable de la Covid-19, est apparu en Chine, à Wuhan, puis s'est répandu dans le monde entier. Il s'agit d'un Betacoronavirus (clade B), le Sars-CoV (tableau 1). Toutefois, des analyses phylogénétiques ont montré que le Sars-CoV-2 serait plus proche des Sars-like coronavirus de chauves-souris que des Sars-CoV [13].

**Tableau I: Classification des sept coronavirus humains et les années de leurs identification [14].**

<b>Alphacoronavirus</b>	<b>Betacoronavirus</b>	
HCoV-229E (1966) HCoV-NL63 (2004)	Clade A	HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)
	Clade B	Sars-CoV (2003) Sars-CoV-2 (2019)
	Clade C	Mers-CoV (2012)

HCoV: coronavirus humains

SARS: severe acute respiratory syndrome

MERS: Middle East respiratory syndrome

## **1.2 Structure et genome**

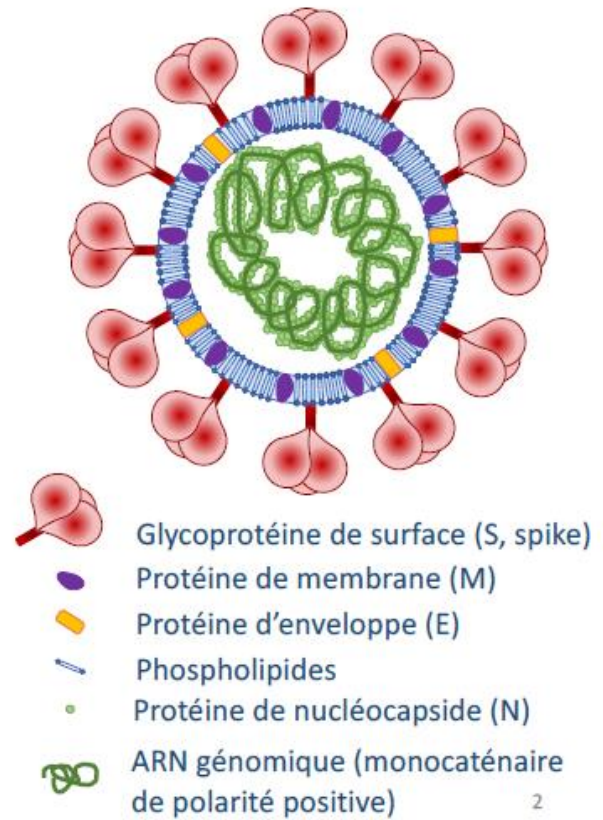
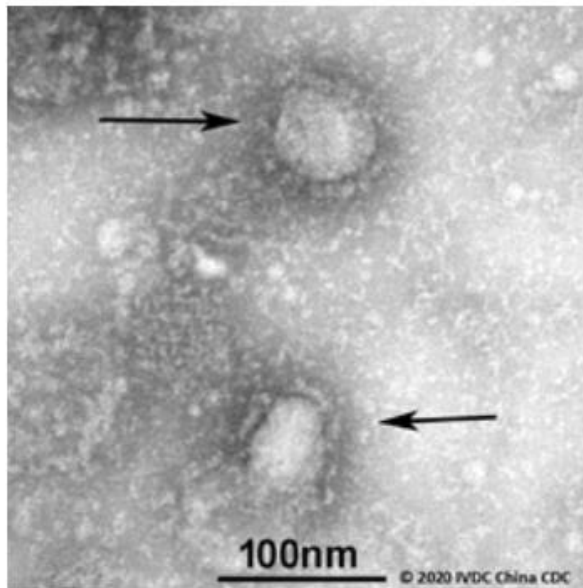
Les coronavirus sont des virus enveloppés, plutôt sphériques, d'un diamètre compris entre 80 et 200 nm. Les protéines S (spike) forment une large couronne à leur surface, d'où le préfixe latin corona. Les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN) génomique, forment la nucléocapside. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe (figure 1) [10].

Le génome des coronavirus est de grande taille, environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive. Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs sections. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, open reading frame (ORF) 1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante. Le dernier tiers du génome code les protéines de structure (S, E, M

, N ) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus ( figure 2 ) [15].

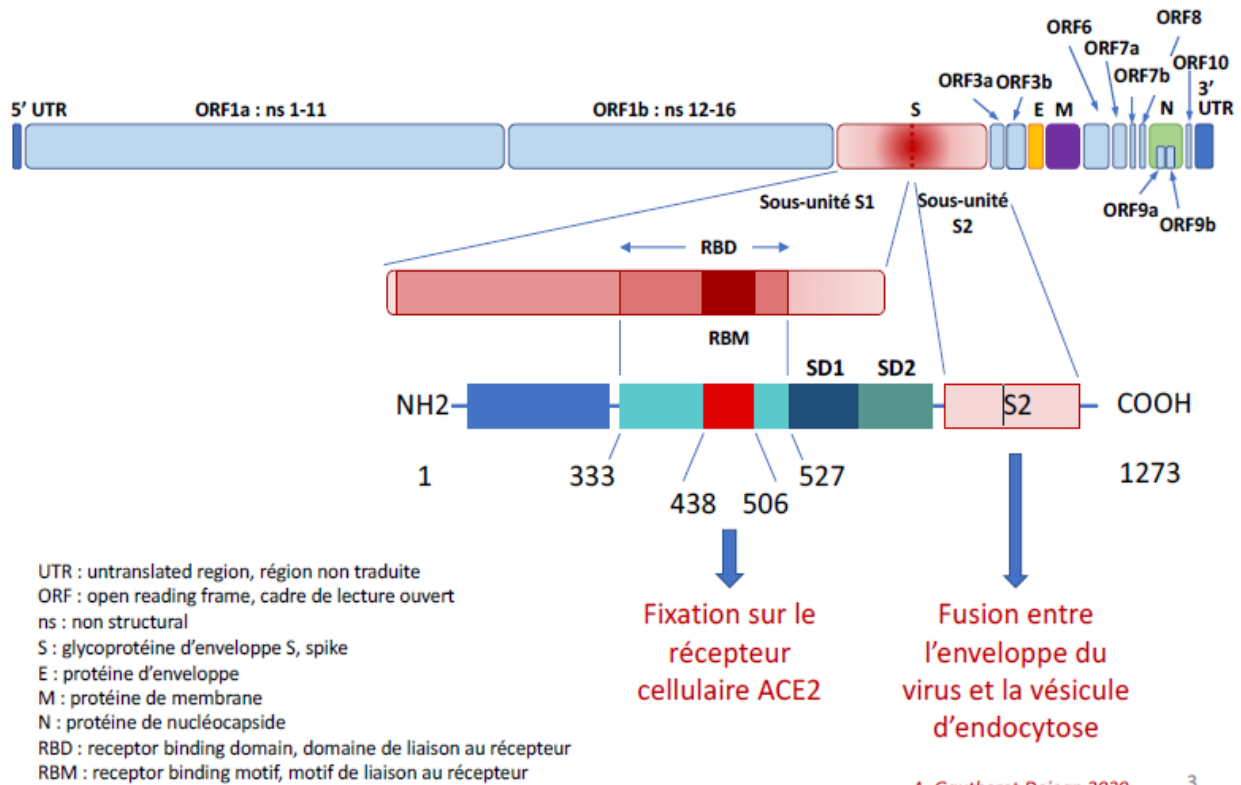
Les coronavirus présentent une grande diversité génétique liée à la plasticité de leur génome. Ainsi, au cours de leur évolution, ils ont pu acquérir un certain nombre de gènes codant des protéines leur permettant d'enrichir leur potentiel d'adaptation. Cette diversité génétique est liée à plusieurs facteurs : apparition et sélection de mutations lors de la réplication du génome ARN, insertions ou délétions ayant pour conséquence une modification des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription du génome, présence de quasi-espèces. La région du génome qui subit la plus forte sélection est le gène codant la protéine de surface S qui s'attache au récepteur cellulaire et qui est l'épitope des anticorps neutralisants [11,12].

## SARS-CoV-2 Severe Acute Respiratory Syndrome CoV-2



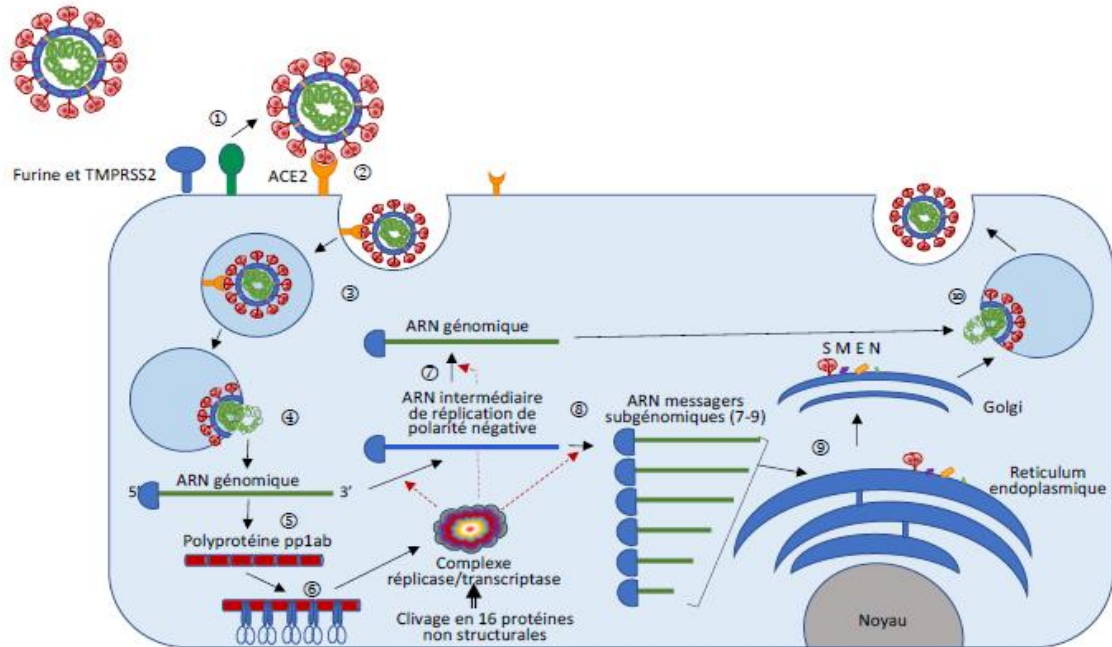
**Figure 1: Structure du Sars-CoV-2 [17].**

## Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2 et de la protéine Spike Souche de référence hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 (29674 nucléotides)



**Figure 2: Structure du génome du SARS-CoV-2 [17].**

## Schéma du cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2



TMPRSS2 : sérine protéase transmembranaire 2 ; ACE2 : angiotensin converting enzyme 2 ; S : protéine spike ; M : protéine de membrane ; E protéine d'enveloppe ; N : protéine de nucléocapside

A. Gautheret-Dejean 2020

**Figure 3: Cycle de multiplication intra cellulaire du SARS COV -2 [16].**

### **1.3 Caractéristiques physiques du Sars cov-2**

Les propriétés physiques du SARS-CoV-2 restent, actuellement, peu connues et sont extrapolées à partir des données obtenues pour les autres CoV humains, suggérant un éventuel potentiel infectieux jusqu'à plusieurs jours sur une surface inerte à une température ambiante. Plusieurs CoV humains sont inactivés par de faibles concentrations de solutions alcooliques (éthanol à 78 %) ou de povidone iodée [12].

La résistance des CoV à l'environnement extérieur est très variable, allant de quelques heures à plusieurs semaines selon la nature de la surface, la température, le pH et le taux d'humidité. Un environnement froid, sec et légèrement acide favorise leur résistance

### **1.4 Processus physiopathologique du Sars cov-2**

Le processus physiopathologique de la COVID-19 est complexe et n'est pas encore entièrement décrit. Lors d'une infection par le SRAS-CoV-2, une réponse immunitaire est déclenchée par l'hôte afin de permettre la multiplication et la migration des leucocytes (globules blancs) vers le tissu pulmonaire. Cette réponse inflammatoire permet à la plupart des personnes atteintes par le virus d'éliminer celui-ci de leur organisme. Toutefois, tel que précédemment noté chez des patients infectés par le SRAS et le MERS, certains développent une réponse immunitaire inappropriée et hors de contrôle, entraînant une réponse inflammatoire sévère et la mort de cellules épithéliales et endothéliales au niveau pulmonaire. Le tout provoque notamment une perméabilité vasculaire augmentée et un œdème pulmonaire, entravant sévèrement les échanges gazeux et expliquant l'hypoxémie, parfois sévère, observée chez les personnes infectées [17,18].

### **1.5. Les symptômes de la maladie à Covid-19**

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) [19].

### **1.6. Signes de gravité et évolution de la maladie à Covid-19**

La COVID-19 touche, surtout, les patients plus âgés et la mortalité est accrue en présence de comorbidités; l'infection débute, alors, souvent par un léger syndrome grippal avant de s'aggraver subitement en pneumonie grave après un délai d'environ une semaine [20].

L'infection peut se compliquer d'un syndrome de détresse respiratoire aigu, de choc septique, d'une coagulation intravasculaire disséminée, d'une rhabdomyolyse, d'atteintes cardiaques de type myocardite, d'arythmies ou encore d'insuffisance rénale aiguë pouvant nécessiter le recours à la dialyse. On estime à au moins 15 % le taux d'infections sévères chez ces patients [20–22].

Une composante cardiaque ne doit pas être négligée, au-delà de l'atteinte pulmonaire, et aggrave certainement le pronostic [23].

Les signes biologiques sont peu spécifiques. Le syndrome inflammatoire est modéré avec une légère élévation de la CRP (Protéine C réactive) et de la vitesse de sédimentation.

Le taux de leucocytes est souvent normal avec, fréquemment, une lymphopénie et/ou une éosinopénie [21].

Les signes radiologiques sont semblables à ceux observés dans les autres pneumonies d'étiologie virale. La radiographie thoracique est très variable, pouvant montrer un cliché normal, des infiltrats interstitiels et/ou des opacifications diffuses. Les principaux signes observés au scanner sont des opacifications diffuses en image de verre dépoli, des plages de consolidation hétérogènes et des épaissements parenchymateux fibreux, avec une localisation principalement péri bronchique et sous-pleurale.

Les opacifications en verre dépoli évoluent vers une consolidation qui atteint son maximum environ 10 jours après le début des symptômes. En cas d'évolution favorable, les plages de consolidation régressent et laissent un épaissement fibreux cicatriciel [24].

Certains patients asymptomatiques présentent des signes radiologiques au scanner, mais pas toujours visibles à la radiographie [25].

