

Hydroxychloroquine in the fight against covid-19 -Hydroxychloroquine dans la lutte contre la covid-19-

Hani Amir AOUISSI

Centre de recherche scientifique et technique sur les régions arides (CRSTRA), Campus Mohamed Kheider, Biskra, 07000, Algérie.

***Corresponding Author; Email:** hani.amir.aouissi@crstra.dz, **Tel +213 662 38 71 44**

Received 20 April 2019, Revised 30 January 2020, Accepted 20 May 2020

Résumé L'épidémie du nouveau coronavirus (Covid-19) n'a cessé de causer des dégâts humains depuis son apparition, le bilan s'alourdit de jour en jour, plus de 21 millions de cas confirmés et près de 773000 décès à travers le monde (17 août 2020). En l'absence de vaccin efficace, l'alternative qui a longuement divisé les opinions n'est autre qu'un ancien médicament portant le nom d'Hydroxychloroquine. L'objectif de ce travail étant de faire une rétrospective des multiples éléments marquants parus ces derniers mois. La synthèse de ces différentes publications est qu'en l'absence d'autres alternatives, ce protocole se doit absolument d'être maintenu, voir appliqué dans certains pays, notamment au vue de son efficacité, du moins en attendant le vaccin.

Mots clés : Covid-19 ; Hydroxychloroquine ; Épidémiologie ; Santé publique ; Algérie.

Abstract: The novel coronavirus (Covid-19) epidemic caused a lot of human damage, as of August 17, more than 21 million cases and almost 773000 related deaths are noted. Since there is no efficient vaccine, the alternative that divided opinions for a long time is an old medicine called hydroxychloroquine. The aim of this study is to synthesize the different highlights of the most important studies published in the last months. In brief, given the inexistence of a better solution, this protocol must be maintained especially in view of its effectiveness. At least while waiting for the vaccine.

Keywords: Covid-19; Hydroxychloroquine; Epidemiology; Public health; Algeria.

1. Introduction

Certains attribuent l'invention de l'hydroxychloroquine (HCQ) en 1934 au célèbre « Prafulla Chandra Ray » connu comme étant le père de la chimie Indienne. D'autres affirment qu'elle fut synthétisée vers la fin des années 40 [1]. Cependant, le point le plus important est que la chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) sont de vieux médicaments ayant prouvé leur efficacité par le passé notamment dans le traitement du paludisme.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des molécules synthétiques développées à partir du quinquina et sont solubles dans l'eau (HCQ est plus soluble grâce à la présence d'un groupe hydroxyle -OH) [2]. (Figure 1).

L'HCQ est surtout un dérivé moins toxique de la chloroquine connu pour être efficace pour inhiber l'infection due au SARS-CoV-2 in vitro [3]. En résumé, il s'agit d'une alternative encore plus sûre [4]. De plus, plusieurs études ont avancé qu'elle pourrait empêcher l'endocytose entre autres [3, 5, 6].

D'après le CDC (Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies) l'HCQ fut toujours incluse dans la liste des médicaments essentiels [7] les effets "secondaires" étaient connus depuis bien longtemps comme nausées, diarrhées ou vomissements occasionnels.

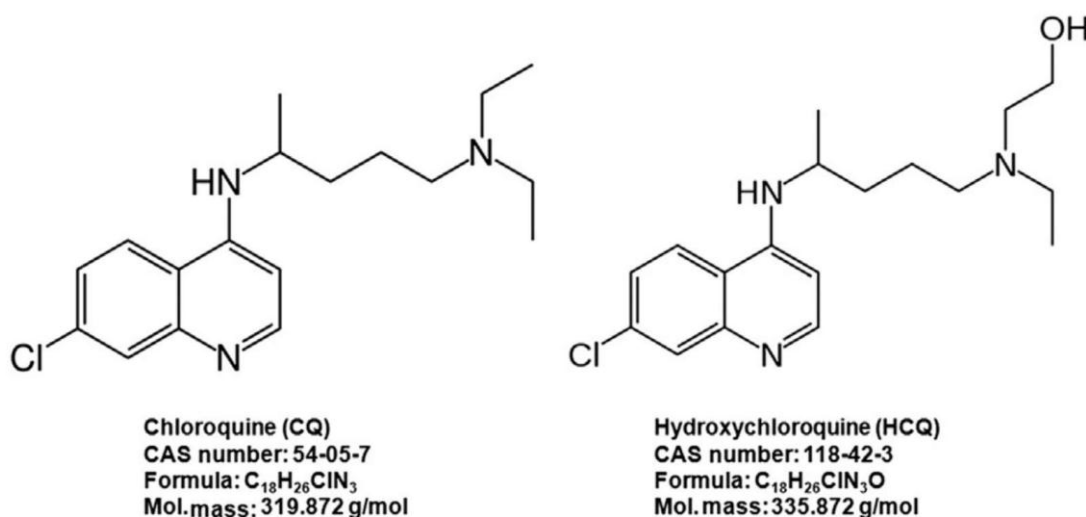


Figure 1. Structures chimiques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

