



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## ÉDITORIAL

# Mécanismes possiblement impliqués dans les effets antiviraux de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine – Quelle réalité pour le traitement de la COVID-19 ?



*Possible mechanisms behind the anti-viral effects of chloroquine and hydroxychloroquine—Which reality for the treatment of COVID-19?*

### MOTS CLÉS

SARS-CoV-2 ;  
(Hydroxy)chloroquine ;  
Endocytose ;  
COVID-19 ;  
PICALM

### KEYWORDS

SARS-CoV-2;  
(Hydroxy)chloroquine;  
Endocytose;  
COVID-19;  
PICALM

hCoV-OC43 Coronavirus humain OC43  
FDA La Food and Drug Administration  
EUA Utilisation d'urgence (*Emergency Use Authorization*)  
OMS Organisation mondiale de la santé  
AZM Azithromycin  
HCoV-NL63 Coronavirus humain NL63  
ACE2 Enzyme de conversion de l'angiotensine 2  
CME Endocytose clathrine-dépendante  
pH Potentiel hydrogène  
GR Globule rouge  
Pfm<sup>dr</sup>-1 *P. falciparum* multi-drug resistance 1  
P Peptide  
Pr Protease  
Hb Hémoglobine  
Vero (cellule) Cellules épithéliales de rein extraites d'un singe vert africain  
CE<sub>50</sub> Concentration efficace médiane  
SI Indice de sélectivité défini par le ratio entre l'efficacité du médicament sur la cytotoxicité  
MOI Multiplicités d'infections (ratio virus/cellules)

## Abréviations

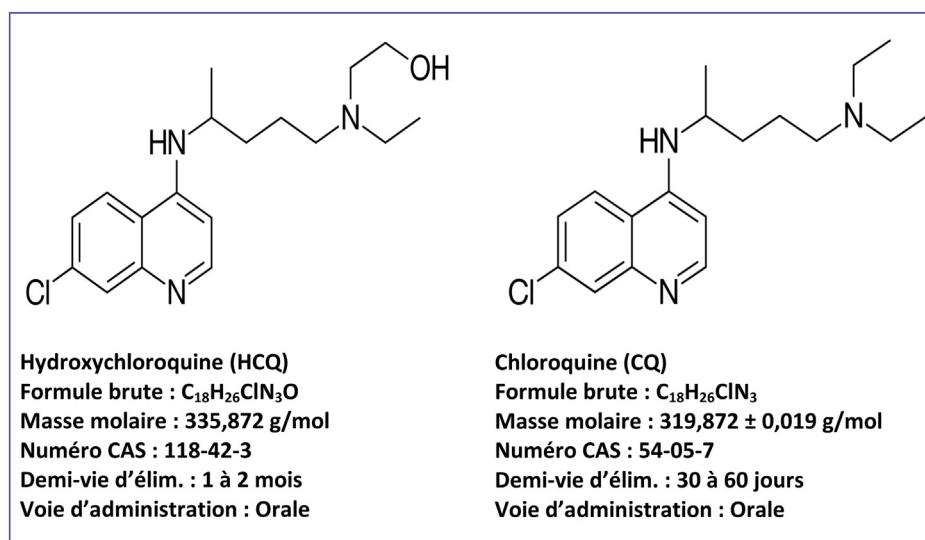
PICALM Protéine d'assemblage de la clathrine liant le phosphatidylinositol (*Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein*)  
CQ Chloroquine  
HCQ Hydroxychloroquine  
COVID-19 Maladie à coronavirus 2019  
SARS-CoV-2 Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère  
MERS-CoV Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

## Introduction

De récents essais cliniques réalisés dans plusieurs laboratoires et des études sur cultures cellulaires suggèrent qu'un médicament développé il y a soixante-dix ans contre la malaria, la chloroquine (CQ, Fig. 1), possède une efficacité thérapeutique potentielle contre la COVID-19. Maladie à coronavirus, ou Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), cette

<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2021.07.003>

2352-0078/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Toxicologie Analytique.



**Figure 1.** Structures chimiques chloroquine (CQ) et de l'hydroxychloroquine (HCQ).

infection virale à prolifération accélérée (1,5 à 3,5 % d'indice de contagiosité) causant 6,1 % de cas critiques, conduit à la mort par pneumonie chez environ 3 % des patients contaminés [1]. Compte tenu de plusieurs résultats préliminaires d'essais scientifiques controversés, la *Food and Drug Administration* (FDA), l'organisme chargé de l'homologation des médicaments sur le territoire américain, a accordé une autorisation d'« utilisation d'urgence » (EUA) de la CQ et de son dérivé hydroxychloroquine (HCQ ; Fig. 1) uniquement pour certains patients COVID-19 hospitalisés présentant les difficultés respiratoires les plus graves. Pour la FDA, cela ne signifie pas que ces médicaments soient déclarés efficaces mais que, dans des circonstances spécifiques, les hôpitaux peuvent l'utiliser de façon à combattre la COVID-19 [2]. Aujourd'hui, la situation a complètement changé avec la multiplication des articles démontrant l'inefficacité de ces molécules pour aussi bien prévenir que réduire les symptômes de la COVID-19.

Il ne faut surtout pas oublier que l'emploi de la CQ et/ou de la HCQ comporte des risques de survenue d'effets secondaires néfastes, notamment des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, malaises abdominaux) [3], voire une insuffisance hépatique fulminante [4], une nécrolyse épidermique toxique [5] et une myocardiotoxicité qui peut se manifester sous forme d'une anomalie de l'intervalle QT [6,7]. Il convient de signaler également des effets sur la pigmentation oculaire après une exposition prolongée à la substance médicamenteuse, des changements pigmentaires progressifs peuvent se développer, allant jusqu'à la maculopathie [8], et quelques cas de manifestations psychiatriques inquiétantes, par exemple : agitation, désorientation, confusion, sentiment de tristesse, persécution, accès de violence, perte de jugement et des idées suicidaires [8].