Le taux de mortalité dans le décours du COVID-19 est actuellement estimé entre 1 et 3 % des patients symptomatiques [22,26].

Elle est supérieure à celle de la grippe saisonnière (0,2 %), mais significativement moindre que celle du SARS (10 %) ou du MERS (30 %). La mortalité est considérablement accrue chez les patients de plus de 60 ans présentant des comorbidités telles que pneumopathie chronique, obésité, hypertension artérielle, diabète, cancer et insuffisance cardiaque ou rénale. Elle est estimée à environ 14 % chez les patients âgés de plus de 80 ans contre 0,2 % chez les patients de moins de 40 ans [26].

### **1.7. Diagnostic**

La méthode diagnostique de choix est la détection génomique du virus par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction ou RT-PCR) du virus SARS-CoV-2 dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé [27].

La recherche du virus dans les selles pourrait présenter un intérêt chez certains patients. En effet, des études ont démontré que les résultats de RT-PCR réalisées sur des prélèvements respiratoires sont restés négatifs alors que ceux des frottis rectaux étaient positifs. Ces résultats indiqueraient un déplacement du tropisme viral vers le tube digestif et une excrétion par voie fécale [28].

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les anticorps IgA, IgM et IgG dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques, soit par des méthodes classiques immuno-enzymatiques [29].

La séroconversion est rapide, les IgM étant détectables, le plus souvent, dès le début des symptômes et les IgG, 10 à 14 jours plus tard. Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx. Elles permettent également de faire un diagnostic rétrospectif de l'infection. Cependant, à l'heure des connaissances actuelles, la capacité neutralisante de ces anticorps détectés n'est pas connue. Dès lors la présence d'anticorps dans le sérum ne permet pas encore de statuer quant à leur éventuel caractère protecteur lors d'une infection qui surviendrait ultérieurement.

Les tests rapides sont faciles d'utilisation et fournissent un résultat en moins d'une demi-heure, ce qui présente un intérêt non négligeable dans la prise en charge des suspicions de COVID-19 en milieu hospitalier [29].

Contrairement à la détection du génome par RT-PCR et au dosage des anticorps par une méthode immuno-enzymatique classique, les tests rapides immuno-chromatographiques ne requièrent pas d'équipement particulier, rendant cette méthode moins onéreuse et plus facile à implémenter dans un laboratoire de routine. Ces tests de détection rapide sont spécifiques, mais affichent une sensibilité trop faible en début d'infection pour être utilisés seuls dans le diagnostic étiologique d'une infection respiratoire aiguë [29].

## **1.8. Traitement**

La chloroquine en association avec l'Azithromycine a été l'unique traitement contre la covid-19 dans notre étude. En décembre 2020, plus de 200 vaccins candidats contre la COVID-19 étaient en cours de développement. Sur ceux-ci, au moins 52 vaccins candidats sont au stade des essais sur l'homme. Plusieurs autres vaccins candidats sont actuellement en phase I/II, et entreront dans la phase III au cours des prochains mois [30]. Le début d'année 2021 marque le lancement des campagnes de vaccination contre le Covid-19 à travers le monde.

Les principaux vaccins sont les suivants :

Johnson & Johnson : une seule dose nécessaire

Pfizer/BioNTech : efficace à plus de 95% avec deux doses

Moderna : une conservation moins contraignante

AstraZeneca : le plus vendu dans le monde

Sputnik V : essais cliniques de phase 3 prometteurs

Vaccins chinois : les premiers développés et les plus nombreux

- Sinovac, Sinopharm et CanSino, les vaccins chinois, en plus d'avoir été les premiers développés, sont les plus nombreux [30].

## **2. L'Azithromycine**

### **2.1 Rappel sur les macrolides**

Les macrolides sont des antibiotiques généralement bactériostatiques, utilisés en seconde intention par voie orale. Leur spectre est celui de la pénicilline G. La plupart peuvent être ainsi à l'origine d'interactions médicamenteuses significatives [31]. Ils comprennent les molécules suivantes : Azithromycine, clarythromycine, dirithromycine, erythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine et une variante récente la télithromycine [31].

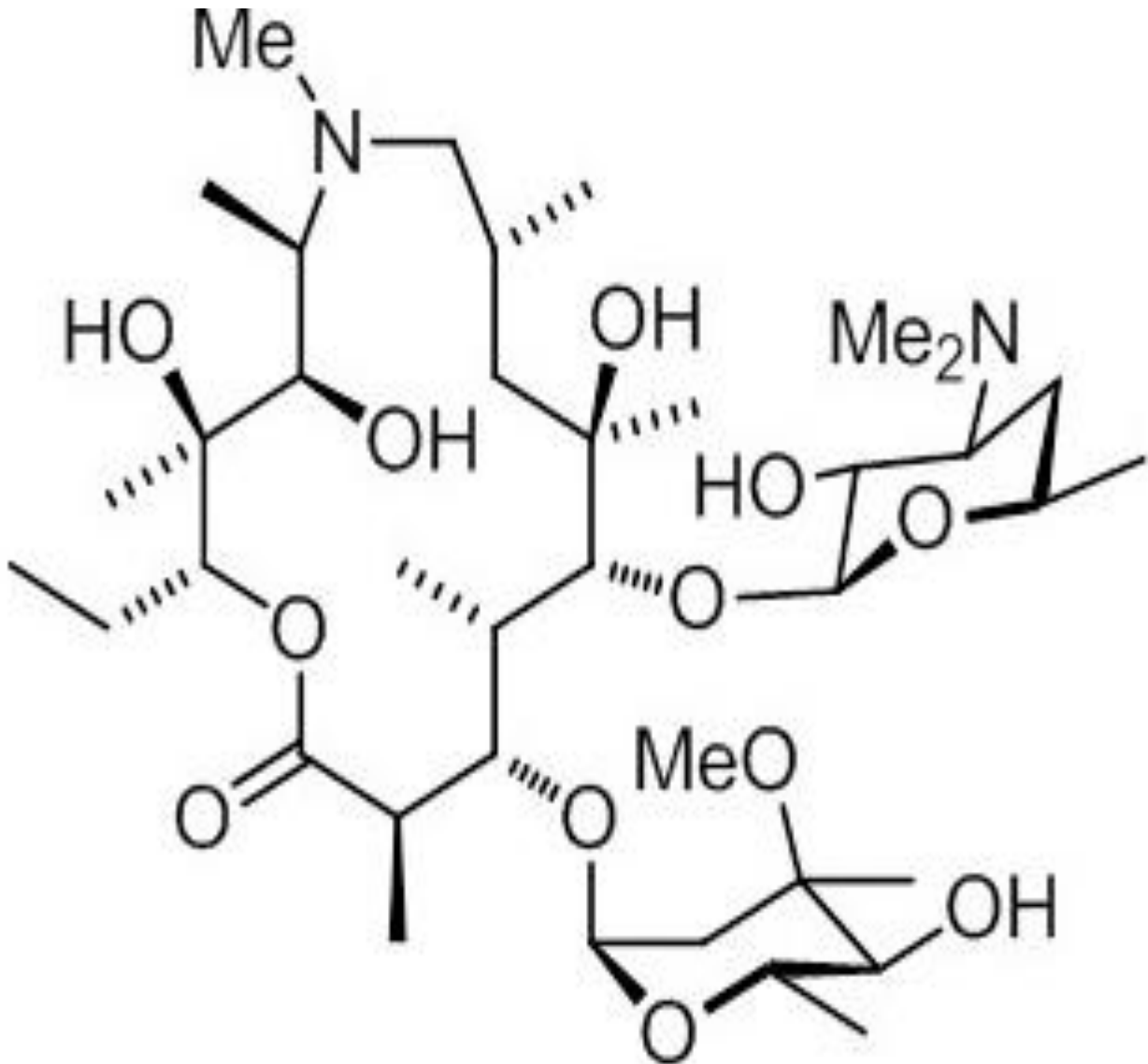


Figure 4 : Structure chimique de l'Azithromycine [32].

## 2.2. Pharmacodynamie

Spectre d'activité antibactérienne : Ce sont des antibiotiques bactériostatiques ou lentement bactéricides sur le tréponème et sur les bactéries Gram (+) en général où ils représentent une alternative aux beta-lactamines, leur spectre s'étend à de nombreux germes atypiques (mycoplasme pneumoniae, legionelles, chlamydiae campylobacter jejuni et Hélicobacter Pylori). A noter aussi la sensibilité des toxoplasmes à la spiramycine et à la clarithromycine [31].

## 2.3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité des macrolides varie de 30 à 80% selon les produits et les sujets en raison d'une résorption incomplète et d'un métabolisme hépatique. Leur liaison aux protéines est cliniquement peu significative (sauf la roxithromycine : 96%). Leur caractère lipophile leur accorde une très bonne diffusion dans les tissus comme le poumon, le foie, la bile, les reins, ou les amygdales, mais ils ne passent pas dans le LCR. Leur concentration intracellulaire est particulièrement élevée dans les macrophages et les polynucléaires. Ils sont métabolisés par la voie des cytochromes P450 (CYP 3A4) et éliminés par la bile. Leur demi-vie d'élimination est très variable ; 2 à 3h pour l'erythromycine, la josamycine et la clarithromycine, 8 à 10h pour la roxithromycine et la spiramycine et plus de 2 jours pour la dirithromycine et l'Azithromycine (séquestration tissulaire) [31]. Elle est illustrée par le tableau suivant :

	Tmax (h)	Liaison Protéique (%)	Elimination urinaire (%)	Demi-vie (h)
Erythromycine <sup>2</sup>	1	65	<10	2
Clarithromycine	1.7	70	36	3.8
Dirithromycine	3	15-30	2	44
Roxithromycine	2.2	96	>50	10
Josamycine	1	15	<10	2
Midécamycine <sup>1</sup>	1	<30	<5%	2
Azithromycine	2-3	20	12	40
Télithromycine	1	13	13	7-10
Spiramycine	2	10 ?	14	5

**Tableau II: Pharmacocinétique des macrolides [31].**

1 : Prodrogue (les valeurs données sont celles des métabolites),

2 : il existe une forme d'erythromycine base (Logécine®) dont la Tmax est de 3h

Les Tmax relevés dans le tableau sont celles de la voie orale lorsqu'il existe à la fois des formes orales et des formes intraveineuses (Erythromycine, spiramycine)

## 2.4. Interactions médicamenteuses

À l'exception de la spiramycine, tous les macrolides inhibent le métabolisme de nombreux médicaments en formant des complexes plus ou moins stables avec les cytochromes P-450 (CYP 3A4). Les interactions les plus graves (celles qui sont contre-indiquées) concernent les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 dont le surdosage est particulièrement dangereux, il s'agit de :

- les Dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ischémies distales),
- cisapride, bépridil, mizolastine et pimozide (risque d'arythmies),
- certaines statines (risque de rhabdomyolyse) [31],

Les médicaments avec lesquels l'association des macrolides est déconseillée sont les suivants :

**Atorvastatine** : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant [33] ;

La conduite à tenir en cas d'association avec l'atorvastatine : utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction [33].

**Ciclosporine** : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. La conduite à tenir : faire un dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide [33].

**Digoxine** : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. La conduite à tenir : faire une surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'Azithromycine et après son arrêt [33].

**Ivabradine** : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. La conduite à tenir : faire une surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association [33].



Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes lorsqu'ils sont associés à l'Azithromycine sont les suivants : les antiarythmiques de classe IA (**quinidine**), de classe III (**amiodarone, sotalol**), les antipsychotiques (**phénothiazines, pimozide**), les antidépresseurs tricycliques (**citalopram**), certaines fluoroquinolones (**moxifloxacin, lévofloxacin**). Conduite à tenir : Faire une surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association ; L'hypokaliémie (**médicaments hypokaliémisants**) est un facteur favorisant les torsades de pointes, de même que la bradycardie (**médicaments bradycardisants**) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Conduite à tenir : Faire une surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association [33].

**Simvastatine** : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction [33].

Antivitamines K : Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Conduite à tenir : Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt [33].

## **2.8. Les évènements indésirables liés à l'azithromycine**

Les évènements indésirables liés à l'azithromycine selon leurs fréquences d'apparition sont les suivants :

**Très fréquents** : diarrhée

**Fréquents** : maux de tête, vomissements, nausées, douleurs abdominales, anomalie de la numération formule sanguine

**Peu fréquents** : candidose, infection par un champignon ou une bactérie, rhume, mal de gorge, manque d'appétit, digestion difficile, constipation, flatulence, bouche sèche, troubles visuels, bouffées de chaleur, essoufflement, saignement de nez, démangeaisons, urticaire, sécheresse de la peau, transpiration excessive, photosensibilité, douleur musculaire, mal de dos ou du cou, difficulté à uriner, nervosité, insomnie, sensation vertigineuse, somnolence, trouble du goût, fourmillements des extrémités

**Rares** : agitation

**Fréquence indéterminée** : convulsions, malaise, agressivité, anxiété, délire, hallucination, troubles auditifs avec bourdonnement d'oreilles ou surdité, pancréatite

**Effets indésirables très rares, mais potentiellement graves** : réaction allergique (œdème de Quincke), hépatite, diarrhée importante, troubles du rythme cardiaque, réaction cutanée grave [34].

## 2.5. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des macrolides est le suivant :

- Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien (au niveau du domaine V de l'ARNr 23S)
- Macrolides ont un effet bactériostatiques sur (staphylocoques) – et bactéricides sur (streptocoques y compris pneumocoque) [35].

## 2.6. 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 méthicilline), 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 [36].

## **2.7. Contre-indication**

Les contre indications aux macrolides sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide,
- Association avec tous médicaments pouvant interagir avec les macrolides
- Association avec le cisapride (Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes),

- Association avec la colchicine (Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales)
- Insuffisance hépatique sévère [33].