Après l'apparition du COVID-19, rappelons que le premier rapport d'une utilisation clinique a été réalisé en Chine en février 2020 [5] ; qui fut une ébauche de résultats démontrant l'efficacité combinée de l'HCQ avec de l'Azithromycine pour réduire l'infection virale.

De façon générale, malgré l'échantillon réduit, les résultats exceptionnels obtenus notamment les 6 premiers jours démontrent clairement l'effet significatif de l'association HCQ-Azithromycine (par rapport à l'utilisation de l'HCQ seule et surtout par rapport aux patients témoins). Allant jusqu'à réduire à 0 le pourcentage de positivité au PCR pour les patients traités avec cette association [8]. Ces résultats sont d'une grande importance car très récemment un article a montré que la durée moyenne de l'excrétion virale chez les patients souffrant de COVID-19 en Chine était de 20 jours (37 jours pour la durée la plus longue) [9].

Lecuit (2020) atteste que la CQ et HCQ ont une réelle activité antivirale sur SARS-COV2 in vitro [10] en se basant essentiellement sur deux études précédentes [3, 11]. Il confirme par la même occasion les succès de l'équipe du Pr. Raoult à ce moment-là, en avertissant toutefois sur le fait que ces molécules ne sont pas dépourvues de toxicité et qu'il faudrait par conséquent respecter des conditions optimales d'utilisation notamment au niveau de l'administration.

Quelques jours plus tard ce fut au tour de Boyer et al. (2020) [12] de se baser sur deux autres études chinoises et françaises qui ont elles aussi, affirmé l'efficacité du protocole [5, 13] Et en a conclu qu'une analyse de données de vie réelle (système d'information hospitalier) pourrait permettre de trancher encore plus efficacement sur le protocole en question.

En même temps, partout dans le monde les scientifiques se sont penchés sur la question, entre-autres Velentin & Càceres (2020) dans leur mini review-article qui n'ont fait que citer les premiers essais en décrivant ce protocole de commun et qu'il fallait tenter plusieurs combinaisons, notamment avec des variations de dosage pour optimiser le résultat, et par conséquent multiplier les essais cliniques, même si les taux de survie penchaient déjà largement en faveur de l'utilisation de l'HCQ [14].

Avis partagé quelques jours plus tard par Shukla et al (2020). Après une rétrospective très complète des avantages apportées par l'HCQ, les auteurs sont arrivés à la conclusion que le nombre d'essais cliniques devrait être augmenté pour des données encore plus évidentes si la situation le permettait « idéalement ».

Cependant, avec la virulence, l'augmentation inquiétante du taux de mortalité et la propagation croissante du virus, les facteurs étaient tels qu'il fallait agir au lieu de laisser un maximum de patients mourir inutilement [15]. Entre-temps il y a eu plusieurs tentatives d'association de produits et expérimentation de plusieurs dosages différents pour avoir de meilleurs résultats.

La communauté scientifique demeure néanmoins partagée, ces preuves ne font malheureusement pas l'unanimité, beaucoup de détracteurs de cette méthode publièrent des études dans ce sens, dont Erickson et al. (2020) critiquant notamment l'étude Gautret et al. (2020) ils stipulent que leur échantillon était insuffisant et que les patients n'étaient pas au même stade de contamination pour pouvoir témoigner d'une quelconque efficacité (chose que l'auteur avait lui-même notée). Ils évoquent par la même occasion des raisons dites éthiques décrites par l'organisation mondiale de la santé (OMS) [16], qui à ce moment-là avait arrêté les essais cliniques jugeant qu'il fallait plus de garanties pour les continuer, puis a changé radicalement son discours à maintes reprises depuis le début de la pandémie, interdisant les essais cliniques, se rétractant et les interdisant encore. Quelle en serait la raison (réelle) ?

