



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé :

La toxicité de chloroquine

Présenté par:

BENSFIA IKRAM & KADDOUS AMANI

Soutenu le 10 Juin/2025, Devant le Jury :

Président :	M. ZAAFOUR Mohamed Djalil	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	M. MEZDOUR Hichem	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	Mme. MEBARKI Radia	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2024/2025

Remerciement

Au nom d'Allah, le Miséricordieux, le Compatissant, le Miséricordieux

Par la grâce et la faveur d'Allah, et avec Sa facilitation et Son attention, nous avons été en mesure de mener à bien ce modeste travail scientifique. Qu'Allah soit loué en premier et en dernier lieu, extérieurement et intérieurement, pour la santé, la volonté et la détermination qui nous ont permis d'entreprendre et de mener à bien ce projet de recherche.

Nous exprimons notre profonde gratitude à nos parents, qui ont été la première source de soutien et un pilier constant dans notre parcours. Ils nous ont entourés de leur amour et de leurs soins, et ont beaucoup sacrifié pour notre éducation, et leurs sacrifices ont eu un grand impact sur notre réussite.

Nous exprimons également notre sincère appréciation et notre gratitude à notre honorable superviseur, le *Dr. Mezdour Hicham*, pour son soutien continu, ses conseils scientifiques attentifs et sa patience tout au long de la préparation de cette thèse. Sa confiance en nos capacités et ses encouragements constants nous ont incités à redoubler d'efforts et ont été une source d'inspiration pour surmonter les difficultés.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre appréciation aux membres du comité de défense : Prof *Dr. ZAAFOUR Mohamed Djalil* président. et *Mme. MEBARKI Radia* rapporteur et discutant

Pour avoir accepté de discuter de ce travail, et pour leurs précieuses observations scientifiques et critiques constructives, qui ont contribué à enrichir et à améliorer le contenu de la recherche.

Nous tenons également à remercier les professeurs de doctorat du département de toxicologie pour leur expertise et leurs commentaires attentifs, qui ont joué un rôle majeur en nous guidant vers le meilleur, et en particulier les professeurs du département des sciences de la vie pour leur excellente formation académique et leur encouragement continu de la recherche scientifique.

Nous exprimons également notre gratitude à l'équipe de direction du collège, qui nous a toujours soutenus et a surmonté les obstacles administratifs, ce qui a contribué à créer un environnement favorable à la recherche et à la réussite.

En conclusion, nous affirmons notre fierté pour ce travail et notre conviction que ce qui a été réalisé est le résultat d'une coopération.

Dédicace

À DIEU tout puissant, Merci de m'avoir donné la patience, la force, la volonté et la détermination pour réussir dans la vie. Vous êtes mon seul refuge dans tous les moments et ma source de force dans les moments difficiles. Grâce à vous, je vois l'impossible possible. Grâce à votre inspiration, j'ai réalisé ce que je pensais être difficile. Rien ne m'étonne autant que tu m'étonnes, ô Dieu, dans des situations que je considère comme plus grandes que moi et mon énergie, et que je ne peux pas surmonter et les surmonter avec vos sécurités.

Je dédie ce mémoire :

*À la mémoire éternelle de mes chers parents, ma mère **NORA** et mon père **MOHAMMED** dont l'amour inconditionnel et les valeurs ont sculpté la personne que je suis aujourd'hui. Leurs enseignements resteront gravés dans mon cœur pour toujours, me guidant à chaque étape de ma vie.*

À moi-même, Je me dédie ce travail avec fierté et gratitude.

Pour chaque heure passée à travailler avec détermination, pour chaque moment de doute surmonté avec courage, et pour la persévérance que j'ai su maintenir malgré les difficultés. Ce mémoire est le reflet d'un parcours marqué par l'effort, l'apprentissage et l'évolution personnelle. Je rends hommage à la personne que je suis devenue à travers cette expérience : plus forte, plus résiliente et plus confiante. Je me félicite pour n'avoir jamais abandonné, pour avoir cru en mes capacités et pour avoir donné le meilleur de moi-même jusqu'au bout. Avec reconnaissance envers moi-même, Pour avoir fait de ce défi une réussite.