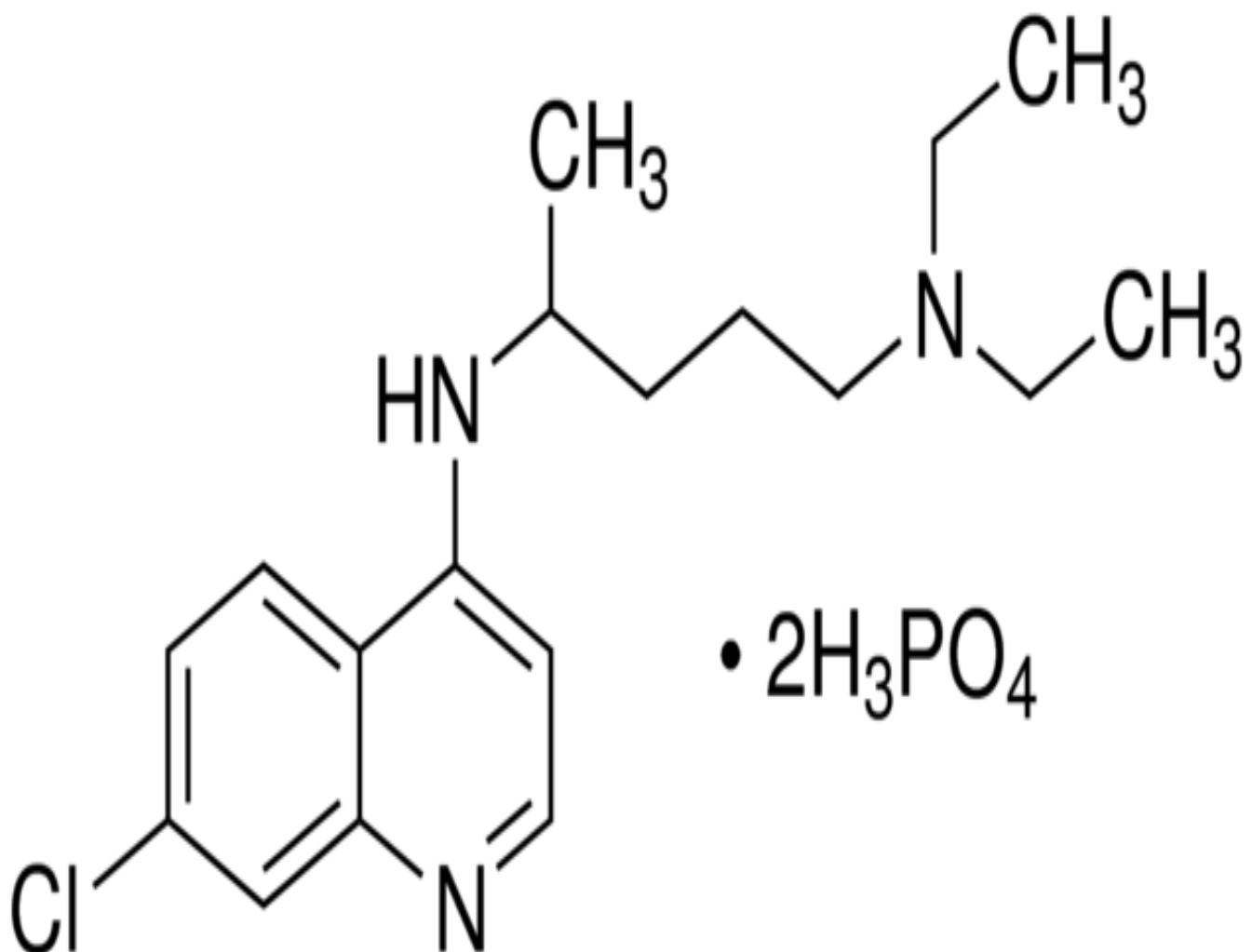
**Déconseillé dans les cas suivants :** Cholestase sévère, Allaitement, Grossesse 1er trimestre [33].

### 3. La chloroquine

#### 3.1. Rappel sur la chloroquine

La molécule qui allait devenir la chloroquine a vu le jour en 1936 sous le nom de sontochine. Elle devient chloroquine en février 1946 et entre dans la pratique clinique l'année suivante comme antipaludéen. elle est mise sur le marché en 1949, en France sous le nom de nivaquine et aux Etats-Unis sous le nom d'Aralen [37].

La structure de la quinine a été précisée depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle, mais sa synthèse n'est définitivement réalisée qu'en 1944. Depuis 1920, la recherche tente d'inventer des antipaludéens de synthèse, intégrant le noyau quinoléine de la quinine, mais moins toxiques que celle-ci. En outre la chloroquine, il y aura la plasmoquine, la résochine, la primaquine, la mépacrine et l'amiodaquine. aujourd'hui, en France, on dispose de la nivaquine, de (hydroxychloroquine) qui n'a pas d'indication pour le traitement du paludisme, de la méfloquine et de la luméfantine [37].



**Figure 5 : Structure chimique de la chloroquine [38]**

### 3.2. Pharmacodynamie

La chloroquine est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Elle exerce une action essentiellement schizontocide sur les formes érythrocytaires des Plasmodium.

Il existe des souches de Plasmodium falciparum résistantes aux amino-4-quinoléines en Asie du Sud-Est, au Nord de l'Amérique du Sud et en Afrique. Des cas de résistance de paludisme à Plasmodium vivax ont été observés chez des sujets traités par chloroquine en Papouasie Nouvelle Guinée, ainsi qu'en Indonésie (Irian Jaya), au Myanmar et à Vanuatu.

La chloroquine est inactive sur les formes intrahépatiques de Plasmodium.

A des posologies relativement fortes et prolongées, la chloroquine a une activité dans les maladies du collagène [39].

### 3.3. Pharmacocinétique

**Absorption :** L'absorption est rapide et intense. Les concentrations maximales sont obtenues entre la 2<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure suivant l'administration. La prise de nourriture facilite l'absorption de la chloroquine et augmente sa biodisponibilité [39].

**Distribution :** La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme. Elle se fixe dans les tissus contenant de la mélanine (peau, rétine) et dans les globules rouges. Sa concentration augmente dans les érythrocytes parasités. La chloroquine se fixe à 50 % aux protéines plasmatiques (albumine,  $\alpha$ 1- acide glycoprotéine, gamma-globulines) [39].

**Biotransformation :** Le métabolite principal est la déséthylchloroquine, dont la concentration maximale est environ 30 pour cent de celle de la chloroquine, qui a sensiblement le même profil de distribution et une fixation tissulaire analogue. Son activité in-vitro est semblable à celle de la chloroquine. La demi-vie d'élimination est de 10 à 30 jours [39].

**Élimination :** L'excrétion est essentiellement urinaire puisque 50 à 60 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines dont environ 70 % sous forme inchangée, 25 % sous forme de déséthylchloroquine, et 5 % sous forme d'autres métabolites. Cette élimination urinaire est très lente [39].

**Electrocardiogramme et risque de prolongation du QT :**

La chloroquine, l'hydroxychloroquine (mais aussi l'Azithromycine et le lopinavir, à un moindre degré) bloquent les canaux potassiques hERG. Les patients recevant concomitamment ces traitements sont exposés à des prolongations possibles de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'électrocardiogramme de surface [40].

La toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine est dose-dépendante et des cas d'arythmies graves ont été rapportés lors de surdosage mais aussi à dose thérapeutique.

L'allongement du QTc peut être associé à la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes à type de torsades de pointes. Ce risque est plus important à partir d'un QTc >500 ms. Il est majoré par l'hypokaliémie et par l'association de plusieurs médicaments allongeant le QTc, facteurs de risque souvent présents chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Le risque est également majoré par une fréquence cardiaque lente (<55 bpm) [40].

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 ont une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et peuvent avoir des hypokaliémies profondes (<3.0 mmol/L). Il est essentiel de corriger toute hypokaliémie avant d'administrer hydroxychloroquine et/ou Azithromycine ou, si le temps ne le permet pas de monitorer l'ECG en attendant l'effet des traitements permettant d'augmenter la kaliémie [40].

En cas de co-prescription de chloroquine ou d'hydroxychloroquine avec l'Azithromycine, une surveillance cardiaque du patient est donc nécessaire : Avant instauration du traitement (si possible) par un ECG qui doit être d'excellente qualité ;

Durant le traitement faire un premier ECG doit être réalisé dans les 3 à 4h suivant la première administration ; Puis un ECG est recommandé 2 fois par semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale, ...)

### **Interprétation du risque :**

L'intervalle QTc doit rester  $\leq 480$ ms en l'absence de surveillance continue de l'ECG.

Si  $480\text{ms} < \text{QTc} < 500\text{ms}$ , le patient doit être plus étroitement surveillé (d'autant plus si une bradycardie ou des extrasystoles ventriculaires monomorphes surviennent régulièrement)

Si le QTc est  $\geq 500\text{ms}$ , cette valeur doit être confirmée par un nouvel ECG, par l'utilisation d'autres formules de correction (par exemple formule de Fridericia) et, idéalement, par l'avis d'un spécialiste. Le traitement doit être diminué ou arrêté en fonction de la décision du clinicien, et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG.

Il est important de vérifier que la kaliémie ne soit pas  $< 3.5$  mmol/l (idéalement elle doit être entre 4.0 et 4.4 mmol/L), et de prescrire, si nécessaire, une supplémentation K<sup>+</sup>, voire des épargnants potassiques (chlorhydrate d'amiloride).

L'association avec les autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, outre le lopinavir ou l'Azithromycine, expose le patient à un risque supplémentaire de torsades de pointes qui devra être pris en compte. La liste de ces traitements comporte notamment la plupart des autres macrolides mais aussi le citalopram et l'escitalopram, certains antipsychotiques (quétiapine), l'Hydroxyzine, les diurétiques [40].



## **Contre-indications**

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) [41–43]

## **Précautions d'emploi**

La chloroquine et l'hydroxychloroquine doivent être utilisées avec précaution chez des patients présentant les pathologies suivantes : Diabète, Epilepsie, Maladies cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus, arythmie, allongement congénital du QTc), Maladie de Parkinson, Porphyrie, déficit en G6PD, Troubles de la kaliémie ou de la magnésémie

Grossesse : Les données d'exposition actuellement disponibles dans l'espèce humaine, qui sont plus nombreuses pour la chloroquine que pour l'Hydroxychloroquine, n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes.

Cependant, en raison d'un risque génotoxique potentiel, l'utilisation de la chloroquine et de l'Hydroxychloroquine doit généralement être évitée pendant la grossesse, à moins que la situation clinique justifie l'utilisation du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus) [41–43].

## **3.4. Interactions médicamenteuses**

Associations contre-indiquées en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe : citalopram ou l'escitalopram, la Domperidone, l'Hydroxyzine ou la pipéraquline

### **Associations déconseillées :**

Risque accru d'arythmie ventriculaire avec tous les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT / susceptibles d'induire une arythmie cardiaque : Antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et certains anti-infectieux (macrolides, fluoroquinolones).

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi/à prendre en compte :**

L'association avec les médicaments proconvulsivants ou abaissant le seuil épiléptogène : risque de convulsions avec les antidépresseurs imipraminiques,

les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones) et le tramadol. Par ailleurs, l'activité des médicaments antiépileptiques peut être altérée en cas de prise concomitante d'Hydroxychloroquine.

Les autres médicaments dont l'association avec la Chloroquine est déconseillée sont les suivants :

les médicaments **hypoglycémiants** : risque de majoration de l'effet

hypoglycémiant de l'Hydroxychloroquine,

la **ciclosporine** dont la concentration plasmatique peut être majorée, de même que la créatininémie,

les **hormones thyroïdiennes** : risque d'hypothyroïdie chez les patients substitué,

**les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et le charbon** : diminution de l'absorption digestive de l'Hydroxychloroquine. A prendre à distance (plus de 2 heures),

la **cimétidine** : ralentissement de l'élimination de l'Hydroxychloroquine et risque de surdosage ) [41–43].

### **3.5. Toxicité, surdosage**

La chloroquine est hautement toxique en cas de surdosage particulièrement chez les enfants [41]. Chez l'adulte, la dose dangereuse est estimée à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 20 comprimés de 100 mg en 1 prise). Chez l'enfant, on l'estime à partir de 25 mg/kg de chloroquine en 1 prise (soit à partir de 2 comprimés pour un enfant de 10 kg). Des doses de 2,25 à 3 g peuvent être fatales chez un adulte et chez l'enfant, des cas de décès ont été rapportés après la prise d'1 ou 2 comprimé(s) [44].

### **3.6. Mécanisme d'action de la chloroquine et indication**

La chloroquine possède de multiples mécanismes d'action qui peuvent différer selon le pathogène étudié. La chloroquine peut inhiber une étape de pré-entrée du cycle viral en interférant avec les particules virales se liant à leur récepteur de surface cellulaire. Il a été démontré que la chloroquine inhibe la quinone réductase 2 [45], un voisin structural des UDP-N -acétyl glucosamine 2-épipimérasés [46] qui sont impliquées dans la biosynthèse des acides sialiques. Les acides sialiques sont des monosaccharides acides trouvés à l'extrémité des chaînes de sucre présentes sur les protéines transmembranaires cellulaires et sont des composants essentiels de la reconnaissance des ligands. L'interférence possible de la chloroquine avec la biosynthèse de l'acide sialique pourrait expliquer le large spectre antiviral de ce médicament puisque des virus tels que le coronavirus humain HCoV-O43 et les orthomyxovirus utilisent des fragments d'acide sialique comme récepteurs [47].

Les puissants effets anti-SARS-CoV-1 de la chloroquine in vitro ont été considérés comme attribuables à un déficit de la glycosylation d'un récepteur de surface cellulaire virale, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les cellules Vero [48]. La chloroquine peut également altérer un autre stade précoce de la réplication virale en interférant avec l'entrée virale médiée par l'endosome, dépendante du pH, des virus enveloppés tels que le virus de la Dengue ou le virus Chikungunya [49,50]. Le mécanisme d'inhibition impliquait probablement la prévention de l'endocytose et/ou l'élévation rapide du pH endosomal et l'abrogation de la fusion virus-endosome. Un mécanisme d'entrée du coronavirus dépendant du pH dans les cellules cibles a également été signalé pour le SRAS-CoV-1 après la liaison du récepteur DC-SIGN [51].

L'étape d'activation qui se produit dans les endosomes à pH acide entraîne la fusion des membranes virale et endosomales conduisant à la libération du génome viral du SRAS-CoV-1 dans le cytosol [52]. En l'absence de médicament antiviral, le virus est dirigé vers le compartiment lysosomal où le faible pH,

conjugué à l'action des enzymes, perturbe la particule virale, libérant ainsi l'acide nucléique infectieux et, dans plusieurs cas, les enzymes nécessaires à sa réplication [53]. L'inhibition du virus de l'hépatite A médiée par la chloroquine s'est avérée associée au décapage, bloquant ainsi l'ensemble de son cycle de réplication [54].