Le côté éthique justement a été mis à rude épreuve ces derniers temps, notamment en raison du confinement total appliqué comme une des nombreuses mesures préventives à un moment donné de la pandémie, en effet, l'état de malaise, notamment lié à un psychotraumatisme acquis à la suite à ce confinement, a mis en valeur la nécessité de résilience et de prévention des suites [17].

Comme expliqué par Charlier (2020) en comparant le modèle italien, qui a malheureusement privilégié l'aspect « économique » des patients, réduisant leur sort à une décision individuelle (pire choix possible pour le corps médical) ; et le modèle français où chaque structure hospitalière a constitué un groupe spécialisé ou cellule éthique de soutien, pour prendre des décisions collectives [18], ce qui est déjà beaucoup plus recevable du point de vue éthique.

Au même moment, Amiel et al (2020) n'ont réussi qu'à évoquer des raisons dites « juridiques » pour rabaisser encore une fois l'étude de Gautret et al. (2020) impliquant rappelons-le, des essais cliniques sur 80 personnes selon laquelle il a été prescrit de l'HCQ avec de l'Azithromycine par l'équipe IHU Méditerranéen infection dirigée par l'émblématique Pr. Raoult. Cependant les auteurs finirent par avouer qu'en l'absence d'autres alternatives et l'urgence de la situation il valait mieux agir ainsi que de risquer le pire [19]. Un nombre conséquent de publications virent le jour et les mêmes arguments furent sans cesse répétés mais ceci devenait de moins en moins percutant avec le temps.

Au vu de tout cela, il semblerait que le principal « problème » de l'HCQ serait le fait qu'elle soit très peu coûteuse et surtout déjà disponible dans la quasi-totalité des pays, sa tolérabilité et ses propriétés immunomodulatrices en font logiquement une solution de choix contre les infections virales [20]. Cette même étude a certifié son irréfutable efficacité contre les virus de façon générale. Une étude encore plus ancienne s'est même focalisée sur le fait que la Chloroquine (Aralen®) ou l'hydroxychloroquine (Plaquenil) étaient les remèdes préventifs privilégiés pour les voyageurs dans les régions touchées par le paludisme [21] depuis assez longtemps maintenant. Malgré tout, il a toujours été précisé qu'il fallait utiliser de faibles doses (environs de 200mg) 2 fois par jour (réduisant ainsi le risque de toxicité) au lieu de fortes doses citées par les négateurs du protocole (plus de 600mg).

Toujours selon les mêmes sources, le traitement peut être administré à des patients de tout âge, même à des femmes enceintes. Justement d'après Frishman et al. (2019) Il s'avérerait que l'HCQ pourrait être un plus pour les femmes souffrant de fausses couches spontanées à répétition (FCSR). L'HCQ aurait la capacité de faire baisser les risques et les complications associées [22] Mais cette piste ne fut jusqu'à présent pas trop exploitée.

Pour rappel, les seuls risques éventuels paraîtraient dans de rares cas si le traitement se fait à des fortes doses pendant 5 années en moyenne [23] (rétinopathie, maladies de peau, complications cardiaques chez les patients présentant déjà des pathologies cardiovasculaires évolutives...etc.). Ceci ayant fait l'objet de plusieurs études détaillées, notamment dans deux travaux de recherche plus anciens [24, 25].

Les effets secondaires cités au début peuvent être considérablement réduits ou même évités en prenant tout simplement le traitement avec les repas. Objectivement, il n'y a donc aucune raison de stopper le remède ou de l'interdire. Surtout après autant d'années d'existence, il est curieux que ce ne soit que