Bien que de nombreuses expériences sur les animaux suggèrent que l'HCQ est probablement moins toxique que la CQ, les essais cliniques validés en faveur de cette affirmation font défaut [8]. Leurs toxicités pourraient être liées à la très longue demi-vie et au large volume de distribution de ces deux médicaments. En contrepartie, malgré la présence

d'au moins cinq vaccins anti-COVID-19 qui sont aujourd'hui largement utilisés, dont trois privilégiés au Royaume-Uni, dans l'Union européenne et aux États-Unis (Pfizer-BioNTech, Moderna, ainsi que celui d'Oxford-AstraZeneca), il demeure important d'évaluer les effets prophylactiques et/ou thérapeutiques potentiels des médicaments qui sont cliniquement approuvés pour d'autres indications. En sus, la CQ ainsi que son dérivé, la HCQ, existent depuis deux décennies en tant que médicaments sûrs au coût abordable, destinés à être utilisés à titre de mesures prophylactiques au sein des régions où le paludisme reste endémique mais aussi en tant que remèdes quotidiens de maladies auto-immunes. Il convient toutefois de faire preuve de prudence car bien que des études précliniques *in vitro* aient montré que la CQ et l'HCQ ont une potentialité thérapeutique, les mécanismes antiviraux induits par ces molécules semblent toujours spéculatifs [8].

### Mode d'action anti-SARS-CoV-2 de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

Le recours à la CQ ou l'HCQ proposé dans le cadre du traitement de la COVID-19 est basé sur un ensemble de données précliniques préliminaires *in vitro* attestant que ces médicaments exercent des propriétés antivirales contre le SARS-CoV-2 [9,10]. La majorité de ces études a révélé une capacité substantielle de la CQ et de la HCQ à inhiber toute réplication virale avec une toxicité faible ou nulle (Tableau 1). De manière plus précise, diverses expériences ont montré que la CQ et l'HCQ empêchent différents types de CoV de se répliquer, entre autres le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 [11–14].

D'autres dérivés de la CQ tels que l'amodiaquine, la ferroquine et l'hydroxyferroquine ont pareillement démontré une activité antivirale [15]. Fait intéressant à noter, alors que la HCQ ne fait preuve d'aucune efficacité significative pour réduire la réplication du SARS-CoV félin [9,10], il a récemment été démontré qu'elle avait un puissant effet

**Tableau 1** Activité antivirale *in vitro* de la CQ et l'HCQ sur le SARS-Cov-2.

Médicament	Virus	Cellules	CE <sub>50</sub> (μM)	SI	Référence
CQ	SARS-CoV-2	Vero E6	1,13	>88,5	(Wang et al., 2020)
CQ	SARS-CoV-2	Vero	5,47	–	(Yao et al., 2020)
CQ <sup>a</sup>	SARS-CoV-2	Vero E6	2,71–7,36	37,12–100,81	(Liu et al., 2020)
HCQ	SARS-CoV-2	Vero	0,72	–	(Yao et al., 2020)
HCQ <sup>a</sup>	SARS-CoV-2	Vero E6	4,06–17,31	14,41–61,45	(Liu et al., 2020)

CQ : Chloroquine ; HCQ : Hydroxychloroquine ; SARS-CoV-2 : virus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 ; Vero (type cellulaire) : Cellules épithéliales de rein extraites d'un singe vert africain ; CE<sub>50</sub> : Concentration efficace médiane pour inhiber la réplication virale ; SI : Indice de sélectivité est un ratio qui mesure la fenêtre entre la cytotoxicité (TOX) et l'activité antivirale (AVA) en divisant la valeur AVA donnée par la valeur TOX (AVA/TOX). Plus le rapport SI est élevé, plus un médicament est théoriquement efficace et sûr lors du traitement *in vivo* d'une infection virale donnée. Le médicament idéal ne serait cytotoxique qu'à de très fortes concentrations donc aurait une activité antivirale à de très faibles concentrations, ce qui donnerait une valeur SI élevée et permettrait ainsi d'éliminer le virus cible à des concentrations bien inférieures à sa concentration cytotoxique.

<sup>a</sup> Testé à différentes multiplicités d'infections (MOI) allant de 0,01 à 0,8 (la multiplicité d'infection cellulaire MOI : C'est le nombre de génomes viraux qui participent à l'infection de chaque cellule lors du processus naturel de l'invasion de l'hôte).

inhibiteur *in vitro* sur la réplication de SARS-CoV-2 [16]. Néanmoins, il n'existe que très peu de travaux robustes montrant la réalité *in vivo* d'éventuels effets antiviraux de la CQ et de l'HCQ dans des modèles animaux validés [9,10]. Dans l'une de ces études, il a été rapporté que la CQ réduisait de manière significative la diffusion ainsi que la réplication du hCoV-OC43 au niveau du système nerveux central des souris [8], et dans une autre [17], elle augmentait le taux de survie de souris nouveau-nées infectées par le hCoV-OC43 lorsque leurs mères étaient traitées par la CQ, probablement grâce au transfert placentaire ou *via* le lait maternel [9,10]. En revanche, chez des primates tels que les macaques rhésus et cynomolgus utilisés aux fins du développement de modèles expérimentaux pour le COVID-19, l'administration d'une forte dose de HCQ (dose de charge 30 mg/kg suivie de 15 mg/kg) n'a pas entraîné de réduction de la charge virale malgré une pénétration importante du médicament dans les tissus pertinents ciblés par ce virus [18]. De même, la prophylaxie par HCQ à dose standard s'est avérée inefficace sur le modèle de maladie du macaque rhésus [19]. Les furets comme les hamsters se sont révélés également permissifs à l'infection par le SRAS-CoV-2, ce qui en fait de bons modèles pré-cliniques. Des études menées sur des hamsters syriens ont révélé que l'HCQ administré à une dose standard (6,5 mg/kg) ou à une dose élevée (50 mg/kg) n'a pas empêché la transmission du virus et a eu un effet insignifiant sur la réplication virale et la progression de la maladie [19,20].