La chloroquine inhibe également la réplication du virus Dengue-2 en affectant le traitement protéolytique normal de la protéine prM du flavivirus en protéine M [55]. En conséquence, l'infectivité virale est altérée. Dans le modèle du virus herpès simplex (HSV), la chloroquine inhibe le bourgeonnement avec accumulation de particules HSV-1 non infectieuses dans le réseau trans-Golgi [56]. En utilisant un coronavirus non humain, il a été montré que le site intracellulaire du bourgeonnement du coronavirus est déterminé par la localisation de ses protéines membranaires M qui s'accumulent dans le complexe de Golgi au-delà du site de bourgeonnement du virion [57], suggérant une action possible de la chloroquine sur le SRAS-CoV -2 à cette étape du cycle de réplication. Il a été récemment rapporté que le domaine C-terminal de la protéine MERS-CoV M contient un signal de localisation de réseau trans-Golgi [58]. En plus d'affecter le processus de maturation du virus, la modulation du pH par la chloroquine peut nuire à la bonne maturation de la protéine virale [55] et à la reconnaissance de l'antigène viral par les cellules dendritiques, qui se produit par une voie dépendante du récepteur Toll qui nécessite une acidification endosomale [59]. Au contraire, d'autres effets proposés de la chloroquine sur le système immunitaire comprennent l'augmentation de l'exportation d'antigènes solubles dans le cytosol des cellules dendritiques et l'amélioration des réponses des lymphocytes T CD8 + cytotoxiques humains contre les antigènes viraux [60]. La chloroquine peut également agir sur le système immunitaire par la signalisation cellulaire et la régulation des cytokines pro-inflammatoires. La chloroquine est connue pour inhiber la phosphorylation (activation) de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK) dans les cellules THP-1

ainsi que la caspase-1 [61]. L'activation des cellules via la signalisation MAPK est fréquemment requise par les virus pour réaliser leur cycle de réplication [62].

Dans le modèle du coronavirus HCoV-229, l'inhibition du virus induite par la chloroquine se produit par l'inhibition de la p38 MAPK [63].

La Chloroquine est un agent immunomodulateur bien connu capable de médier une réponse anti-inflammatoire [64]. Par conséquent, il existe des applications cliniques de ce médicament dans les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde [65,66], le lupus érythémateux [67,68] et la sarcoïdose [69].

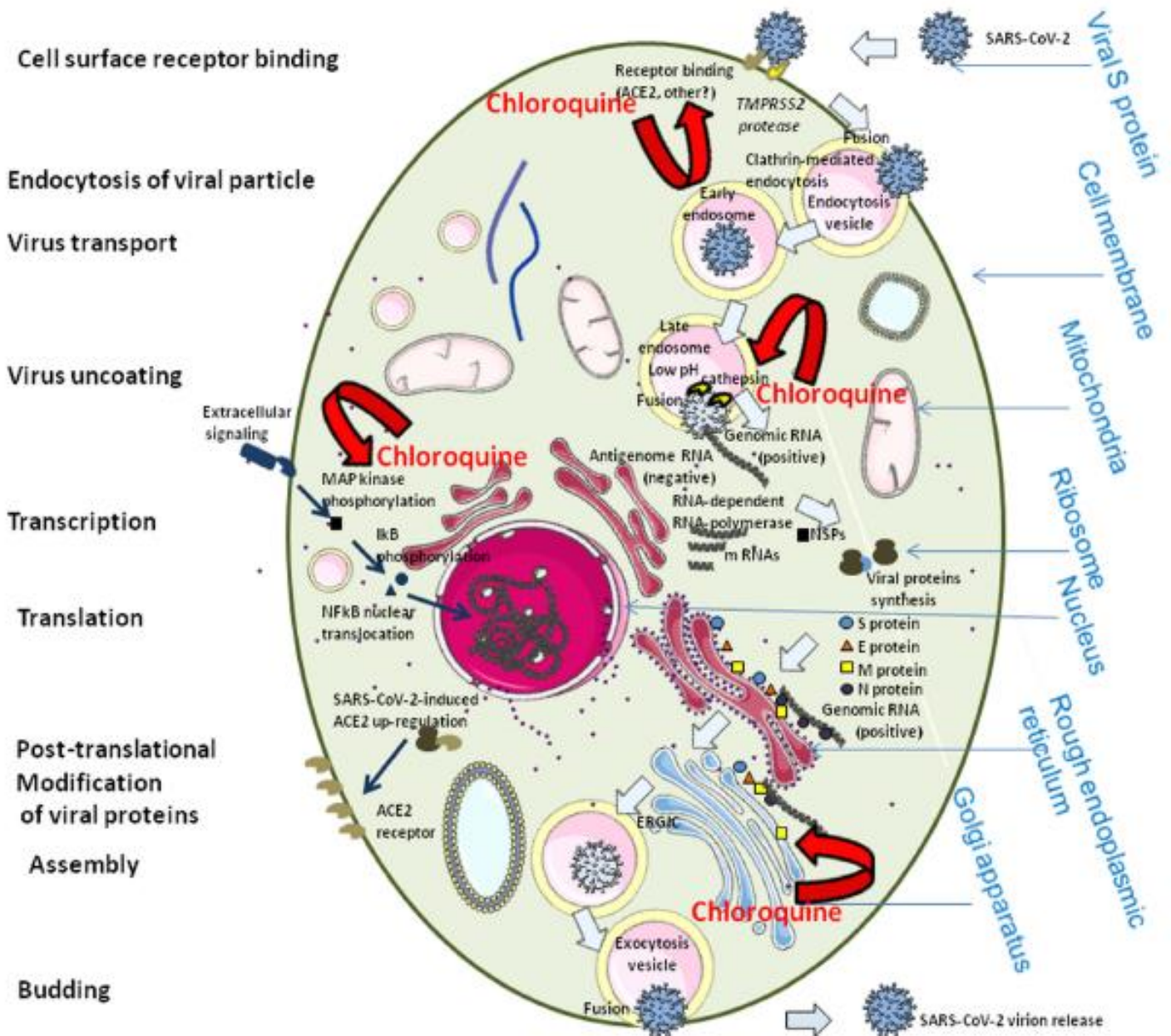


Figure 6 : Représentation schématique des effets possibles de la chloroquine sur le cycle de réplication du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) [70].

## Description du schéma

SRAS-CoV-2, comme les autres coronavirus humains, abrite trois protéines d'enveloppe, la protéine de pointe (S) (180-220 kDa), la protéine membranaire (M) (25-35 kDa) et la protéine d'enveloppe (E) (10-12 kDa), qui sont nécessaires pour l'entrée de virions infectieux dans les cellules cibles. Le virion contient également la nucléocapside (N), capable de se lier à l'ARN génomique viral, et nsp3, un composant clé du complexe de répliquas. Un sous-ensemble de bêtacoronavirus utilise une hémagglutinine-estérase (65 kDa) qui lie les acides sialiques à la surface des glycoprotéines.

La glycoprotéine S détermine le tropisme de l'hôte. Il y a des indications que le SARS-CoV-2 se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) exprimée sur les pneumocytes [71,72].

La liaison à l'ACE2 devrait déclencher des changements de conformation de la glycoprotéine S permettant le clivage par la protéase transmembranaire TMPRSS2 de la protéine S et de la libération de fragments S dans le surnageant cellulaire qui inhibent la neutralisation du virus par les anticorps [73]. Le virus est ensuite transporté dans la cellule par les premiers et endosomes tardifs où la protéase hôte cathepsine L clive davantage la protéine S à faible pH, conduisant à la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane phospholipidique de l'endosome entraînant la libération du génome viral dans le cytoplasme cellulaire. La réplication démarre alors et l'ARN génomique viral à brin positif est transcrit en un Brin d'ARN utilisé comme matrice pour la synthèse d'ARNm viral. La synthèse du brin d'ARN négatif culmine plus tôt et tombe plus rapidement que la synthèse du positif brin. Les cellules infectées contiennent entre 10 et 100 fois plus de brins positifs que de brins négatifs. La machinerie ribosomique des cellules infectées est détournée en faveur du virus, qui synthétise ensuite ses protéines non structurales (NSP) qui s'assemblent dans le complexe répliquase-transcriptase pour favoriser la synthèse d'ARNm sous-génomique viral [74].

Après la réplication, les protéines d'enveloppe sont traduites et insérées dans le réticulum endoplasmique puis passer au compartiment Golgi.

L'ARN génomique viral est empaqueté dans la nucléocapside, puis les protéines d'enveloppe sont incorporées au cours de l'étape de bourgeonnement pour former des cellules matures des virions. La protéine M, localisée dans le réseau trans-Golgi, joue un rôle essentiel lors de l'assemblage viral en interagissant avec les autres protéines du virus. Suivant assemblage, les particules virales nouvellement formées sont transportées à la surface cellulaire dans des vésicules et sont libérées par exocytose. Il est possible que la chloroquine interfère avec l'ACE2 glycosylation du récepteur, empêchant ainsi la liaison du SARS-CoV-2 aux cellules cibles. La chloroquine pourrait également limiter la biosynthèse des acides sialiques qui peuvent être nécessaires à la liaison superficielle du SARS-CoV-2.

Si la liaison de certaines particules virales est obtenue, la chloroquine peut moduler l'acidification des endosomes, inhibant ainsi la formation de l'autophagosome. Grâce à la réduction de l'activation de la protéine cellulaire activée par les mitogènes (MAP) kinase, la chloroquine peut également inhiber la réplication du virus. De plus, la chloroquine pourrait altérer la maturation de la protéine M et interfère avec l'assemblage et le bourgeonnement du virion [75].  
ERGIC : compartiment intermédiaire ER-Golgi [75].

### **Utilisation contre la covid-19**

L'effet antiviral potentiel de la chloroquine contre le SARS-CoV-2 en raison de son large spectre d'action contre les virus, y compris la plupart des coronavirus et en particulier son proche parent SARS-CoV-1, et parce que l'entrée des cellules du coronavirus se fait par la voie endolysosomale [76], il avait du sens dans une situation d'urgence de santé publique et en l'absence de toute thérapie efficace connue pour étudier l'effet possible de la chloroquine contre le SRAS-CoV-2.



Un article récent a rapporté que la chloroquine et le remdesivir, un médicament antiviral, inhibaient le SRAS-CoV-2 in vitro et a suggéré que ces médicaments soient évalués chez des patients humains souffrant de COVID-19 [77].

Récemment, le Centre national chinois pour le développement des biotechnologies a indiqué que la chloroquine est l'un des trois médicaments au profil prometteur contre le nouveau coronavirus SARS-CoV-2. La réutilisation de la chloroquine a été étudiée dans des hôpitaux de Pékin, de la province du Hunan (centre de la Chine) et de la province du Guangdong (sud de la Chine). Selon des rapports préliminaires [78,79] des autorités chinoises suggérant qu'environ 100 patients infectés traités par la chloroquine ont connu une baisse plus rapide de la fièvre et une amélioration des images de tomodensitométrie (TDM) pulmonaire et ont nécessité un temps de récupération plus court par rapport à groupes de contrôle, sans effets indésirables graves évidents, le conseil médical consultatif chinois a suggéré l'inclusion de la chloroquine dans les directives de traitement du SRAS-CoV-2. De ce fait, la chloroquine est probablement la première molécule à être utilisée en Chine et à l'étranger en première ligne pour le traitement des infections sévères au SARS-CoV-2. Il est susceptible de provoquer une rétinopathie maculaire, qui dépend de la dose cumulée [80], et l'existence de quelques rapports sur la cardiomyopathie comme un effet indésirable grave causé par la chloroquine [80,81]. Une enquête auprès des patients infectés par le SRAS-CoV-2 pour les effets indésirables de la thérapie à la chloroquine reste à réaliser.

Cependant, la chloroquine est actuellement parmi les meilleurs candidats disponibles pour avoir un impact sur la gravité des infections au SRAS-CoV-2 chez l'homme. Actuellement, au moins dix essais cliniques testent la chloroquine comme traitement anti-COVID-19 [82].

### 3.7. Effets indésirables

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles),

#### Effets oculaires

**Fréquent :** Une vision floue due à des troubles de l'accommodation peut survenir. Elle est dose dépendante,

#### Peu Fréquent :

- Des modifications au niveau de la cornée (œdème, dépôts cornéens) ont été rapportées. Elles sont soit asymptomatiques, soit elles provoquent des perturbations telles que des halos ou une photophobie. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement,
- Des rétinopathies avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et du champ visuel (incluant l'amputation du champ visuel) ont été rapportées et imposent l'arrêt immédiat du traitement,
- Les formes précoces des atteintes rétiniennes semblent être réversibles à l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Ces atteintes rétiniennes peuvent être asymptomatiques au début ou peuvent se manifester par la survenue de scotomes à type d'anneau paracentral et péricentral ou des scotomes temporaux et de visions anormales des couleurs. Il existe cependant un risque de progression de cette atteinte même après l'arrêt du traitement,

#### Fréquence indéterminée :

Des cas de maculopathies et de dégénérescence maculaire ont été rapportés et peuvent être irréversibles,

#### Affections gastro-intestinales

**Très fréquent :** Douleur abdominale, nausées,

**Fréquent** : Diarrhées, vomissements,

Ces symptômes disparaissent généralement dès la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement,

### **Effets cutanéomuqueux**

Fréquent : Prurit, éruption cutanée,

Peu fréquent : Modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux, alopecie. Ces anomalies disparaissent généralement après l'arrêt du traitement,

Fréquence indéterminée : Eruptions bulleuses incluant l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome), photosensibilité, dermite exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). La PEAG est à distinguer du psoriasis, bien que PLAQUENIL puisse provoquer une aggravation de psoriasis. La PEAG peut être associée à de la fièvre et une hyperleucocytose. L'issue est généralement favorable après arrêt du traitement,

### **Affections musculosquelettiques et systémiques**

Fréquence indéterminée : Des myopathies ont été rapportées conduisant à une faiblesse progressive et à une atrophie des groupes de muscles proximaux. Ces myopathies peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement,

### **Affections cardiaques**

Fréquence indéterminée :

- Cardiomyopathie qui peut mener à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas. Une toxicité chronique doit être recherchée quand des troubles de la conduction (bloc de branche / bloc auriculo-ventriculaire) ou une hypertrophie ventriculaire sont diagnostiqués. L'arrêt du médicament peut conduire à la guérison,
- Allongement de l'intervalle QT chez les patients à risque pouvant entraîner une arythmie (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire),

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Fréquence indéterminée : Aplasie médullaire, anémies, anémies aplasiques, agranulocytoses, leuconeutropénies et thrombocytopénies,

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Peu fréquent : Vertiges, acouphènes,

Fréquence indéterminée : Surdité,

### **Troubles du système nerveux**

Fréquent : Céphalées,

Fréquence indéterminée : Convulsions, neuropathie périphérique : diminution des réflexes ostéotendineux, et anomalies de la conduction nerveuse troubles extrapyramidaux tels que dystonie, dyskinésie et tremblements,

### **Troubles psychiatriques**

Fréquent : Labilité affective,

Peu fréquent : Nervosité,

Fréquence indéterminée : Comportement suicidaire, psychose, dépression, hallucinations, anxiété, agitation, confusion, délires, état maniaque et troubles du sommeil,

### **Affections hépatobiliaires**

Peu fréquent : Anomalies des tests de la fonction hépatique,

Fréquence indéterminée : Hépatite fulminante,

### **Affections du système immunitaire**

Fréquence indéterminée : Urticaire, angio d me et bronchospasme,

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquent : Anorexie,

Fréquence indéterminée :

- Hypoglycémie,
- Possibilité de crise aiguë de porphyrie chez les sujets atteints de porphyrie intermittente ou d'hémolyse aiguë chez les porteurs d'un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase [84,85],

## **DÉFINITION DES CONCEPTS**

### **La Pharmacovigilance**

Elle désigne l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits de santé mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré.