maintenant qu'on y trouve à redire. Pour reprendre la célèbre phrase du Dr. Vepachedu de l'institut national de la santé à Bethesda (USA) : « IT'S CRIMINAL TO SAY TAHT HCQ IS DANGEROUS ». (C'est criminel de dire que l'HCQ est dangereuse) [26]. Ce même scientifique va plus loin en accusant clairement l'OMS de s'être lourdement trompée en stoppant les essais cliniques randomisés (test qui sont logiquement requis pour arriver à une conclusion objective) se basant essentiellement sur l'étude de Mehra et al. (2020) [27] (Étude rétractée plus tard) Était-ce la pression ? (Médiatique ou celle de laboratoires pharmaceutiques...) ou juste de l'incompétence ? Ce qui est choquant c'est que les tests reprisent plus tard, ceci n'ayant aucunement étonné le Pr. Didier Raoult qui avait pertinemment noté l'apparition sur le marché d'autres supposées alternatives (évidemment beaucoup plus chères) rendant légitimes nos interrogations. Ainsi, dans l'attente d'un vaccin efficace, dont les perspectives très intéressantes énoncées récemment dans des études très complètes [28-31] devraient servir de base solide pour la finalisation, plusieurs pays tentent de trouver un antidote ou un remède préventif contre ce virus. Néanmoins, à l'heure actuelle, tous les traitements testés jusqu'à présent ne visent qu'à réduire les dégâts causés par la Covid-19, malgré le nombre conséquent d'anti-inflammatoires et d'antiviraux utilisés ; pour l'instant, aucun traitement ne fait réellement l'unanimité et n'a été reconnu comme solution idéale. [32].

2. Cas de l'Algérie

L'Algérie a été parmi les pays pionniers qui ont adopté le protocole de la HCQ (au même titre que le Maroc d'ailleurs), malgré les communiqués de l'OMS. Après avoir profité du soutien des alliés chinois, qui n'ont cessé de répéter que l'Algérie était le seul pays qui les a soutenus au début de la crise quand tout le monde leur a tourné le dos. En ce sens, l'ambassadeur de Chine en Algérie, Li Lianhe, a mis en avant la lutte conjointe menée par les deux pays contre l'épidémie tout en mettant l'accent sur le « partenariat stratégique global », entre les deux pays, basé sur une « amitié exceptionnelle et une confiance mutuelle ». [33].

L'Algérie était parmi les pays ayant les pourcentages de décès les plus élevés au monde, frôlant les 16 % [34]. Puis, la tendance s'est rapidement inversée après l'utilisation de l'HCQ, allant jusqu'à diviser la mortalité par 3, l'utilisation précise du protocole a été décrite en détail dans le document référence de Saadi et al. (2020) pour guider les spécialistes de la santé [35]. Les soins furent administrés gratuitement et tout patient fut traité de la même manière peu importe sa classe sociale ou son âge ; dans ce cas, il n'y a pas eu fondamentalement de questionnement éthique : tout le monde, y compris les personnes les plus vulnérables, ont pu jouir des mêmes droits, au lieu de privilégier excessivement certaines catégories, d'après Piccoli et al. (2020) c'est l'objet d'un long et rude combat [36]. Tout cela n'aurait évidemment pas été possible sans les efforts consentis par le gouvernement avec une gestion de main de maître représentée par le président de la république Algérienne, Mr. Abdelmadjid Tebboune, et le ministre de la santé Pr. Abderrahmane Benbouzid. Résultat au mois de Juin 2020, le protocole a permis à 98,2 % des patients traités de guérir. A noter qu'à l'heure actuelle, aucune complication n'a été signalée, ce qui prouve de manière irréfutable l'efficacité de ce protocole lorsqu'il est correctement appliqué.

3. Conclusion

Il va de soi que la situation que le monde a vécue et que nous continuons de subir actuellement ne peut qu'être considérée comme étant inattendue et par conséquent il était difficile de prendre en urgence la bonne décision faisant l'unanimité que ce soit d'un point de vue éthique, juridique, clinique...etc. Ce fut, et cela demeurera indubitablement un combat pour les praticiens de la santé ainsi que pour les différentes autorités sanitaires et gouvernementales ayant cette immense responsabilité entre les mains. Comme l'a fait remarquer [37] les décisions surtout concernant la prescription de médicaments doivent néanmoins être prises en toute transparence et communiquées aux spécialistes de la santé ainsi qu'au grand public. L'objectif de cet article était de faire un tour d'horizon des études les plus pertinentes en résumant les informations publiées concernant la COVID-19 de façon générale et l'utilisation du protocole de l'hydroxychloroquine de manière plus spécifique, ainsi que les différentes perceptions et