Différentes opinions de cliniciens ont été exprimées à propos de la sécurité comme de l'efficacité de CQ/HCQ lors du traitement anti-COVID-19. Un impact bénéfique de la CQ (200 mg trois fois par jour pendant 10 jours) ou de la CQ plus azithromycine (500 mg le jour 1, puis 250 mg/jour durant les 4 jours suivants) sur la négativité virale au jour 6 a été rapporté conformément à un essai clinique ouvert non randomisé en France [21], sur des patients COVID-19 traités avec la CQ (20 patients) ou des témoins non traités (16 patients). Par ailleurs, selon une seconde enquête, Gautret et al. (2020) ont rapporté qu'au jour 6 après inclusion, 70 % des patients étaient guéris avec 600 mg de HCQ (200 mg trois fois par jour pendant 10 jours) contre 12,5 % avec les

patients du groupe contrôle ( $p=0,001$ ) [22,23]. Cependant, ces premiers résultats n'ont pas pu être confirmés dans plusieurs autres études plus récentes [24,25].

En fonction des détails relatifs à un essai clinique en Chine (ChiCTR2000029741), une efficacité de 50 % du phosphate CQ (5 jours) a été observée en cas de COVID-19, *versus* 20 % pour la combinaison lopinavir/ritonavir (5 jours) chez des patients chinois atteints de pneumonie [26]. D'ailleurs, les patients qui suivent un traitement à la CQ (10 jours) montrent de meilleurs résultats que ceux traités par lopinavir/ritonavir [13,27,28]. Les mêmes observations ont été rapportées avec le phosphate CQ administré à 100 patients chinois atteints d'une infection COVID-19, en termes de diminution de la charge virale [17]. Gao et al. (2020) ont aussi signalé que le médicament était actif pour inhiber l'exacerbation de la pneumonie, améliorer les examens d'imagerie pulmonaire, et raccourcir l'évolution de la maladie de COVID-19 [29].

Cependant, les premières preuves de cette efficacité étaient faibles, ce qui a entraîné la prolifération d'un certain nombre d'essais, étudiant les avantages de la HCQ et d'autres options de traitement. Parmi ces essais à échantillons de grande taille figurent :

- l'essai *DISCOVERY*, étudie des paramètres cliniques axés sur la mort et l'hospitalisation, coordonné en France ;
- l'essai *RECOVERY*, porte sur la survie, la décharge, ainsi que sur la nécessité d'une veinothérapie et d'une thérapie de remplacement rénal, coordonné avec l'université d'Oxford (Royaume-Uni) ;
- l'essai *SOLIDARITY*, examine la progression du coronavirus ou l'amélioration de la survie, est coordonné par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Les principales conclusions de ces études, dont la plus importante à ce jour, l'essai *RECOVERY*, montrent qu'aux doses utilisées, la CQ ou la HCQ (avec ou sans AZM) n'est pas efficace pour réduire la charge virale, la prophylaxie post-exposition, améliorer la survie ou réduire le besoin d'assistance respiratoire chez les patients hospitalisés [30–32].

Un des facteurs qui pourrait expliquer les divergences entre essais et l'inefficacité tient au moment

**Tableau 2** Résultats positifs obtenus avec l'HCQ utilisé pour traiter le SARS-Cov-2.

Étude	Nbre de patients et traitements	Dose HCQ	Type d'étude	Sévérité des cas	Initiation du traitement	Toxicologie et effets indésirables	Résultats
[30]	2541 patients au total : 1202 recevant de l'HCQ, 783 recevant HCQ + AZ, 1202 recevant de l'AZ = 1202 ; soins habituels = 409	2800 mg	Rétrospective	Patients hospitalisés	En moyenne 1 jour après l'hospitalisation, 91 % recevant le traitement dans les 48 heures	1 allongement de l'intervalle QT sur l'ECG	8,1 % de mortalité pour l'ensemble de la cohorte, avec 13,5 % pour le groupe HCQ seul vs. 20,1 % HCQ + AZ vs. 22,4 % AZ seul vs. 26 % de mortalité en soins habituels
[31]	132 patients au total, 52 recevant HCQ + AZ	5800 mg	Rétrospective	Patients hospitalisés	Moyenne de 0,7 jour après hospitalisation	1 allongement de l'intervalle QT sur l'ECG	Réduction de l'issue défavorable chez les patients recevant HCQ + AZ, en particulier chez les patients présentant des taux élevés de lymphocytes ou de CRP
[32]	88 patients au total, 34 recevant les soins habituels, 34 recevant de l'AZ, 20 recevant HCQ + AZ	5100 mg	Étude de cohorte rétrospective	Patients ambulatoires avec léger/modéré COVID-19	Le jour qui suit les symptômes pour 36 patients, dans les 15 jours pour le reste	Urticaire, maux de tête, nausées, et vomissements	AZ seul et HCQ + AZ sont liés à une amélioration significative du temps de récupération par rapport aux soins habituels (9,2, 12,9 et 25,8 jours respectivement)
[33]	65 patients au total, 31 recevant LPV/r, 24 recevant HCQ ; 26,5 % des patients HCQ recevant également AZ	Minimum 2800 mg	Étude de cohorte rétrospective	Patients hospitalisés	Moyenne de 7 jours avant le début du traitement	1 insuffisance respiratoire et 1 choc dans le groupe HCQ (probablement dû au COVID-19, et non à cause du traitement)	Clairance virale plus lente dans le groupe HCQ par rapport au groupe LPV/r mais une durée équivalente de rémission des symptômes

Tableau 2 (Continued)