La pharmacovigilance englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse).

Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux.

### **Le Système national de pharmacovigilance au Mali**

Le Centre National de Référence de pharmacovigilance (CNRP) a été créé au sein du CNAM par l'arrêté N°2011\_4201\_MS-SG du 14 octobre 2011.

La coordination est assurée par la Direction de la Pharmacie et du Médicament et le CNAM joue le rôle Centre National de Référence de Pharmacovigilance (CNRP)

Le Système National de Pharmacovigilance du Mali est régi par un cadre législatif à savoir l'arrêté n° 2011-4201 MS-SG du 14 Octobre 2011 et comprend:

L'Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique (ANRP) ;

Le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) ;

Les organes consultatifs : la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP), les Commissions Régionales de Pharmacovigilance (CRP),

Les organes techniques de pharmacovigilance : le Comité Technique de pharmacovigilance (CTP) ; le Comité Thérapeutique des Etablissement Publics Hospitaliers (CTE) ; le Comité Local du Médicament (CLM) des Centres de Santé de Référence (CSRéf).

La Direction de la Pharmacie et du Médicament assure le secrétariat du système national de pharmacovigilance.

Le Centre National d'Appui à la Lutte contre la Maladie (CNAM) est la structure spécialisée tutelle du Centre National de Référence de Pharmacovigilance (CNRP).

**EIM** : « réactions nocives non voulues, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, pour la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit »

**Evènement indésirable** (adverse event)

Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s)

**Notification** (Effet indésirable) : Transmission d'un cas d'effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou de toute autre question ou information relative à une exposition au médicament au système de pharmacovigilance. Elle peut être spontanée ou sollicitée.

**Imputabilité** (imputability)

Estimation de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population.

Définition : L'imputabilité est l'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI (analyse individuelle pour une notification donnée)

Plusieurs méthodes : Naranjo, OMS, française etc [84].

**La Méthode d'imputabilité de l'OMS**

Utilisé par les centres nationaux collaborateurs de l'OMS depuis 1987

Avantages : être internationalement acceptée être Facile d'emploi

### **Cette méthode est en grande partie basée sur 3 considérations**

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable
- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes)
- Présence ou absence d'autres causes [85].

### **CHRONOLOGIE DES ÉVÉNEMENTS**

#### **La chronologie des événements est le suivant :**

**CERTAIN** : Événement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament

Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique

La Régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament

(Pharmacologique et pathologique)

Événement doit être expliqué par un mécanisme

Pharmacologique, ou répondre logiquement à une Réadministration si nécessaire

**PROBABLE** : Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament

Ne paraissant pas être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique

L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament ; L'information sur le ré administration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition

**POSSIBLE** : Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament

Pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique ; L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire

**IMPROBABLE** : Délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable

L'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible

**CONDITIONNEL/ NON CLASSÉE** : Evénement clinique ou biologique rapporté comme étant un EI nécessitant un complément d'informations pour être imputé ou les Informations complémentaires sont en cours d'évaluation

**NON ÉVALUABLE/ NON CLASSÉE** : une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut pas être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires et qui ne peuvent être ni complétés ni vérifiés [85].

**Tableau III: Méthode d'imputabilité de l'OMS [85].**

Critère Degré	Délai	Maladie Intercurren- te	Traitement Associé	Evolution à L'arrêt du Traitement	Mécanisme Pharmaco- logique	Réadminis- tration
Certain	Compatible	-	-	+	+	+
Probable	Raisonnable	-	-		+-	+-
Possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
Improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?





---

# METHODOLOGIE



## **II. MÉTHODOLOGIE**

### **a. Cadre et lieu d'étude**

L'étude s'est déroulée dans le centre de prise en charge des patients atteints par la COVID-19 au CHU du Point G (Centre 2 Covid : centre dans lequel les patients sont hospitalisés après être passés par le centre de TRI ), dans le District de Bamako.

### **b. Type et période d'étude**

Cette étude était de type transversal à caractère prospectif qui s'est déroulée de mars 2020 à décembre 2020 qui a consisté à surveiller les événements indésirables liés à la prise de la chloroquine et de l'Azithromycine dans la structure de prise en charge COVID-19 du CHU du Point G.

### **c. Echantillonnage**

#### **Taille de l'échantillon :**

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 du Point G (Centre 2 Covid ) durant la période d'étude.

### **d. Population d'étude**

Les patients hospitalisés dans la structure de prise en charge de COVID-19 du CHU du Point G.

### **e. Critères d'inclusions**

Tous les patients hospitalisés dans la structure de prise en charge COVID-19 du CHU du point G et ayant un dossier médical complet.

Est considéré comme dossier complet, un dossier dans lequel est inscrit le maximum d'informations concernant les effets indésirables observés chez les patients.

### **f. Critères de non inclusions**

Ne faisaient pas partie de notre étude les patients n'ayant pas un dossier médical complet ainsi que les patients Covid 19 positifs qui ne sont pas hospitalisés au Centre de prise en charge.

## **g. Aspects éthiques**

Nous avons adressé une demande d'autorisation au chef du centre de prise en charge Covid-19 du CHU du Point G (Professeur Yacouba TOLOBA) Pour accéder aux dossiers des patients, demande qui a été acceptée. Lors de notre enquête, l'identité des patients n'était pas dévoilée, pour garder l'anonymat nous avons attribué des numéros à chaque patient.

## **h. Analyse et saisie des données**

Les données ont été traitées avec Word 2019<sup>®</sup> for Windows ; saisies et analysées sur SPSS 2.5<sup>®</sup> Les références ont été révisées par Zotero<sup>®</sup>

## **i. Collecte des données :**

Les données ont été collectées sur des fiches d'enquête conçues à cet effet (fiche en annexe). Elle comprenait des variables concernant les patients, les médicaments (chloroquine et Azithromycine), les médicaments associés, les effets indésirables.

## **j. Définition des Variables**

### **i.1. Types de 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 : assistant médical, retraité, médecin, commerçant, étudiant, chauffeur, élève, militaire, ménagère, agent minier, ouvrier, aide-ménagère...

Nous ne nous sommes pas intéressés à cette variable parce qu'elle n'avait pas d'impact sur notre étude.

**Ethnie :** nous avons considéré les ethnies suivantes : peulh, bobo, soninké, bambara, Sarakolé, senoufo, malinké, diawando, Minianka, sonrhäi, dogon, étrange. L'ethnie n'a pas été prise en compte puisqu'elle n'avait aucun impact sur nos résultats.

**Résidence :** Bamako, hors de Bamako. Cette variable n'avait pas d'impact sur nos résultats

**Date d'entrée et de sortie :** Ces variables nous ont permis de déterminer la durée d'hospitalisation de chaque patient.

**Comorbidités :** comme comorbidités essentielles nous avons entre autres l'hypertension artérielle (HTA), le Diabète, l'ulcère gastroduodénale (UGD), l'insuffisance rénale (IR), les Infections respiratoires, le Paludisme, le cancer, le Lupus érythémateux disséminé, la Drépanocytose...

Cette variable nous a permis de déterminer les comorbidités et de déterminer si ces comorbidités étaient en liens ou non avec l'apparition des effets indésirables.

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

**Les évènements indésirables liés à la chloroquine selon la littérature :**

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 évènements indésirables liés à l'Azithromycine selon la littérature :**

Les évènements indésirables liés à l'Azithromycine selon la littérature sont les suivants :

Douleurs articulaires, douleurs thoraciques, essoufflements, agueusie, anosmie, dyspnée, frissons, fièvre, anémie, faiblesse musculaire, délires agitations crises hystériques et tentative de suicide, anxiété, mal de dos, trouble visuel, bouche sèche, constipation, maux de gorge, candidose, vomissements, céphalées, nausées, rhume, douleurs abdominales, vertiges, anorexie, diarrhées.

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

**Température** : Il s'agissait de la température du patient à l'admission.

**Spo2 (saturation en oxygène)** : de 90% à 100%, Elle nous a permis de déterminer si toutefois les patients avaient une saturation en oxygène normale ou pas.

**Tension artérielle** :

**Tableau IV : Classification du joint national committee VI Nord-américain [86].**

<b>Catégorie</b>	<b>Systolique (mm Hg)</b>		<b>Diastolique (mm Hg)</b>
<b>Optimal</b>	<120	et	<80
<b>Normal</b>	<130	et	<85
<b>Subnormal</b>	130-139	ou	85-89
<b>Hypertension Grade 1</b>	140-159	ou	90-99
<b>Hypertension Grade 2</b>	160-179	ou	100-109
<b>Hypertension Grade 3</b>	>ou =180	ou	>ou =110

Il s'agissait de déterminer le nombre patient hypertendu et de déterminer les médicaments utilisés pour son traitement afin de déterminer s'il y avait un quelconque impact sur l'apparition d'effets indésirables.

**Glycémie** : c'est le taux de glucose dans le sang. A jeun la valeur normale de la glycémie est comprise entre : (0.7 g/L et 1 g/L) mmol/L [87]. Elle n'a pas été considérée dans notre étude puisqu'avec une seule glycémie réalisée nous ne pouvons pas conclure que les patients avaient ou pas le Diabète ou était dans un état d'hypoglycémie.



---

# RESULTATS

---



### III. RESULTATS

#### A.Profils sociodémographiques.

**Tableau V : Répartition de la population en fonction du sexe**

Sexe	Effectif	Pourcentage(%)
Homme	282	69,80
Femme	122	30,19
<b>Total</b>	<b>404</b>	<b>100</b>

Le sexe le plus représenté était le sexe masculin à 69,80% avec un ratio de 2,31.

**Tableau VI: Répartition de la population en fonction de l'âge**

Tranche d'Age	Effectif	Pourcentage(%)
[1-20]	48	11,88
[21-40]	244	60,39
[41-60]	85	21,03
[61+]	27	6,68
<b>Total</b>	<b>404</b>	<b>100</b>

La tranche d'Age la plus représentée était celle de 21 à 40 ans avec 60,39%. La moyenne d'âge était 34,44 avec un écart type de 15,01 ; un minimum de 1 et un maximum de 92 ans.

**Tableau VII : Répartition de la population en fonction de la résidence**

Résidence	Effectif	Pourcentage(%)
Bamako	<b>236</b>	<b>69,80</b>
Hors de Bamako	138	30,19
<b>Total</b>	<b>404</b>	<b>100</b>

La majorité des patients résidait à Bamako à 69,80%.

### **B. Identification des effets indésirables**

**Tableau VIII : Répartition de la population en fonction des effets indésirables**

Effets Indésirables	Effectif	Pourcentage %
Présence	168	41,6
<b>Absence</b>	<b>236</b>	<b>58,4</b>
<b>Total</b>	<b>404</b>	<b>100</b>

Dans notre étude **41,6 %** des patients hospitalisés avaient manifesté des évènements indésirables.



**Tableau IX: Répartition de la population en fonction des types d'évènements indésirables liés à la chloroquine et à l'Azithromycine selon la littérature**

<b>Effets</b>	<b>Chloroquine</b>	<b>Azithromycine</b>
Nausées/ Vomissements	+	+
Céphalées/ Anxiété	+	+
Vertiges/ Rhume	-	+
Diarrhée/ Anorexie	+	+
Constipation/ Anémie	-	+
Candidose/ Bouche sèche	-	+
Trouble du sommeil	+	+
Trouble du rythme cardiaque	+	+
Démangeaison/ Frissons	+	-
Agitation/ Dyspnée	+	+
Mal de gorge/ Mal de dos	+	+
Douleurs abdominales	+	+
Trouble de vision	+	+
Faiblesse musculaire	+	+
Douleurs thoracique	+	+
Anosmie/ Agueusie	-	+
Fièvre/ Toux	+	+
Douleurs articulaire	-	+
Crampe des extrémités	-	+
Délires hallucination et tentative de suicide	+	+

**+ : Présence de l'effet indésirable**

**- : Absence de l'effet indésirable**

**Tableau X : comparaison des effets de l'association avec les événements indésirables liés à la chloroquine et à l'Azithromycine selon la littérature**

<b>Effets</b>	<b>Chloroquine</b>	<b>Azithromycine</b>	<b>Association</b>
Nausées/ Vomissements	+	+	+
Céphalées/ Diarrhée	+	+	+
Vertiges Constipation	-	+	+
Anorexie	+	+	+
Anxiété	+	+	+
Candidose	-	+	+
Trouble du sommeil	+	+	+
Trouble du rythme cardiaque	+	+	+
Démangeaison	+	-	+
Bouche sèche	-	+	+
Agitation	+	+	+
Mal de gorge	+	+	+
Mal de dos	+	+	+
Douleurs abdominales	+	+	+
Rhume/ Anémie	-	+	+
Trouble de vision	+	+	+
Faiblesse musculaire	+	+	+
Douleurs thoracique	+	+	+
Dyspnée/ fièvre	+	+	+
Anosmie/ Agueusie	-	+	+
Douleurs articulaire	-	+	+
Crampe des extrémités	-	+	+
Frissons/ Toux	+	-	+
Délire hallucination et tentative de suicide	+	+	+

L'association n'a fait apparaitre aucun nouvel effet indésirable en dehors de ceux rapportés dans la littérature d'un des deux produits.

### C.La fréquence d'apparition des évènements indésirables liés à l'association de la chloroquine et de l'Azithromycine

**Tableau XI : Répartition de la population en fonction l'apparition des effets indésirables liés à la chloroquine en association avec l'Azithromycine**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquences</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Céphalées</b>	<b>38</b>	<b>12,2</b>
Trouble du sommeil	30	9,6
Anorexie	29	9,3
Douleurs Abdominales (épigastralgie)	27	8,7
Vertiges	27	8,7
Vomissement	25	8
Diarrhée	20	6,4
Rhume	18	5,8
Nausées	15	4,8
Faiblesse musculaire	12	3,8
Douleurs thoraciques	9	2,9
Dyspnée	7	2,2
Mal de gorge	6	1,9
Anosmie	6	1,9
Fièvre	5	1,6
Trouble visuel	4	1,2
constipation	4	1,2
Douleurs Articulaires	4	1,2
Anxiété	3	0,9
Frissons	3	0,9
Agueusie	3	0,9
Toux	3	0,9
Prurit	2	0,6
Douleur dorsale	2	0,6
Anémie	2	0,6
Sècheresse buccale	1	0,3
Agitation	1	0,3
Toxicité cardiaque	1	0,3
Délire hallucination et tentative de suicide	1	0,3
Crampe des extrémités	1	0,3
Candidose buccale	1	0,3
<b>TOTAL</b>	<b>310</b>	<b>100</b>

Le nombre de patients ayant manifesté des effets indésirables est inférieur au nombre de cas d'effets indésirables ; ceci est due au fait que plusieurs patients en avaient présenté deux ou plusieurs. L'effet indésirable le plus représenté était les céphalées avec **12,2 %** le trouble du sommeil 9,6% et l'anorexie 9,3%. Les troubles digestifs représentaient **45,9%**

**Tableau XII: Répartition de la population en fonction des comorbidités**

97 patients avaient de comorbidités soit 10%.