interprétations à travers le monde. Brièvement, l'HCQ fut utilisée depuis des années, elle est efficace, ses effets secondaires sont faibles et connus depuis bien longtemps, nul doute sur le fait qu'il faudrait idéalement plus de tests pour optimiser les résultats notamment dans le cas de la pandémie actuelle et parvenir ainsi à parfaitement maîtriser le protocole. Mais cela en fait à coup sûr une solution potentielle, cela sera toujours mieux que d'assister à une hécatombe quotidienne. Il semblerait que les raisons qui ont empêché le monde de se mettre rapidement à ce protocole, voir même de l'appliquer, transcenderaient les raisons d'ordre cliniques, éthiques ou même juridiques. Il s'agirait plutôt de raisons d'ordre politique et/ou économiques dictées par des hautes institutions dont l'intérêt premier n'est autre que le profit. Il s'avère donc que compte tenu de la crise sanitaire mondiale que nous vivons en ce moment même, l'option de réaffecter la CQ et l'HCQ (en particulier l'HCQ) dans le traitement du SRAS-CoV-2 pourrait être une approche assez logique à suivre. Les preuves scientifiques disponibles indiquent leur mode d'action diversifié qui les place irrévocablement comme une solution de choix pour la lutte contre la COVID-19, en ce qui concerne leur effet pré et post-infection. Toutefois, nous devons également rester vigilants quant aux doses administrées. Comme signalé précédemment les molécules en question ne sont pas dépourvues de toxicité et peuvent accessoirement représenter un danger pour la santé humaine si elles sont mal administrées. Cependant, avec l'émergence de nouvelles preuves, il est nécessaire de prendre des mesures de précaution pour ne pas se précipiter à tirer des conclusions hâtives pour le bien des patients atteints de COVID-19. Nous devons attendre les résultats d'essais cliniques contrôlés prospectifs, randomisés et déterminant les doses idéales pour une optimisation totale. Tout en continuant d'explorer la piste d'un vaccin, qui rappelons-le, ne peut être que préventif, une découverte en plus d'une recherche clinique approfondie et rapide sont nécessaires. Comme suggéré par Tripathy et al. (2020), il faudrait même examiner les thérapies basées sur la médecine traditionnelle [32]. Pour conclure, en plus de l'application des gestes barrières longuement répétés ces derniers temps, nous recommandons au final que les patients atteints de COVID-19 soient traités pour l'instant par Hydroxychloroquine combinée à de l'Azithromycine pour guérir leur infection et limiter la transmission du virus à d'autres personnes afin de freiner la fulgurante propagation de la COVID-19 dans le monde.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Sources de financement

Aucune source de financement pour cet article.

References

- [1] Zhang TY, Zhong B. Meeting the Potential Emergency Global Drug Supply Challenge of Hydroxychloroquine for COVID-19, *Medicine in Drug Discovery*. (2020). <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100036>
- [2] Dief Ahmed M Abu. Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Management of Coronavirus: Cares and Challenges. *Mod Appro Drug Des*. 3(1) (2020). <https://doi.org/10.31031/MADD.2020.03.000552>
- [3] Liu J., Cao R, Xu M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- [4] Alanagreh L., Alzoughool F., Atoum M. Risk of using hydroxychloroquine as a treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Int J Risk Saf Med*. 2020; 10.3233/JRS-200024. <https://doi.org/10.3233/JRS-200024>
- [5] Gautret P., Lagier JC., Parola P., Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*. 2020, 101663. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
- [6] Colson P., Rolain JM., Lagier JC., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>