Étude	Nbre de patients et traitements	Dose HCQ	Type d'étude	Sévérité des cas	Initiation du traitement	Toxicologie et effets indésirables	Résultats
[34]	3737 patients au total, 3119 recevant HCQ + AZ, 618 recevant les soins habituels	6000 mg	Rétrospective	Patients hospitalisés et patients vus dans un « hôpital de jour »	1 jour après le dépistage positif	12 allongement de l'intervalle QT sur l'ECG nécessitant l'arrêt du traitement par HCQ ; 3 QTc > 500 ms ; aucune torsade de pointes ou mort subite	HCQ + AZ associés à une diminution des risques de transfert en unité de soins intensifs, hospitalisation prolongée, et risque de décès
[35]	1061 patients, tous sous HCQ + AZ	6000 mg	Rétrospective	Patients hospitalisés et patients vus dans un « hôpital de jour »	2 jour après le dépistage positif	Effets indésirables sans gravité	4,6 % de mauvais résultats cliniques (décès, transfert aux soins intensifs, hospitalisation de 10 jours) ; 20 sur 21 prélèvements nasaux répétés étaient négatifs au jour 15 du traitement
[36]	30 patients au total, 15 recevant HCQ durant les 7 jours d'hospitalisation, 15 après 7 jours	Minimum 2800 mg	Étude de cohorte rétrospective	Patients hospitalisés	Soit avant 7 jours ou après 7 jours de l'hospitalisation	Non signalé	Un traitement précoce par HCQ a entraîné un rétablissement plus rapide que le traitement ultérieur, ainsi que des taux moindres de ventilation artificielle et de transfert aux soins intensifs
[37]	2882 patients au total, 278 recevant de l'HCQ	3400 mg	Étude de cohorte rétrospective	Patients hospitalisés	Médiane 10 jours après hospitalisation	Non signalé	Le groupe HCQ semble présenter une réduction des niveaux d'IL-6 ainsi qu'à une amélioration de l'albumine, et de la troponine I ; réduction des taux de mortalité chez les patients COVID-19 souffrant de lésions cardiaques traités par HCQ

**Tableau 3** Résultats négatifs ou aucune amélioration obtenus avec l'HCQ utilisé pour traiter le SARS-Cov-2.

Étude	Nombre de patients et traitements	Dose HCQ	Type d'étude	Sévérité des cas	Initiation du traitement	Toxicologie et effets indésirables	Résultats
[38]	1446 patients au total, 70 intubés initialement, 811 recevant de l'HCQ	3200 mg	Étude de cohorte rétrospective	Patients hospitalisés	Dans les 24 heures suivant l'hospitalisation	Non signalé	Aucune différence significative entre la réception de HCQ et l'intubation
[39]	353 patients au total, 169 recevant de l'HCQ 184 recevant les soins habituels	3200 mg	Prospective	Patients ambulatoires	Moyenne de 3 jours entre l'apparition des symptômes jusqu'au début du traitement	Maux de tête, nausées, et vomissements	Aucune différence dans la clairance du virus, aucune amélioration concernant le risque d'hospitalisation par rapport au groupe contrôle
[40]	89 patients au total, 3 patients recevant HCQ, 46 bénéficiant de soins standard	6000 mg	Étude de cohorte rétrospective	Patients hospitalisés	Au cours des 2 jours après l'hospitalisation	Allongements de l'intervalle QTc, cytopénie, paresthésie, céphalées, diarrhée De multiples rapports de douleurs abdominales, nausées, diarrhées ; aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé	Aucune différence significative dans le risque d'une longue hospitalisation, d'une admission en soins intensifs ou d'un décès entre le groupe HCQ et le groupe de soins standard Absence d'amélioration significative concernant la gravité des symptômes entre le groupe HCQ et le groupe placebo ; aucune différence statistiquement significative concernant l'hospitalisation/la mortalité des deux groupes
[41]	423 patients au total, 212 recevant du HCQ, 211 recevant un placebo	3800 mg	Prospective	Patients ambulatoires	Dans les 4 jours qui suivent symptômes		
[42]	4686 patients au total, 1561 recevant de l'HCQ, 3155 recevant des soins habituels, 17 % sous HCQ + AZ	8800 mg	Prospective	Patients hospitalisés	En moyenne 3 jours après une hospitalisation	1 torsades de pointes (le patient a récupéré sans besoin d'une intervention)	Pas de différence significative dans la mortalité à 28 jours (25,7 % HCQ, 23,5 % soins habituels). Le groupe HCQ avait des taux de sortie et de ventilation plus faibles que le groupe de soins habituels. Aucune différence dans les taux d'arythmie

d'administration par rapport au stade de la maladie. Ce facteur temps est très important, autant que la dose (Tableaux 2 et 3). L'HCQ s'est avérée systématiquement efficace contre le virus lorsqu'elle était administrée de manière précoce dans le cadre d'une consultation ambulatoire sinon pour des patients hospitalisés (aucune mortalité ni événement indésirable grave n'a été constaté).

Les mécanismes précis par lesquels la CQ et l'HCQ pourraient agir pour atténuer les infections dues au COVID-19 sont évidemment d'un grand intérêt, car leur connaissance pourrait aider à identifier de nouveaux candidats prophylactiques ou thérapeutiques. La CQ est une base faible qui se retrouve piégée dans des organites à faible pH pourvus de membrane, ce qui interfère avec leur acidification [43]. Chez les parasites plasmodiques responsables du paludisme, la CQ et l'HCQ s'accumulent au niveau de la vacuole digestive où elles préviennent la détoxification de l'hème en fonction du pH, permettant ainsi de récupérer les acides aminés (Fig. 2).

Cet effet séquestrant survient également à l'intérieur de toutes les cellules vivantes des mammifères : un traitement par CQ ou HCQ devra provoquer la montée du pH. Les hypothèses relatives aux effets antiviraux induits par la CQ comprennent l'inhibition de la fusion/réplication virale dépendante du pH et le blocage de la glycoprotéine de l'enveloppe virale, ainsi qu'une glycosylation des protéines du récepteur (hôte) [43,44].

En outre, il apparaît probable que la CQ agit sur la cellule hôte, indépendamment de son action antivirale directe, en atténuant l'expression des facteurs et des récepteurs pro-inflammatoires qui risqueraient de déclencher un syndrome de détresse respiratoire aiguë, lequel constitue la principale cause de mortalité associée au coronavirus [45].