Comorbidités	Effectifs	Pourcentages %
<b>Ulcère</b>	<b>35</b>	<b>31,5</b>
<b>Gastroduodéal</b>		
HTA	25	22,5
Diabète	10	9
Asthme	10	9
Drépanocytose	6	5,4
Paludisme	5	4,5
Sinusite	5	4,5
Rhumatisme	3	2,7
Allergie à la quinine	2	1,8
Epilepsie	1	1
Carcinome canalaire du sein	1	1
Insuffisance rénale	1	1
Engine à répétition	1	1
VIH positif	1	1
Hypothyroïdie	1	1
HTA Gestationnel	1	1
Calcul biliaire, Déficit en G6PD, Hépatite	1	1
Lupus érythémateux disséminé	1	1
Hypertrophie bénigne de la prostate	1	1
<b>Total</b>	<b>111</b>	<b>100</b>

La comorbidité la plus représentée dans notre étude était l'ulcère gastroduodéal avec une fréquence de 31,5%.

**Tableau XIII : Répartition de la population en fonction des molécules utilisées dans la prise en charge des comorbidités**

<b>Comorbidités</b>	<b>Molécule utilisée</b>	<b>Nom DCI des molécules</b>
Paludisme	Artesun 60 mg®	Artésunate
HTA	Amlo Denk 10 mg®	Amlodipine
Diabète	Mixtard ®/ Actrapid®	Insuline Humaine
Ulcère Gastroduodénale	indésirables	Alginate et Bicarbonate de sodium
Epilepsie	Tegretol® et Diazepam injectable®	Carbamazépine, Diazepam
Hypothyroïdie	Levothyrox®	

**Tableau XIV : Répartition de la population en fonction des molécules utilisées dans la prise en charge des effets indésirables**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Molécule utilisée</b>	<b>Nom DCI des molécules</b>
Vomissements	Vogalene 10mg injectable	Métopimazine
Anorexie	Nurabol®, trimetabol®	Cyproheptadine
Trouble du sommeil	Atarax 25 mg®	Hydroxyzine
Agitation	Valium, Largactil®	Diazepam, Chlorpromazine
Allergie à la quinine	Atarax 25 mg®	Hydroxyzine
Céphalées	Paracetamol	Acétaminophène
Démangeaison	Atarax 25 mg®	Hydroxyzine
Diarrhée	Smecta sachet® ou immodium® en cas de fièvre associée	Diosmectite, Lopéramide Chlorhydrate

**NB** : la vitamine C était intégrée dans le traitement à raison d'un comprimé deux fois par jour pendant 10 jours. En cas d'embolie pulmonaire le traitement était : Xarelto (Rivaroxaban) 15 mg 1 comprimé deux fois par jour pendant 3 semaines puis Xarelto 20 mg 1 comprimé une fois par jour pendant 9 semaines



**D. Le délai d'apparition des événements indésirables, la durée d'hospitalisation et l'évolution de la maladie des patients**

**Tableau XV: Répartition de la population en fonction du délai d'apparition des événements indésirables**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Délai d'apparition en jour</b>	<b>Effectif</b>
Céphalées	[1 - 20]	38
Trouble du sommeil	[3 - 15]	30
Anorexie	[2 - 13]	29
Douleurs Abdominales (épigastralgie)	[2 - 12]	27
Vertiges	[1 - 12]	27
Vomissement	[2 - 10]	25
Diarrhée	[1 - 11]	20
Rhume	[1 - 13]	18
Nausées	[2 - 10]	15
Faiblesse musculaire	[2 - 13]	12
Douleurs thoraciques	[2 - 12]	9
Dyspnée	[2- 9 ]	7
Mal de gorge	[2 - 9 ]	6
Anosmie	[3 - 10]	6
Fièvre	[1 - 5 ]	5
Trouble visuel	[4 - 10]	4
Constipation	[4 - 8 ]	4
Douleurs Articulaires	[1 - 2 ]	4
Anxiété	[6 - 8]	3
Frissons	[4 - 12]	3
Agueusie	[ 4 - 9]	3
Toux	[5 - 12]	3
Prurit	5	2
Anémie	[3 - 6 ]	2
Douleur dorsale	[2 - 10]	2
Agitation	9	1
Délire hallucination et tentative de suicide	12	1
Candidose buccale	3	1
<b>Total</b>		<b>307</b>

[ ] : Intervalle dans lequel les effets indésirables sont apparus. Céphalées : 5 patients sur 38 avaient un délai d'apparition compris entre [11 - 20] Jours. Les délais d'apparition des effets suivants : toxicité cardiaque, sècheresse buccale et

crampe des extrémités n'ont pas été notifiés dans leurs dossiers. La moyenne d'apparition des effets indésirables variait entre 1 et 12 jours.

**Tableau XVI: Répartition de la population en fonction de l'évolution de la maladie des patients**

<b>Evolution</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence %</b>
<b>Favorable (guérison)</b>	<b>380</b>	<b>94,1</b>
Transfert	10	2,7
Décès	2	0,5
Complication	3	0,5
Surveillance	1	0,2
<b>Total</b>	<b>404</b>	<b>100</b>

Parmi les patient transférés 4 ont été transférés à la maison et 6 dans d'autres structures : hôpital du Mali (1), Golden life (1), Clinique Pasteur (4).

Les Trois cas de complication ont été transférés en Réanimation.

Parmi les 168 patients ayant manifesté des effets indésirables ; il y avait 8 évènements, 10 transferts, 3 complications, 2 décès et 1 sous surveillance.

L'évolution des effets indésirables après leur prise en charge était bonne.

**Tableau XVII : Répartition de la population en fonction de la durée d'hospitalisation des patients**

<b>Durée d'hospitalisation en jour</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
2	1	0,7
7	2	1,3
8	4	2,6
9	42	27,5
10	11	7,2
11	8	5,2
12	14	9,2
13	12	7,8
<b>14</b>	<b>45</b>	<b>29,4</b>
15	7	4,6
17	1	0,7
18	1	0,7
20	2	1,3
21	1	0,7
24	1	0,7
25	1	0,7
<b>Total</b>	<b>153</b>	<b>100</b>

La durée d'hospitalisation la plus représentée variait entre 2 et 14 jours soit un pourcentage de **29,4 %**

La moyenne de la durée d'hospitalisation était de 12 jours.

**Le lien de causalité des effets indésirables avec la prise de la chloroquine et de l'Azithromycine.**

**Tableau XVIII: Répartition de la population selon l'issue du suivi de la maladie.**

Effets	Imputabilité			
	Certain	Probable	Possible	Improbable
Nausées/ Vomissements			+	
Céphalées/ Anxiété			+	
Vertiges			+	
Diarrhée/ Anorexie			+	
Constipation			+	
Candidose			+	
Trouble du sommeil			+	
Trouble du rythme cardiaque			+	
Démangeaison			+	
Bouche sèche			+	
Agitation			+	
Mal de gorge/ Mal de dos			+	
Douleurs abdominales (épigastralgie)			+	
Rhume			+	
Trouble de vision			+	
Faiblesse musculaire			+	
Délire hallucination et tentative de suicide			+	

Dans notre étude les effets indésirables étaient d'apparition possible selon la technique d'imputabilité de l'OMS.

Explications :

- Délai raisonnable
- Présence de maladie Intercurrente
- Présence de traitement associé
- Evolution à l'arrêt du traitement inconnu
- Pas de mécanisme pharmacologique explicatif
- Pas d'information concernant la réadministration

**Tableau XIX : Les interactions médicamenteuses entre l'association Chloroquine/Azithromycine et les molécules utilisées lors de la prise en charge des patients [88].**

Substrat	Interactant	Type d'interaction	Nature du risque	Amplitude de l'interaction	Attitude thérapeutique
<b>Azithromycine</b>	Chloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	+40mSec chez 30% des patients, > 500 msec chez 10% des patients	Préférer un autre antibiotique - Utilisation avec extrême prudence sous surveillance répétée ECG
<b>Hydroxyzine</b>	Chloroquine	Pharmacodynamique	Allongement du QT	Inconnue	Interrompre voire remplacer par un autre anxiolytique
<b>Antiacides (Gaviscon)</b>	Chloroquine /Azithromycine	Pharmacocinétique	Diminution de l'absorption de ces substances	-	Prendre à distance de tout autre médicaments (plus de 2h si possible)

Les molécules ne figurant pas dans le tableau ci-dessus n'ont pas d'interactions avec la Chloroquine et l'Azithromycine. L'association d'antidiabétiques et de chloroquine provoque une hypoglycémie ; il faudrait faire une surveillance de la glycémie chez les sujets diabétiques et adapter les posologies



---

# COMMENTAIRE ET DISCUSSION

---



#### IV. DISCUSSION ET COMMENTAIRE

Nous avons réalisé une étude transversale prospective des patients hospitalisés dans le centre de prise en charge de Covid-19 au CHU du Point G durant une période de (10) mois, durant celle-ci, nous avons recensé 404 patients. Les résultats obtenus ont fait l'objet de nos commentaires et discussions

##### Les limites de cette étude

- Les résultats pourraient ne pas refléter l'ensemble du Mali car notre étude s'est déroulée dans un seul des centres de prise en charge du Covid-19 au cours de l'année 2020 dans le District de Bamako.
- Les résultats de l'électrocardiogramme n'étaient pas disponibles de sorte que nous ne pouvions pas évaluer l'allongement du QTc chez les patients
- Les informations des patients transférés en réanimation n'étaient plus inscrites sur les dossiers de suivi de ces patients de sorte que nous ne pouvions pas savoir quels types de complications avaient occasionnées ces transferts et quel a été l'issu de leurs transferts.
- Les données concernant l'évolution à l'arrêt du traitement n'étaient pas à notre disposition.
- Les données concernant l'évolution à la réadministration n'étaient pas disponibles.

##### ✓ Profils Sociodémographiques :

###### ❖ Sexe

Le sexe masculin était dominant à 69,80% avec un ratio de 2,13. Une étude menée à Mopti par **Samaké et al.** a également trouvé une prédominance masculine avec 68% [89]. En outre une étude menée à Tombouctou par **Maiga. A** a montré que le sexe masculin était le plus représenté avec une proportion de 73% ; le sexe ratio des cas confirmés était de 2,67 en faveur des hommes [90]. Ces deux résultats concordent avec les nôtres. Cela 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.

#### ❖ Age

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 21 à 40 ans à 60,39% avec une moyenne d'âge de 34,44 et un écart type de 15,01 ; nous avons un minimum de 1 et un maximum de 92 ans. Les résultats de l'étude de **Samaké et al.** ont fourni les tranches d'âge de [31 ans – 40 ans] et [41ans - 50 ans] cumulent 35,2% des cas avec une moyenne d'âge de 44,84 [89]. Par contre l'étude de monsieur **Maiga. A** a rapporté que la tranche d'âge de 15-34 ans était la plus représentée avec une proportion de 47,73% de l'effectif des cas confirmés [90]. Ces divergences pourraient s'expliquer par le fait que ces études n'ont pas été réalisées dans les mêmes localités.

#### ❖ Résidence

La majorité des patients Résidait à Bamako à 69,80%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que notre étude s'est déroulée à Bamako uniquement.

#### ❖ Comorbidité

La comorbidité la plus représentée dans notre étude était l'ulcère gastroduodéal avec une fréquence de 31,5%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que l'ulcère gastroduodéal est la pathologie la plus courante et que **Traoré. M** a rapporté que dans le district de Bamako l'ulcère gastroduodéal était la maladie chronique la plus prédominante [91].

Par contre l'étude **HMRUO** avait trouvée l'HTA comme comorbidité la plus représentée avec 17,9 % [92], ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la maladie chronique la plus répandue en Algérie était l'hypertension artérielle avec une prévalence de 41.8% [93]. Contrairement à l'étude menée par **Samaké et al.** Plus de la moitié des patients étaient asymptomatiques soit 63/125 (50,4%) avec 10 cas de comorbidité soit 8% avec comme prédominance de comorbidité le diabète sucré (DS) 5 cas.

### ✓ Effets indésirables

Dans notre étude sur 404 patients hospitalisés 41,6 % (168) avaient manifesté des effets indésirables liés à l'association de la Chloroquine et de l'Azithromycine. L'étude de **David. P** a rapporté que 31 % (215 cas) d'effets indésirables étaient liés à l'association Hydroxychloroquine + Azithromycine[94]. Dans l'étude **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 [92]. Lors de l'étude menée par **Samaké et al.** 50,4% des patients étaient asymptomatiques par conséquent **49,6 %** avaient présenté des signes fonctionnels qui pourraient certainement être considérés comme effets indésirables liés à l'association Azithromycine Chloroquine [89].

Notre fréquence d'effets indésirables se rapproche de celle de l'étude de **David. P** et celle de **Samaké. al** contrairement à l'étude de **HMRUO**, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que nous avons des tailles d'échantillons différentes

Dans notre étude les effets cardiaques étaient mineurs avec 1 cas d'arrêt cardiorespiratoire soit 0,3 % et seulement 3 patients ont été transférés en réanimation. Lors de 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 [94]. L'âge moyen des patients dans l'étude précédemment citée était de 63 ans, 47,4 % des déclarations de ces effets étaient observés chez des personnes de 65 ans ou plus. Dans l'étude de **Ammor. O**, l'âge moyen était de 42,46 ans (+/- 18,3 ans).

Vingt-quatre patients (27,6 %) ont dû être hospitalisés en unité de soins intensifs.

Un allongement significatif de l'intervalle QTc a été observé chez 33 des 87 patients (38%), mais aucun allongement pathologique n'a été constaté [95].

L'étude **HMRUO** se rapproche du notre car il n'y avait que (2,4%) d'effets indésirables majeurs et seulement 3 patients avaient un allongement du QTc [92].