*À mes sœurs bien -aimées, **AHLAM**, **ALAA** dont la présence lumineuse a toujours illuminé mes jours les plus sombres et a rempli ma vie de rires et de bonheur. Votre soutien indéfectible et votre amour incommensurable ont été mes piliers les plus solides.*

JIRAM

Dédicace

À mon précieux frère unique (KHALED), source inépuisable de sagesse et de soutien. Tes conseils éclairés et ta bienveillance infinie ont toujours été mes guides. Je n'oublierai jamais tes sacrifices pour mon avenir. Je suis fière d'être ta sœur.

À ma maîtresse d'école, Mme AKILA, pour son enseignement et son encouragement. Ses conseils m'ont aidé à trouver ma voie et à atteindre

Mes objectifs.

À Dr. Mezdour Hichem, Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre soutien, vos encouragements et votre

dévouement ont eu un impact immense sur mon parcours. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait. Vous êtes une source d'inspiration et je vous serai toujours reconnaissante.

À mon précieux binôme, AMANJ KADDOUS, Je tiens à te dédier ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance. Ton engagement constant, ton sérieux et ton esprit de collaboration ont grandement contribué à la réussite de ce projet.

Dédicace

Je dédie ce succès à moi-même... Mais qui suis-je ? Ce succès est à vous, car je n'ai été que le moyen, tandis que vous êtes la véritable finalité. Aujourd'hui, je vous offre mon diplôme comme on offre une couronne aux rois.

À ma mère, d'abord, ensuite, encore et toujours, Ma première enseignante, l'architecte des cœurs, la guérisseuse de l'amour, mon refuge sûr, la prunelle de mes yeux, source de bienveillance, de mérite et de soutien. Amour constant, espoir, confiance et sécurité, pour toi, l'amour est infini. À chaque moment de faiblesse, tu as été ma force, la lumière qui ne s'éteint pas et l'amour qui ne disparaît jamais.

Aucune parole ne saurait te rendre justice. Je te dois tout, et c'est à travers ces mots que je t'embrasse. Ce succès est pour toi, femme extraordinaire.

À mon père, mon héros unique et mon pilier, Celui qui me redresse, mon soutien inébranlable, ma fierté et ma victoire, Celui à qui je dois tant, mon ombre protectrice, mon refuge invincible. Ce succès t'appartient.

À mes frères, À mon frère Mouad, mon refuge après Dieu, ma force et mon appui, À mes petits frères et sœurs, étoiles de la famille, âmes pures et cœurs innocents, mes trésors, ma joie et ma lumière : Moubine et Batoul.

À mes grands-parents, À mon deuxième père, généreux et souriant, mon refuge et ma force, mon grand-père Nouari, À ma grand-mère Malika, au sourire sincère, refuge protecteur, aux paroles douces et au cœur tendre, que Dieu ait son âme et nous réunisse avec elle au paradis, À mon grand-père bien-aimé Abdelkader, que j'ai perdu, mais dont l'image reste gravée dans mon cœur. Il ne m'a jamais vue, mais il a toujours été le plus proche. Que Dieu ait son âme et nous réunisse avec lui au paradis.

À Amira, L'amour de mon cœur et de mes joies, L'épaule sur laquelle je m'appuie, la boussole de mon chemin, l'étoile de mon ciel,

Celle qui efface ma tristesse, console ma douleur, rassemble mes morceaux et apaise mes difficultés, Cette âme lumineuse qui m'entoure de générosité et de bienveillance. Je t'offre ce succès.

Dédicace

À mes amies, à ma compagne de route et confidente Sara, à la perle rare que la vie m'a offerte, ma sœur de cœur Hajar, à ma fidèle amie virtuelle Hassina

Aux précieuses de mon cœur, sœurs d'âme et de pensée : Ikhllass, Manal, Anfal, Kamila, Aya, Amira, Ines. À la famille bienveillante de Maladh, Aux sœurs du

groupe Nbequran BBA, Au groupe Jil Tardjih BBA, à toute l'équipe médicale Santé Plus BBA,

à l'équipe Al-Khayal, l'équipe média de santé plus bba soldats de l'ombre, créateurs de souvenirs et sculpteurs d'instant,

à l'équipe média d'exception, je vous dédie ce succès.