## Effet possible de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sur l'endocytose

Selon une étude publiée en février 2020 [46], le SARS-CoV-2 aurait un diamètre compris entre 60 nm et 140 nm, une forme (sphérique) rappelant les nanoparticules synthétiques couramment utilisées pour de nombreuses applications telles que le diagnostic des maladies, la délivrance des médicaments et la vaccination. Par conséquent, il se peut que l'un des mécanismes responsables des effets de la CQ contre le SARS-CoV-2 soit une diminution générale de la capacité des cellules à réaliser l'endocytose en raison d'une suppression de la protéine d'assemblage de la clathrine liant le phosphatidylinositol, également connue sous le nom de PICALM [46] (Fig. 3).

Il est établi que d'autres virus à couronne pénètrent dans la cellule hôte *via* une endocytose par l'intermédiaire de récepteurs, bien qu'une fusion directe avec la membrane plasmique ait déjà été rapportée. À titre d'exemple, le virus HCoV-NL63 (coronavirus humain) se fixe au récepteur-enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2), ce qui déclenche son passage au sein des cellules par endocytose [47]. Des mécanismes d'endocytose clathrine-dépendante (CME) ainsi que des mécanismes d'endocytose indépendants de la clathrine ont été décrits concernant la pénétration du coronavirus du syndrome respiratoire dans les cellules

humaines [48]. Il est d'ailleurs établi que le SARS-CoV-2 utilise des mécanismes similaires d'entrée cellulaire impliquant spécifiquement l'enzyme-récepteur ACE2 dans la membrane plasmique.

Par ailleurs, la suppression de la fusion endosome-lysosome produite par la CQ ou l'HCQ interfère au niveau du trafic endocytaire général, dont le recyclage des récepteurs membranaires, qui serait nécessaire au moment de la pénétration cellulaire du coronavirus. Or, certains travaux antérieurs ont indiqué que la CQ a certes une activité anti-SARS-CoV en culture cellulaire, y compris lorsqu'elle a été administrée après l'absorption du virus, mais elle ne modifie aucunement les taux d'ACE2 à la surface des cellules [8]. Les doses potentiellement thérapeutiques de CQ sont donc sans impact substantiel sur la glycosylation de la glycoprotéine de pointe du SRAS-CoV. Au contraire, ces doses altèrent la glycosylation terminale du récepteur ACE2 et affecte la liaison virale [8,49].

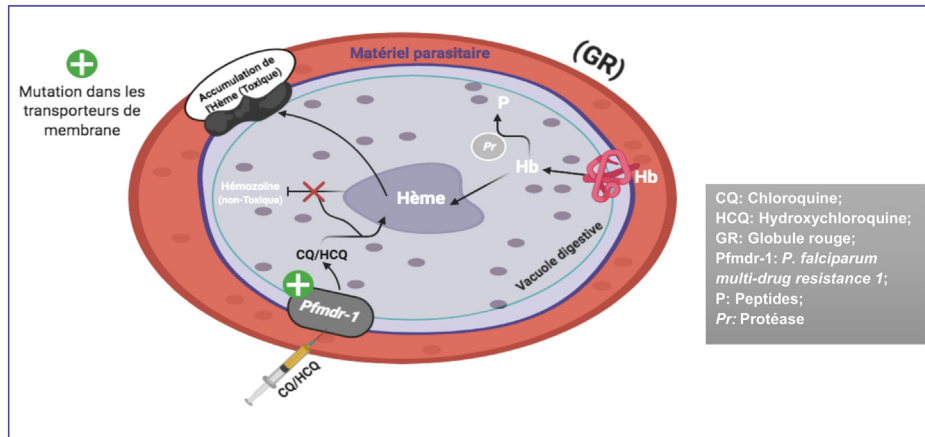
Dès leur entrée dans la cellule après endocytose, les protéines des spicules à la surface du virion sont clivées par des protéases endosomales résidentes, en particulier les cathepsines, qui sont activées par acidification de l'endosome. Ce clivage provoque un changement de conformation de ces protéines, qui permet la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale. L'inhibition de l'acidification endosomale engendrée par la CQ modifie probablement cet événement de fusion, en bloquant le virus dans les endosomes.

## Toxicologie et effets indésirables de l'hydroxychloroquine

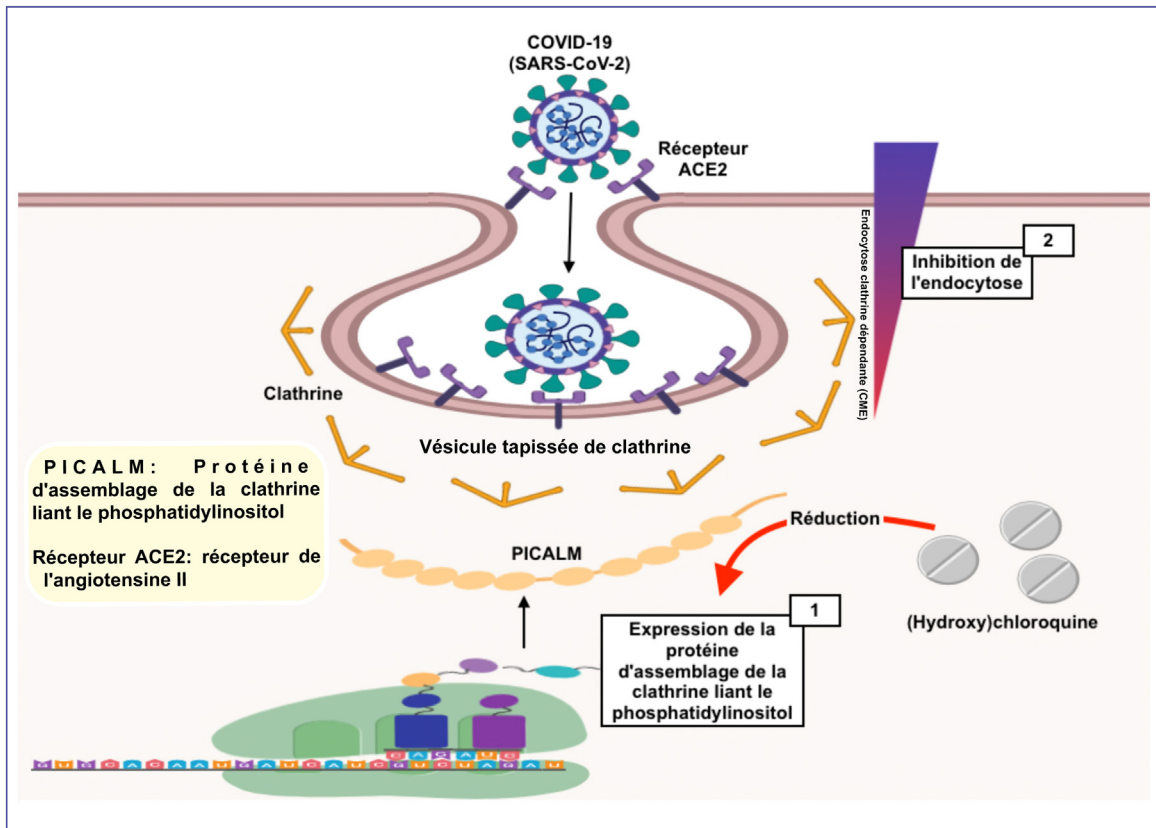
L'empoisonnement sous antipaludiques n'est pas seulement un fait historique, d'ailleurs le 21 mars 2020, deux personnes au Nigeria ont été hospitalisées suite à un surdosage d'hydroxychloroquine. Le 23 mars 2020, un homme aux côtés de son épouse s'est présenté à l'urgence en Arizona après avoir ingéré du phosphate de chloroquine dans une tentative apparente de prévention du virus SARS-CoV-2. L'homme est mort peu de temps après avoir ingéré l'agent [50]. De plus, certains pharmaciens communautaires ont rapporté un pic récent de nouvelles prescriptions d'hydroxychloroquine, notamment beaucoup étaient prescrites de manière inappropriée par des prescripteurs pour eux-mêmes ou pour leurs familles [50].