Les résultats de notre étude sont contraires à l'étude de **Ammor** et **David** dans lesquels les atteintes cardiaques étaient les plus représentés

Cette différence pourrait s'expliquer par l'absence de suivi cardiaque des patients dans notre étude et par l'âge de leur population assez vieille

### ✓ **La fréquence d'apparition des effets indésirables**

#### ❖ **Azithromycine**

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) : diarrhée

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : céphalées, vomissements, nausées, douleurs abdominales

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) : candidose buccale, rhume, anorexie, trouble du sommeil, vertiges, trouble de vision, dyspnée, constipation, bouche sèche, démangeaison, faiblesse musculaire, mal de dos, douleurs thoraciques

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) : Agitation

Fréquence indéterminée : Anémie, anxiété, délire hallucination, agueusie, anosmie, arthralgie [36].

Selon une étude de l'**Inserm**, l'Azithromycine seule était associée à un plus grand nombre rapporté de cas de LQT (allongement de l'intervalle QT) et/ou TdP/TV (torsade de pointe/Tachycardie ventriculaire) (0,8 % du nombre total de cas déclarés avec ces molécules, respectivement) [97].

#### ❖ **Chloroquine**

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) : diarrhée céphalées, vomissements, nausées, prurit, anorexie, insomnie [39].

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : Trouble visuel [39].

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) : faiblesse musculaire, trouble du sommeil, hallucination, dyspnée, fièvre, frissons, toux, maux de gorge, trouble visuel, démangeaison [83,98].

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  À  $< 1/1\ 000$ ) : Agitation, tentative de suicide, anxiété [83,98].

Fréquence indéterminée : Anémie, tentative de suicide, allongement du QTc [12].

Selon une étude de l'**Inserm** l'Hydroxychloroquine était également associée de manière significative aux déclarations de développement de troubles de la conduction (principalement bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche) et à l'insuffisance cardiaque soit 0,3 % du nombre total de cas déclarés [97].

#### ❖ Effets indésirables chez les sujets avec comorbidités selon la littérature

Selon une étude de l'**Insem**, la combinaison hydroxychloroquine + Azithromycine était associée à plus de cas rapportés de LQT et/ou TdP/TV que l'un ou l'autre des médicaments pris seuls (1,5% contre 0.6% du nombre total de cas déclarés avec ces modalités thérapeutiques, respectivement) [97].

Aucun autre effet indésirable cardiovasculaire (y compris syndrome coronaire et myocardite), n'était associé de manière significative à ces médicaments [97]

L'augmentation de la fréquence de ces événements indésirables était statistiquement significative bien que faible en chiffres absolus. Les chercheurs ont conclu que « des effets proarythmogènes cardiaques aigus potentiellement mortels ont été décrits principalement avec l'Azithromycine mais aussi avec l'Hydroxychloroquine. Leur combinaison a donné un signal plus important [97].

Selon une **étude Tunisienne** qui avait inclus 9 hommes et 11 femmes. L'âge moyen était de 61ans [41-85]. Seize patients (80%) souffraient d'au moins une comorbidité : hypertension artérielle (11 cas), diabète (6cas), insuffisance coronarienne (3 cas), une insuffisance rénale chronique (1cas) et une bronchopneumopathie chronique obstructive (1cas).

Un patient avait présenté un allongement de l'intervalle QT 48 heures après la mise sous Hydroxychloroquine et Azithromycine.

L'évolution était favorable suite à l'arrêt de ce traitement Une hypokaliémie était observée à l'admission chez 2 patientes et suite à l'introduction de la chloroquine chez un patient. Une patiente est décédée suite à un état de choc

cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde semi récent. Cette patiente, âgée de 72 ans, était suivie pour un diabète insulino-dépendant et pour une insuffisance rénale chronique [99]. Dans notre étude Seulement 97 patients avaient des comorbidités soit 10% : hypertension artérielle (25 cas), diabète (10 cas) nous avons également 1 cas de décès HTA associé et 3 cas de complications (transférés en réanimation) avec 1 cas de HTA et 1 cas de Diabète comme comorbidité.

Dans l'étude **HMRUO** 40,5% de ces patients avaient au moins une maladie chronique connue pour être un facteur de risque de la forme sévère de COVID-19 avec l'hypertension artérielle (17,9%), le diabète (16,7%) et les maladies respiratoires chroniques étant les plus fréquents (9,5%) Seulement trois patients (2,4%) ont présenté un effet secondaire majeur (allongement du QTc à l'électrocardiogramme), ayant nécessité l'arrêt du traitement et six patients (7,1%) ont présenté des effets secondaires mineurs (accélération du transit), d'évolution favorable sous traitement symptomatique [92].

Notre résultat est contraire à celui de l'étude **HMRUO** dans laquelle la comorbidité la plus représentée était l'HTA, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'UGD est une maladie courante au Mali.

L'étude de l'**Inserm** a montré une synergie d'addition des effets indésirables de l'association Azithromycine/chloroquine, dans notre étude 10 % des patients avaient des comorbidités. Elle diffère significativement de l'étude **Tunisienne** ; cette différence pourrait s'expliquer par la différence d'âge de nos populations et les types de comorbidités.

La population de l'étude tunisienne était plus vieille avec un l'âge moyen de 61ans et des comorbidités d'ordre cardiaque, vasculaire et métabolique les effets indésirables pourraient augmenter avec la présence de comorbidités.

#### ❖ **Effets indésirables chez les sujets sans comorbidités selon la littérature**

Dans notre étude 90% des patients n'avaient pas de comorbidités et 61,6 % d'entre eux n'avaient pas d'effets indésirables.

## ❖ Les médicaments utilisés lors du traitement faisant l'objet de précaution d'emploi

Dans notre étude nous avons eu des comorbidités contre lesquels certains médicaments étaient contre indiqués notamment :

Les antiacides : diminution de la concentration de l'Azithromycine et diminution de l'absorption de la chloroquine [100].

Les neuroleptiques : convulsion dans le cas de la chloroquine [100].

Les hypoglycémifiants : majoration de l'hypoglycémie [100].

Les antiémétiques : association déconseillée [98].

Certains d'entre eux pourraient induire des effets indésirables comme les neuroleptiques, nous avons un cas d'utilisation de Largactil chez un patient.

Nous n'avons pas de patients souffrant de trouble du rythme.

### ✓ Lien de causalité

Sur la base des critères d'imputabilité de l'OMS les effets indésirables étaient d'apparition possible :

Les effets indésirables sont apparus dans un délai raisonnable après la prise de la chloroquine et l'Azithromycine, la moyenne d'apparition des effets indésirables variait entre 1 et 12 jours ; la moyenne de la durée d'hospitalisation était de 12 jours.

Cela pouvait être expliqué par la maladie intercurrente : la Covid-19 pouvait expliquer l'apparition de certains effets indésirables notamment les troubles gastriques [101] , la fièvre, les frissons, la toux, céphalée, faiblesse musculaire, anosmie, mal de gorge, agueusie, dyspnée [3]. L'ulcère gastroduodéal pouvait également expliquer l'apparition de certains effets indésirables notamment les douleurs abdominales (épigastralgie) [102].

L'ulcère gastroduodéal était la comorbidité la plus représentée dans notre étude et l'épigastralgie représentait 8,7%. L'information se rapportant à l'arrêt de la prise de chloroquine et d'Azithromycine manquait dans notre étude.



---

# CONCLUSION

---



## CONCLUSION

Au terme de notre étude portant sur la Surveillance des évènements indésirables liés à l'utilisation de la Chloroquine en association avec l'Azithromycine réalisée au CHU du Point G, nous retenons les éléments suivants :

- L'innocuité de l'association Chloroquine/Azithromycine dans la prise en charge du Covid-19
- La Fréquence des effets indésirables étant de 41% (n=404).
- la majorité des patients étaient des hommes 70% (n=404). Les effets indésirables étaient observés chez toutes les classes d'âge, ils étaient mineurs.
- Tous les effets étaient d'apparition possible selon la méthode d'imputabilité de l'OMS
- D'autres études nécessaires afin de permettre un meilleur suivi de l'apparition des effets indésirables et de distinguer ceux de la Chloroquine et de l'Azithromycine.





---

# RECOMMANDATIONS

---



## **V. RECOMMANDATIONS**

### **Au Personnel soignant du centre de prise en charge de Covid-19 du CHU du point G**

#### **1. Aux médecins :**

- Faire un suivi de l'électrocardiogramme pour tous les patients à défaut de cela le faire pour tous les patients âgés de plus de 65 ans en particulier ceux présentant des cardiopathies (insuffisance cardiaque, infarctus, arythmie, allongement congénital du QTc).
- Prévoir une adaptation de la posologie Pour les autres pathologies comme : le diabète, l'épilepsie la maladie de Parkinson, la porphyrie, le déficit en G6PD, les troubles de la kaliémie ou de la magnésémie, l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale [98]
- Espacer les prises d'au moins 2h pour les médicaments comme :  
Antiacides à base de Magnésium et d'Aluminium :
- Prévoir une adaptation posologie et surveillance INR pendant et après arrêt de l'Azithromycine avec les médicaments suivants : Acenocoumarol, anticoagulants oraux
- Eviter l'administration des molécules suivantes lors du traitement du Covid-19 : Domperidone (antiémétique), Hydroxyzine (anti histaminique antagoniste des récepteurs H 1), Escitalopram (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) ces associations provoquent une torsade de pointe.

#### **2. Aux infirmiers**

- Veiller à respecter les heures de prise des médicaments des patients

#### **3. Au gouvernement de la République du Mali**

- Doter les centres de prise en charge d'équipements adéquats afin d'améliorer la prise en charge des patients.
- Renforcer la sensibilisation pour la vaccination Covid-19

- Continuer à sensibiliser la population quant au danger que présente l'automédication dans le contexte de la Covid-19.
- Faire une décentralisation des centres de prise en charge Covid-19 afin de permettre une prise en charge nationale effective.



---

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. France : le patient zéro COVID-19 remonterait au 16 novembre 2019 — Wikinews [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikinews.org/wiki/France:\\_le\\_patient\\_z%C3%A9ro\\_COVID-19\\_remonterait\\_au\\_16\\_novembre\\_2019](https://fr.wikinews.org/wiki/France:_le_patient_z%C3%A9ro_COVID-19_remonterait_au_16_novembre_2019)
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 de 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/ml\\_i\\_gouv\\_communique\\_25\\_03\\_2020.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/ml_i_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](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/plan_covid19_mali_4mars.pdf_0.pdf)

8. MINISTERE DE LA SANTE REPUBLICQUE DU MALI. DIRECTIVES\_-\_COVID\_19\_Vers1\_15-04-2020\_SD.pdf.
9. 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>
10. Loeffelholz MJ, Fenwick BW. Taxonomic Changes for Human and Animal Viruses, 2018 to 2020. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. [cité 30 sept 2021];59(2):e01932-20. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.01932-20>
11. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. Actual Pharm [Internet]. 1 oct 2020 [cité 30 sept 2021];59(599):18-23. Disponible sur: <https://europepmc.org/articles/PMC7442048>
12. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci [Internet]. 15 mars 2020 [cité 1 juin 2021];16(10):1686-97. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098031/>
13. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host & Microbe [Internet]. 11 mars 2020 [cité 30 sept 2021];27(3):325-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193131282030072X>
14. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 27 mars 2020;12(4):E372.
15. Hulo C, de Castro E, Masson P, Bougueleret L, Bairoch A, Xenarios I, et al. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. Nucleic Acids Research [Internet]. 1 janv 2011 [cité 30 sept 2021];39(suppl\_1):D576-82. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq901>

16. Agnes Gautheret-Dejean. Variants\_du\_SARS-CoV-2\_Academie\_de\_Pharmacie\_17032021\_def.pdf.
17. Wu Geng Li , Yaohua Fan , Yanni Lai , Tiantian Han , Zonghui Li , Peiwen Zhou , Pan Pan , Wenbiao Wang , Dingwen Hu , Xiaohong Liu , Qiwei Zhang , Jianguo. Coronavirus infections and immune responses - Li - 2020 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library. avr 2020 [cité 2 juin 2021];Pages 424-432. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25685>
18. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372.
19. 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.
20. Guan et al, 2020 - Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China | INTENSIVE Review [Internet]. INTENSIVE. 2020 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://intensiveblog.com/guan-et-al-2020-clinical-characteristics-of-coronavirus-disease-2019-in-china/>
21. 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. *The Lancet* [Internet]. 15 févr 2020 [cité 2 juin 2021];395(10223):497-506. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)
22. Fiddian-Green RG, Silen W. Mechanisms of disposal of acid and alkali in rabbit duodenum. *Am J Physiol*. déc 1975;229(6):1641-8.
23. Haeck G, Ancion A, Marechal P, Oury C, Lancellotti P. [COVID-19 and cardiovascular diseases]. *Rev Med Liege*. avr 2020;75(4):226-32.
24. Qin C, Liu F, Yen T-C, Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2020;47(5):1281-6.