- [7] WHO Model Lists of Essential Medicines.
<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>;
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330668/9789241210300-eng.pdf?ua=1>
- [8] Gautret P., Lagier JC., Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020, 106028
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- [9] Zhou D., Dai SM., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020; dkaa114.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>
- [10] Lecuit M. "Chloroquine and COVID-19, where do we stand?". *Medecine et Maladies Infectieuses* 2020, 50.3. 2020: 229.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.004>
- [11] Wang M, Cao R, Zhang L. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30:269–271.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- [12] Boyer L, Auquier P, Fond G. Real-life data and Covid-19: The third avenue of research. *L'encephale*, 2020.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.003>
- [13] Yao X., Ye F., Zhang M. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 : 237- 246.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- [14] Valentin F., Cáceres J. Benefits and Challenges of Supplements with Hydroxychloroquine (Updated). Mini review Article. 2020.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.10311.24482>
- [15] Shukla AM., Archibald LK., Wagle Shukla A., Mehta HJ., Cherabuddi K. *Drugs in Context*. 2020; 9: 2020-4-5.
<https://doi.org/10.7573/dic.2020-4-5>
- [16] Erickson TB., Chai PR., Boyer EW. Chloroquine, hydroxychloroquine and COVID-19, *Toxicology Communications*, 2020. 4:1, 40-42.
<https://doi.org/10.1080/24734306.2020.1757967>
- [17] Hervé C., Stoeklé HC. Signatures of the COVID-19 pandemic and the ethical tensions of our modernity. *Ethics, Medicine and Public Health*. 2020, 7(1);14. <https://doi.org/10.1016/j.jemep.2020.100530>
- [18] Charlier P. Covid-19 et quelques problématiques éthiques en France [Covid-19 and some ethical issues in France]. *Ethics Medicine and Public Health*. 2020;14:100510. <https://doi.org/10.1016/j.jemep.2020.100510>
- [19] Amiel P., Chneiweiss H., Dosquet H. "Covid-19: care protocols or research protocols?." *Medecine Sciences: M/S* 36.5 2020: 521-523. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020107>
- [20] Savarino et al., Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003. 3: 722-727. 2003
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5)
- [21] Queyriaux B. "Plasmodium vivax malaria among military personnel, French Guiana, 1998–2008." *Emerging infectious diseases*. 1980, 17.7. 2011:.
<https://doi.org/10.3201/eid1707.100009>
- [22] Frishman M, Radin M, Cecchi I, Sciascia S, Schreiber K. Hydroxychloroquine and the Prevention of Pregnancy Losses. *Cur Op Gyn Obs*, 2019, 2(1):359-366.
<https://doi.org/10.18314/cogo.v2i1.1950>
- [23] Ulviye Y., Betul T., Nur TH., Selda C. Spectral domain optical coherence tomography for early detection of retinal alterations in patients using hydroxychloroquine. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(4):168-171.
<https://doi.org/10.4103/0301-4738.112161>
- [24] Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):799-805.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.7.799>
- [25] Wolfe F., Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):775-784.
<https://doi.org/10.1002/acr.20133>

- [26] Vepachedu S. hydroxychloroquine prophylaxis against virus and malaria. *Sree Vepachedu educational foundation*. 2020.21/05/2020.
- [27] Mehra MR., Desai SS., Ruschitzka F., Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. 2020. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- [28] Ghaebi M., Osali A., Valizadeh H, Roshangar L., Ahmadi M. Vaccine development and therapeutic design for 2019-nCoV/SARS-CoV-2: Challenges and chances. *J Cell Physiol*. 2020;1–12. <https://doi.org/10.1002/jcp.29771>
- [29] Amanat F., Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 ; 52(4) :583-589. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- [30] Jouneau L, Lefebvre DJ, Costa F, et al. The antibody response induced FMDV vaccines in sheep correlates with early transcriptomic responses in blood. *NPJ Vaccines*. 2020;5:1.2020 1 (3). <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0151-3>
- [31] Bhattacharya M., Sharma AR., Patra P. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach. *J Med Virol*. 2020 ; 92(6) :618-631. <https://doi.org/10.1002/jmv.25736>
- [32] Tripathy S., Dassarma B., Roy S., Chabalala H., Matsabisa MG. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106028. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106028>
- [33] Dia Algérie. <http://dia-algerie.com/lalgerie-alliee-privilegiee-de-la-nouvelle-puissance-mondiale-la-chine/>
- [34] Ababsa M, Aouissi HA. Current State of the Coronavirus (Covid-19) in Algeria. *J Community Med Health Care*. 2020; 5(1): 1036. <https://doi.org/10.26420/jcommunitymedhealthcare.2020.1036>
- [35] Saadi R., Beldjilali S., Rezk-kallah H. COVID-19 et Chloroquine / Hydroxychloroquine. Point d'information à destination des professionnels de santé. Service de Pharmacologie Toxicologie. **Unité de suivi thérapeutique pharmacologie et de pharmacovigilance –CHU Oran. 2020**
- [36] Piccoli M., Tannou T., Hernandorena I., Koeberle S. Une approche éthique de la question du confinement des personnes âgées en contexte de pandémie COVID-19 : la prévention des fragilités face au risque de vulnérabilité. *Ethics, Medicine, and Public Health*. 2020 ;14:100539-100539. <https://doi.org/10.1016/j.jemep.2020.100539>
- [37] El Rhazi K., Adarmouche L. Problèmes éthiques liés à la prescription de l'hydroxychloroquine pour le traitement des malades Covid-19. *Ethics, Medicine, and Public Health*. 2020 ; 14: 100547. <https://doi.org/10.1016/j.jemep.2020.100547>

(2020) ; <http://revues.imist.ma/?journal=mjpas&page=index>