Pareil surdosage de CQ/HCQ débouche sur une dépression myocardique ainsi que de profondes hypotensions du fait de la vasodilatation. Cette bradycardie avec les rythmes d'échappement ventriculaire résulte d'une altération de l'automatisme voire la conductivité du myocarde due au blocage des canaux sodiques et potassiques. En cas de cardiotoxicité, les ECG montrent un élargissement des QRS, un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire ou encore un allongement de l'intervalle QT [51]. La CQ peut également provoquer des crises d'épilepsie souvent réfractaires au traitement standard [52]. Parallèlement, les intoxications pédiatriques demeurent préoccupantes, car 1 à 2 comprimés de CQ/HCQ suffisent quant à provoquer une toxicité potentiellement mortelle chez l'enfant de bas âge [53]. À des doses thérapeutiques, la





**Figure 2.** Mode d'action de la chloroquine (exemple du paludisme). La chloroquine s'accumule dans la vacuole alimentaire du parasite. Le médicament inhibe la formation d'Hémocoïne (non-toxique) à partir de l'Hème (toxique) libéré par la digestion de l'hémoglobine (Hb). L'Hème accumulé détruit les membranes et entraîne la mort du parasite.



**Figure 3.** Le modèle suggéré fait l'appel à la suppression du PICALM déclenchée sous l'effet de la chloroquine qui prévient l'absorption par endocytoses du virus COVID-19.

chloroquine comme l'hydroxychloroquine font parfois apparaître une forme d'hémolyse chez les personnes atteintes de troubles enzymatiques génétiques tels que la porphyrie ou le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) [54]. L'hypoglycémie représente un autre effet secondaire sérieux exercé, bien que rarement, par HCQ. En effet, les preuves issues d'études *in vitro* et cliniques soulignent son rôle dans la réduction de la glycémie. Il semble que L'hydroxychloroquine augmente les niveaux plasmatiques

d'insuline après une régulation négative de sa dégradation intracellulaire[55].

D'autres effets indésirables de type psychiatrique quelquefois neuromusculaire ont pu être associés à l'utilisation d'HCQ, particulièrement en cas d'un traitement prolongé. Parmi ces effets indésirables figurent l'anxiété, l'agitation, la dépression, et les changements de personnalité. Nous mentionnons aussi, la confusion, les maux de tête, neuropathie, convulsions, troubles visuels tout

comme des éventuelles manifestations réversibles du SNC [56].

## Limitations concernant la CQ et l'HCQ dans le traitement de la COVID-19

La pandémie COVID-19 s'est propagée de manière incontrôlée au point d'arriver à des taux de morbidité et/ou de mortalité considérables dans de nombreux pays. Dans cette situation sans précédent, les cliniciens ont essayé toutes sortes de traitements afin d'endiguer la progression de cette maladie. L'un des traitements qui a fait l'objet d'une grande attention est l'utilisation empirique de la CQ et de l'HCQ. Bien qu'il n'existe pas de données cliniques solides et suffisantes pour justifier leur utilisation, plusieurs pays ont inclus la CQ et/ou l'HCQ dans des protocoles de traitement de la COVID-19 [57], y compris chez des patients gravement atteints. À ce jour, les études cliniques qui ont été conduites selon des protocoles scientifiquement validés sont quasi toutes négatives [58–60], ce qui devrait conduire à abandonner complètement l'utilisation de ces molécules pour d'éventuels traitements à visée aussi bien thérapeutique que prophylactique.

Alors que la CQ et l'HCQ affichaient des résultats *in vitro* prometteurs, ceux-ci n'ont donc pas été traduits en essais *in vivo* significatifs. Bien que quelques rares essais cliniques aient suggéré certains effets bénéfiques de la CQ et/ou de l'HCQ chez des patients atteints de la COVID-19, la plupart sont toujours considérés comme préliminaires [22,61]. En outre, au moins sept de ces essais en cours ont été annulés sinon arrêtés (nous ignorons si cela découle d'effets négatifs, d'une inefficacité ou de raisons budgétaires). Par contre, l'emploi de virions pseudotypés ayant les mêmes spicules que le SARS-CoV-2 aurait un intérêt si l'objectif était de déterminer les conditions requises pour son entrée dans la cellule au moyen d'un système simplifié, et l'immunofluorescence pourrait permettre de visualiser la localisation intracellulaire des virions sous traitement par la CQ et/ou l'HCQ.