25. Giangrande M, Kim YW, Mizukami H. N-terminal spin label studies of hemoglobin, Ligand and pH dependence. *Biochim Biophys Acta*. 18 nov 1975;412(1):187-93.
26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 avr 2020;323(13):1239-42.
27. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
28. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. avr 2020;5(4):335-7.
29. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. sept 2020 [cité 11 juin 2021];92(9):1518-24. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25727>
30. OMS. Les différents types de vaccins contre la COVID-19 [Internet]. 2021 [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
31. PHARMACOMédical.org. Macrolides [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/macrolides>
32. Azithromycine — acadpharm [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Azithromycine>
33. Macrolides - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%3%A9ries-et-m%3%A9dicaments-antibact%3%A9riens/macrolides>



34. AZITHROMYCINE BIOGARAN [Internet]. VIDAL. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/azithromycine-biogaran-31443.html>
35. Caroline Rouard, Florence Doucet-Populaire, Ghislaine Descours. Fiche-AEMIP\_Macrolides-et-apparentés--FDP\_GD.pdf.
36. Médicament AZITHROMYCINE 250MG SANDOZ CPR 6 - Infos médicaments.
37. Chloroquine... une histoire... d'avenir ? [Internet]. VIDAL. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24569-chloroquine-une-histoire-d-avenir.html>
38. Structure chimique de la chloroquine – Recherche Google [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Structure+chimique+de+la+chloroquine&sxsrf=AOaemvIfa-dAJqgI1S7\\_RHF7825x0qiW0A:1630322742736&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=p9IgLQdI0jVTgM%252CLcCc-D2amLYVFM%252C\\_&vet=1&usg=AI4\\_-kQEEzZf9xnlr6XTFeSfNPHrzmYzLQ&sa=X&ved=2ahUKEwiAhMy\\_0djyAhVHgV0HHfB8AQsQ9QF6BAgiEAE&biw=827&bih=470&dpr=1.25#imgrc=un d4ERYUlcZAtM](https://www.google.com/search?q=Structure+chimique+de+la+chloroquine&sxsrf=AOaemvIfa-dAJqgI1S7_RHF7825x0qiW0A:1630322742736&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=p9IgLQdI0jVTgM%252CLcCc-D2amLYVFM%252C_&vet=1&usg=AI4_-kQEEzZf9xnlr6XTFeSfNPHrzmYzLQ&sa=X&ved=2ahUKEwiAhMy_0djyAhVHgV0HHfB8AQsQ9QF6BAgiEAE&biw=827&bih=470&dpr=1.25#imgrc=un d4ERYUlcZAtM)
39. Résumé des caractéristiques du produit - NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R>
40. Borsini F, Crumb W, Pace S, Ubben D, Wible B, Yan G-X, et al. In Vitro Cardiovascular Effects of Dihydroartemisin-Piperaquine Combination Compared with Other Antimalarials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 1 juin 2012 [cité 30 sept 2021];56(6):3261-70. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.05688-11>
41. Fiche info - NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65130778>

42. Résumé des caractéristiques du produit - PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&typedoc=R>
43. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;257.
44. Upreti AR, Shrestha D, Thapa S, Lingden BK. Assessment of Potential Drug-Drug Interactions and its Associated Factors in Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital in Nepal. Nepal Medical College Journal [Internet]. 31 déc 2020 [cité 30 sept 2021];22(4):228-32. Disponible sur: <https://www.nepjol.info/index.php/nmcj/article/view/34186>
45. Kwiek JJ, Haystead TAJ, Rudolph J. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. Biochemistry. 20 avr 2004;43(15):4538-47.
46. Varki A. Sialic acids as ligands in recognition phenomena. FASEB J. mars 1997;11(4):248-55.
47. Kumlin U, Olofsson S, Dimock K, Arnberg N. Sialic acid tissue distribution and influenza virus tropism. Influenza Other Respir Viruses [Internet]. sept 2008 [cité 30 sept 2021];2(5):147-54. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941897/>
48. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal [Internet]. 22 août 2005 [cité 30 sept 2021];2(1):69. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
49. Salomão C, Nacima A, Cuamba L, Gujral L, Amiel O, Baltazar C, et al. Epidemiology, clinical features and risk factors for human rabies and animal bites during an outbreak of rabies in Maputo and Matola cities, Mozambique, 2014: Implications for public health interventions for rabies control. PLOS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 24 juill 2017 [cité 30 sept 2021];11(7):e0005787. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005787>

50. Gay B, Bernard E, Solignat M, Chazal N, Devaux C, Briant L. pH-dependent entry of chikungunya virus into *Aedes albopictus* cells. *Infection, Genetics and Evolution* [Internet]. 1 août 2012 [cité 30 sept 2021];12(6):1275-81. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134812000305>
51. Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Möller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M, et al. DC-SIGN and DC-SIGNR Interact with the Glycoprotein of Marburg Virus and the S Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology* [Internet]. 1 nov 2004 [cité 30 sept 2021];78(21):12090-5. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.78.21.12090-12095.2004>
52. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* [Internet]. févr 2008 [cité 30 sept 2021];18(2):290-301. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/cr200815>
53. Cassell S, Edwards J, Brown DT. Effects of lysosomotropic weak bases on infection of BHK-21 cells by Sindbis virus. *Journal of Virology* [Internet]. 1 déc 1984 [cité 30 sept 2021];52(3):857-64. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jvi.52.3.857-864.1984>
54. Bishop NE. Examination of Potential Inhibitors of Hepatitis A Virus Uncoating. *INT* [Internet]. 1998 [cité 30 sept 2021];41(6):261-71. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/24948>
55. Phillips GB. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine* [Internet]. juill 1978 [cité 30 sept 2021];65(1):7-11. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293437890685X>
56. Harley CA, Dasgupta A, Wilson DW. Characterization of Herpès Simplex Virus-Containing Organelles by Subcellular Fractionation: Role for Organelle Acidification in Assembly of Infectious Particles. *Journal of Virology* [Internet]. 1 févr 2001 [cité 30 sept 2021];75(3):1236-51. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.75.3.1236-1251.2001>

57. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier PJ. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *Journal of Virology* [Internet]. 1 oct 1994 [cité 30 sept 2021];68(10):6523-34. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jvi.68.10.6523-6534.1994>
58. Perrier A, Bonnin A, Desmarests L, Danneels A, Goffard A, Rouillé Y, et al. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 27 sept 2019 [cité 30 sept 2021];294(39):14406-21. Disponible sur: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)34998-X/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)34998-X/abstract)
59. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis e Sousa C. Innate Antiviral Responses by Means of TLR7-Mediated Recognition of Single-Stranded RNA. *Science* [Internet]. 5 mars 2004 [cité 30 sept 2021];303(5663):1529-31. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.1093616>
60. Accapezzato D, Visco V, Francavilla V, Molette C, Donato T, Paroli M, et al. Chloroquine enhances human CD8+ T cell responses against soluble antigens in vivo. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 12 sept 2005 [cité 30 sept 2021];202(6):817-28. Disponible sur: <https://doi.org/10.1084/jem.20051106>
61. Seitz M, Valbracht J, Quach J, Lotz M. Gold Sodium Thiomalate and Chloroquine Inhibit Cytokine Production in Monocytic THP-1 Cells Through Distinct Transcriptional and Posttranslational Mechanisms. *J Clin Immunol* [Internet]. 1 nov 2003 [cité 30 sept 2021];23(6):477-84. Disponible sur: <https://doi.org/10.1023/B:JOCI.0000010424.41475.17>
62. Roland J, Berezov A, Greene MI, Murali R, Piatier-Tonneau D, Devaux C, et al. The Synthetic CD4 Exocyclic CDR3.AME(82-89) Inhibits NF-kappaB Nuclear Translocation, HIV-1 Promoter Activation, and Viral Gene Expression. *DNA and Cell Biology* [Internet]. 1 nov 1999 [cité 30 sept 2021];18(11):819-28. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/104454999314818>
63. Welch SR, Scholte FEM, Flint M, Chatterjee P, Nichol ST, Bergeron É, et al. Identification of 2'-deoxy-2'-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent

reporter virus. Antiviral Research [Internet]. 1 nov 2017 [cité 30 sept 2021];147:91-9. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354217305454>

64. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 1 nov 2003 [cité 30 sept 2021];3(11):722-7.

Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309903008065>

65. Fuld H, Horwich L. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Chloroquine. Br Med J [Internet]. 15 nov 1958 [cité 30 sept 2021];2(5106):1199-201.

Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2027190/>

66. Sharma TS, Joyce E, Wasko MCM. Anti-malarials: Are There Benefits Beyond Mild Disease? Curr Treat Options in Rheum [Internet]. 1 mars 2016 [cité 30 sept 2021];2(1):1-12. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40674-016-0036-9>

67. Lee S-J, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. Nat Rev Nephrol [Internet]. déc 2011 [cité 30 sept 2021];7(12):718-29. Disponible sur:

<https://www.nature.com/articles/nrneph.2011.150>

68. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. Lupus [Internet]. 1 mai 2006 [cité 30 sept 2021];15(5):268-75. Disponible sur:

<https://doi.org/10.1191/0961203306lu2299oa>

69. Sharma OP. Effectiveness of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Treating Selected Patients With Sarcoidosis With Neurological Involvement. Archives of Neurology [Internet]. 1 sept 1998 [cité 30 sept 2021];55(9):1248-54.

Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/pubs.Arch Neurol.-ISSN-0003-9942-55-9-nob7352>

70. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents [Internet]. mai 2020 [cité 9

sept 2021];55(5):105938. Disponible sur:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300881>

71. Wang P-H, Cheng Y. Increasing Host Cellular Receptor—Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression by Coronavirus may Facilitate 2019-nCoV Infection [Internet]. 2020 févr [cité 30 sept 2021] p. 2020.02.24.963348. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.963348v1>

72. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. 27 mars 2020 [cité 30 sept 2021];367(6485):1444-8. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abb2762>

73. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *Journal of Virology* [Internet]. 1 mai 2011 [cité 30 sept 2021];85(9):4122-34. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.02232-10>

74. Maier HJ, Bickerton E, Britton P, éditeurs. *Coronaviruses: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cité 30 sept 2021]. (Methods in Molecular Biology; vol. 1282). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2438-7>

75. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. mai 2020 [cité 21 août 2021];55(5):105938. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300881>

76. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):507-13.

77. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. mars 2020;30(3):269-71.

78. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 16 mars 2020;14(1):72-3.
79. multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 12 mars 2020;43(3):185-8.
80. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. Ann Ophthalmol. août 1991;23(8):292-6.
81. Ratliff NB, Estes ML, McMahon JT, Myles JL. Chloroquine-induced cardiomyopathy. Arch Pathol Lab Med. juin 1988;112(6):578.
82. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. Nat Biotechnol. avr 2020;38(4):379-81.
83. Plaquenil - Utilisations, Effets secondaires, Interactions - salutbonjour.ca [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/plaquenil>
84. Pr Sékou BAH, Dr Abdoulaye GUINDO. La pharmacovigilance, Cours de la 4<sup>ème</sup> Année pharmacie.
85. Tebaa A. METHODE D'IMPUTABILITE DE L'OMS. :18. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf)
86. Hypertension artérielle - Quelles valeurs ? - Fiches santé et conseils médicaux [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/hypertension-arterielle/quelles-valeurs>
87. Glycémie (à jeun) : taux normal dans le sang, élevée, basse [Internet]. [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2423998-glycemie-a-jeun-taux-normal-definition-elevee-basse-comment-baisser/>

88. Lemaitre F, Solas C, Grégoire M, Lagarce L, Elens L, Saint-Salvi B, et al. Interactions médicamenteuses et traitement proposés et à l'essai dans le traitement COVID-19. :22.
89. 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>
90. Abdoulaye Maiga. 21M149.pdf [Internet]. [Bamako]: USTTB; [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://portal.mueblesplacencia.com/bitstream/handle/123456789/4699/21M149.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
91. MAIMOUNA MOHAMADOU TRAORE. 13M95.pdf [Internet]. [Bamako]: USTTB; [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1822/13M95.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
92. 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.
93. APIDPM T. Santé Maghreb - Revue de presse [Internet]. APIDPM; [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=3887>
94. 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-effets-indesirables-des-medicaments-utilises-dans-la-covid-19-les-donnees-chiffrees-au-22-avril-2020.html>
95. Ammor O. HYDROXYCHLOROQUINE / CHLOROQUINE ET AZITHROMYCINE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 : ÉTUDE PROSPECTIVE DES PARAMÈTRES ÉLECTRIQUES. 2021 [cité 27 sept 2021]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18554>



96. E. Benoit. *synthese\_allongement\_qt\_2019.pdf*. [cité 28 sept 2021]; Disponible sur: [https://www.phnvh.ch/upload/docs/application/pdf/2020-08/synthese\\_allongement\\_qt\\_2019.pdf](https://www.phnvh.ch/upload/docs/application/pdf/2020-08/synthese_allongement_qt_2019.pdf)
97. Inserm. L'hydroxychloroquine et l'azithromycine peuvent avoir un impact délétère sur le système cardiovasculaire [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/lhydroxychloroquine-et-lazithromycine-peuvent-avoir-un-impact-deleterre-sur-le-systeme-cardiovasculaire/39619/>
98. Saadi R, Beldjilali S. Hydroxy (chloroquine) et COVID-19 : profil de sécurité et précautions d'emploi. :10.
99. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, et al. Caractéristiques des patients hospitalisés en pneumologie pour une infection COVID-19 : Première série Tunisienne Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *LA TUNISIE MEDICALE*. 2020;98:5.
100. Kheddouci L, Lazli NZ, Sebhi F, Mansouri K, Djidjik R. Données d'innocuité relatives à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine. :9.
101. Symptômes gastro-intestinaux initiaux, autres signes de Covid-19 [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245226/>
102. DIARRA Moussa. *1b.pdf* [Internet]. [Bamako]: USTTB; [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.malimedical.org/2009/1b.pdf>



---

# ANNEXE

---



## **ANNEXE**

### **FICHE SIGNALETIQUE**

**Nom :** Diallo

**Prénom :** Rokiatou

**Nationalité :** Malienne

**Ville de Soutenance :** Bamako, Mali

**Email :** diallorokiatou25@gmail.com

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

**Secteur d'intérêt :** La population

**Titre :** Surveillance des événements indésirables liés à l'utilisation de la Chloroquine et Dérivés en Association avec l'Azithromycine dans la Structure de Prise en Charge de COVID-19 au CHU du Point G.

**Année Académique :** 2020-2021

#### **Résumé :**

L'objectif de notre étude était la Surveillance des événements indésirables liés à l'utilisation de la Chloroquine en Association avec l'Azithromycine dans la Structure de Prise en Charge de COVID-19 du CHU Point G. Notre étude était de type transversal à caractère prospectif, elle s'est déroulée de Mars 2020 à Décembre 2020.

Elle a enregistré au total 404 dossiers de patients hospitalisés avec un taux de 41,6 % ayant manifesté des effets indésirables. Les effets indésirables manifestés dans notre étude étaient mineurs. Très peu de cas de comorbidités ont été notifiés (10%).

Nous avons utilisé la méthode d'imputabilité de l'OMS ; Tous les effets indésirables étaient d'Apparition possible selon cette technique.

**Mots clés :** Covid-19, Évènements indésirables, Chloroquine, Azithromycine, Mali

## **Abstract**

**Academic year:** 2020-2021

**Last Name:** Diallo

**First Name:** Rokiatou

**Nationality:** Malian

**City of defense:** Bamako, Mali

**Email :** diallorokiatou25@gmail.com

**Place of deposit:** Library of the Faculty of Pharmacy (FAPH)

**Area of interest:** The population

**Title:** Monitoring of adverse events related to the use of Chloroquine and Derivatives in Combination with Azithromycin in the COVID-19 Management Structure of the Point G University Hospital.

### **Summary:**

The objective of our study was the Monitoring of adverse events related to the use of Chloroquine combine with Azithromycin in the COVID-19 Management Structure of the Point G University Hospital. Our study was of a cross-sectional type. of a forward-looking nature which took place from March 2020 to December 2020.

It recorded a total of 404 files of hospitalized patients with a rate of 41.6% having manifested adverse effects. The adverse effects manifested in our study were minor and there were very few cases of comorbidities (10%).

We used the WHO imputability method; All side effects were possible with this technique.

**Keywords:** Covid-19, Adverse events, Chloroquine, Azithromycin, Mali.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des maitres 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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

*Je le jure!*