Plusieurs effets toxiques sont associés à ces médicaments [3–5], le plus préoccupant étant la possibilité d'allongement de l'intervalle QT et le risque des torsades de pointes, qui est une arythmie potentiellement mortelle [6,62,63]. D'ailleurs, nous ne savons actuellement pas dans quelle mesure il y aurait un risque additif ou synergique lié à une association de ces substances avec des antiviraux tels que l'AZT [63]. Autrement dit, il est difficile d'envisager leur prescription en l'absence d'un cycle de recherche complet, d'une vision claire vis-à-vis de l'efficacité, voire de la sécurité de la CQ et/ou de l'HCQ. Devant cette incertitude, il est souhaitable d'être conscient des risques potentiels tout en rationalisant strictement l'utilisation de ces médicaments jusqu'à ce que des essais cliniques randomisés supplémentaires soient disponibles au moment de déterminer précisément leurs mécanismes anti-SARS-CoV-2, incluant la suppression de l'endocytose dans les cellules hôtes. Selon toute probabilité, à moins que des doses plus élevées ne soient testées dans le cadre de futurs essais, il n'y a guère de raisons d'être optimiste quant à la réutilisation de la CQ ou de l'HCQ, avec ou sans AZM face au COVID-19. L'arrêt de l'utilisation de l'HCQ dans les grandes études qui en résulte marque effectivement la fin de la

réorientation de la CQ ou de l'HCQ pour lutter contre l'infection par COVID-19, mais des doutes subsisteront quant à savoir si les doses utilisées jusqu'à présent présentaient un rapport risque/bénéfice optimal.

## Conclusion

La COVID-19 est apparue comme la pire pandémie du siècle à ce jour, qui se propage rapidement. La CQ et/ou l'HCQ, en raison de leurs propriétés antivirales et immunomodulatrices *in vitro*, ont été testées pour les infections par le SARS-CoV-2. Les premiers résultats positifs de plusieurs petites analyses ont suscité l'enthousiasme autant que l'approbation de ce médicament selon diverses directives. Il se trouve que l'HCQ présente divers modes d'action, notamment une certaine altération de l'environnement acide à l'intérieur des lysosomes, le blocage de l'endocytose, la libération d'exosomes, et la fusion phagolysosomique au niveau des cellules hôtes. Un ou plusieurs de ces mécanismes pourraient agir contre cette infection virale, et ainsi réduire la mortalité qui y est liée. Toutefois, plusieurs publications récentes [25,64] ont remis en question l'intérêt de l'HCQ, notamment du fait de sa cardiotoxicité, particulièrement lorsqu'elle est combinée avec l'azithromycine. De plus, l'efficacité clinique, aussi bien thérapeutique que prophylactique, de la CQ et l'HCQ vis-à-vis de la COVID-19, semble aujourd'hui fortement mise en doute [31,65]. Des investigations supplémentaires restent nécessaires pour tenter de comprendre pourquoi ces médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité anti-SARS-CoV-2 *in vitro* semblent en réalité dénués de tout intérêt clinique vis-à-vis de la COVID-19.

## Financement

The authors declare no specific funding for this work.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Contribution des auteurs

All authors read and approved the manuscript.

## Remerciements

A special thank you to Boudoumi Fatiha Djeradi Chaima, Nes-saibia Hiba and Mohamed without them this work will never be done.

## Références

- [1] Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105932.

- [2] Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis* 2020;11(7):1–6.
- [3] Munster T, Gibbs JP, Shen D, Baethge BA, Botstein GR, Caldwell J, et al. Hydroxychloroquine concentration–response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1460–9.
- [4] Makin A, Wendon J, Fitt S, Portmann B, Williams R. Fulminant hepatic failure secondary to hydroxychloroquine. *Gut* 1994;35(4):569–70.
- [5] Murphy M, Carmichael A. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(5):457–8.
- [6] Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol* 2006;44(2):173–5.
- [7] Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhayya C, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *MedRxiv* 2020.
- [8] Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;6(2):67–9.
- [9] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(2):415–22.
- [10] Chasset F, Bouaziz J-D, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Arnaud L, editors. Efficacité des antipaludéens de synthèse en fonction des sous-types de lupus érythémateux cutané: revue systématique et méta-analyse. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Elsevier; 2017.
- [11] 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 J* 2005;2(1):1–10.
- [12] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Bioph Res Co* 2004;323(1):264–8.
- [13] Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49(9):2845–9.
- [14] 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* 2020;30(3):269–71.
- [15] Yam J, Kwok A. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006;12(4):294.
- [16] Sahoo S, Kumar M, Sinha VK. Chloroquine-induced recurrent psychosis. *Am J Therap* 2007;14(4):406–7.
- [17] Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human Coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Ch* 2009;53(8):3416–21, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01509-08>.
- [18] Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020;585(7826):584–7, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2558-4>.
- [19] Rosenke K, Jarvis MA, Feldmann F, Schwarz B, Okumura A, Lovaglio J, et al. Hydroxychloroquine proves ineffective in hamsters and macaques infected with SARS-CoV-2. *Biorxiv* 2020;2020:145144, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.10.145144>.
- [20] Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, Seldeslachts L, ter Horst S, Liesenborghs L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117(43):26955, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2014441117>.
- [21] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420–2, [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x).
- [22] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends* 2020.
- [23] Roques P, Thiberville S-D, Dupuis-Maguiraga L, Lum F-M, Labadie K, Martinon F, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses* 2018;10(5):268.
- [24] Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(4):106144, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106144>.
- [25] Shah RR. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: perspectives on their failure in repurposing. *J Clin Pharm Therap* 2021;46(1):17–27.
- [26] Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* 2020;6(1):1–4.
- [27] Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol* 2020;12(4):322–5.
- [28] Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother* 2006;17(5):275–84.
- [29] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. 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.
- [30] Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Bouscambert-Duchamp M, Belhadi D, Delmas C, et al. Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19—the DisCoVeRy trial. *medRxiv* 2021.
- [31] Consortium WST. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO SOLIDARITY trial results. *New Eng J Med* 2020.
- [32] McMahon JH, Lydeamore MJ, Stewardson AJ. Bringing evidence from press release to the clinic in the era of COVID-19. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(3):547–9.
- [33] Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;97:396–403.
- [34] Davido B, Boussaid G, Vaugier I, Lansaman T, Bouchand F, Lawrence C, et al. Impact of medical care, including use of anti-infective agents, on prognosis of COVID-19 hospitalized patients over time. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(4):106129.
- [35] Guérin V, Lévy P, Thomas J-L, Lardenois T, Lacrosse P, Sarrazin E, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19 2020.
- [36] Kim J-W, Kim EJ, Kwon HH, Jung CY, Kim KC, Choe J-Y, et al. Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med* 2021;36(Suppl 1):S253.
- [37] Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;36:101791.
- [38] Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective

- analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101738.
- [39] Xue H, Liu Y, Luo P, Liu X, Qiu L, Liu D, et al. Hydroxychloroquine treatment in COVID-19: a descriptive observational analysis of 30 cases from a single center in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92(11):2523–7.
- [40] Yu B, Li C, Chen P, Li J, Jiang H. *Sci China Life Sciences* 2021;64(2):330–3.
- [41] Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *New Eng J Med* 2020;382(25):2411–8.
- [42] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild COVID-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020.
- [43] Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Pers* 2017;5(1).
- [44] Selaković Ž, Tran JP, Kota KP, Lazić M, Retterer C, Besch R, et al. Second generation of diazachrysenes: protection of Ebola virus infected mice and mechanism of action. *European journal of medicinal chemistry* 2019;162:32–50.
- [45] Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, et al. Drug targets for corona virus: a systematic review. *Ind J Pharmacol* 2020;52(1):56.
- [46] Hu TY, Frieman M, Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nature nanotechnology* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41565-020-0674-9>.
- [47] Milewska A, Nowak P, Owczarek K, Szczepanski A, Zarebski M, Hoang A, et al. Entry of human Coronavirus NL63 into the cell. *J Virology* 2018;92(3):e01933–2017.
- [48] Sigrist C, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res* 2020:104759.
- [49] 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. *J Virology* 2005;2(1):69.
- [50] Erickson T, Chai P, Boyer E. Chloroquine, hydroxychloroquine and COVID-19. *Toxicol Comm* 2020;4(1):40–2.
- [51] Hooks M, Bart B, Vardeny O, Westanmo A, Adabag S. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval. *Heart Rhythm* 2020;17(11):1930–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.029>.
- [52] Pati S, Houston T. Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy. *Epilepsy Res* 2020;165:106399, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106399>.
- [53] Smith ER, Klein-Schwartz W. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2005;28(4):437–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2004.12.011>.
- [54] Obeidat K, Yassin MA. Can Hydroxychloroquine cause G6PD-related hemolysis? A case study. *Dubai Med J* 2020;3(4):140–2, <http://dx.doi.org/10.1159/000511688>.
- [55] Wondafrash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, Tsige AG, Adamu BA, Zewdie KA. Potential effect of hydroxychloroquine in diabetes mellitus: a systematic review on preclinical and clinical trial studies. *J Diabetes Res* 2020;2020:5214751, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/5214751>.
- [56] Nessaibia I, Siciliano D, Tahraoui A. Why nobody discusses the adverse psychiatric effects of chloroquine in case it might become the future treatment against COVID-19? *Int J Health Plan Manag* 2020;35(6):1311–3, <http://dx.doi.org/10.1002/hpm.3057>.
- [57] Lenzer J. COVID-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ* 2020;369:m1335.
- [58] Chen PL, Lee NY, Cia CT, Ko WC, Hsueh PR. A review of treatment of coronavirus disease 2019 (covid-19): therapeutic repurposing and unmet clinical needs. *Front Pharmacol* 2020;11:584956, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.584956>.
- [59] Fan X, Johnson BH, Johnston SS, Elangovanraaj N, Coplan P, Khanna R. Evolving treatment patterns for hospitalized COVID-19 patients in the United States in April 2020–July 2020. *Int J Gen Med* 2021;14:267–71, <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s290118>.
- [60] Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO solidarity trial results. *New Eng J Med* 2021;384(6):497–511, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
- [61] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949.
- [62] Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardio* 2008;127(2):e80–2.
- [63] Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020.
- [64] Shah RR, Stonier PD. Repurposing old drugs in oncology: opportunities with clinical and regulatory challenges ahead. *J Clin Phar Therap* 2019;44(1):6–22, <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12759>.
- [65] Bignardi PR, Vengrus CS, Aquino BM, Cerci Neto A. Use of hydroxychloroquine and chloroquine in patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pathog Glob Health* 2021;1–12, <http://dx.doi.org/10.1080/20477724.2021.1884807>.

Nessaibia Issam<sup>a,b,\*</sup>, Tichati Lazhari<sup>a</sup>,  
Bouarroudj Tayeb<sup>a</sup>, Siciliano Dafne<sup>b</sup>,  
Bousslama Zihad<sup>a</sup>, Merad Tarek<sup>a</sup>,  
Tahraoui Abdelkrim<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Environmental Research Center (CRE),  
Badji-Mokhtar Annaba University, 23000 Annaba,  
Algeria

<sup>b</sup> Gabinetto di psicologia (REFLETO), Via Francesco  
Saverio Nitti 28, Rome, Italy

<sup>c</sup> Laboratory of Applied Neuro-Endocrinology,  
Badji-Mokhtar University, Annaba, Algeria

<sup>d</sup> Scientific and Technical Research Center in  
Physico-Chemical Analyses (CRAPC), BP 384,  
Bou-ismail, RP 42004 Tipaza, Algeria

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [issamland@yahoo.fr](mailto:issamland@yahoo.fr) (N. Issam)

Reçu le 2 juin 2021 ;

reçu sous la forme révisée le 8 juillet 2021 ;

accepté le 9 juillet 2021

Disponible sur Internet le 13 juillet 2021