À Ikram, ma binôme de travail,

Partenaire de rigueur et de persévérance,

Merci pour ton engagement, ton sérieux et ta collaboration exemplaire tout au long de ce parcours.

Ton sens du détail, ta disponibilité et ton esprit d'équipe ont largement contribué à la réussite de ce travail.

Je suis reconnaissante d'avoir partagé cette aventure à tes côtés. Ce succès est aussi le tien.

Ce succès n'est pas la fin d'un parcours académique, mais l'aboutissement d'un amour et d'un soutien sans limite. Louange à Dieu, Seigneur des Mondes.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviations

Introduction.....	1-2
1. Vue d'ensemble de la molécule.....	3
1.1. Définition.....	3
1.2.Historique	4
1.3. Structure	5
1.4. Propriétés physiques et chimiques	6
1.4.1. Propriétés calculées.....	6
1.4.2. Propriétés expérimentales (physiques)	6
1.4.3. Propriétés expérimentales (chimiques)	7
1.5. Relation-structure-activité	7
1.6.Classification	8
1.6.1. Classification Chimique	9
1.6.2.Classification Pharmacologique	9
1.7.Mode d'action	10
1.7.1.Action antipaludique.....	10
1.7.2.Action Anticancéreuse de la chloroquine	10
1.7.3.Action antivirale	12
1.7.4.Action immunomodulatrice.....	15
1.8.Méthodes de détection.....	17
1.9.Vente de chloroquine	17
1.10Législation de chloroquine	18
2. Toxicocinétique de la chloroquine	20
2.1.Absorption	20
2.2.Distribution	21
2.3.Métabolisme	22
2.3.1.Enzymes impliquées	22
2.3.2.Influence des facteurs génétiques	23

Table des matières

2.3.3.Phase I : Réactions de fonctionnalisation (Oxydation / Déméthylation).....	23
2.3.4.Phase II – Réactions de conjugaison (modérées chez la chloroquine)	24
2.4.Éliminations de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine (4AQ)	25
2.5.Des interactions médicamenteuses de la CQ et de HCQ.....	28
3.Toxicodynamique de la chloroquine	29
3.1.Toxicité aiguë	29
3.1.1.Toxicité cardiaque	29
3.1.2.Anomalies sérologiques	30
3.1.3.Les séquelles neurologiques.....	30
3.1.4.Effets respiratoires	31
3.1.5.Ototoxicité.....	31
3.1.6.Toxicité oculaire.....	31
3.1.7.Toxicité gastro-intestinale.....	32
3.1.8.Myotoxicité	32
3.1.9.Toxicité hématologique	32
3.2.Toxicité chronique de la chloroquine.....	34
3.2.1.Rétinotoxicité	34
3.2.2.Cardiotoxicité	36
3.2.3.Toxicité musculaire (myopathie et neuropathie).....	36
3.2.4.Neurotoxicité	37
3.3.Grossesse et l'allaitement	38
3.3.1.Pendant la grossesse.....	38
3.3.2.Pendant l'allaitement.....	38
3.4.Les effets indésirables de la chloroquine et l'hydroxychloroquine	39
3.5.Impact de la chloroquine sur la reproduction et le développement sexuel	40
4.Traitement de l'intoxication par la chloroquine	42
4.1.Urgence initiale.....	42
4.1.1.Évaluation initiale et monitoring.....	42
4.2. Décontamination	43
4.2.1.Charbon activé.....	43
4.3. Prise en charge cardiovasculaire	43
4.3.1.Hypotension / Choc	43
4.3.2.Troubles du rythme.....	43
4.3.3.Hypokaliémie	43
4.4.Gestion respiratoire.....	43

Table des matières

4.5.Hypoglycémie	44
4.6.Thérapies adjuvantes expérimentales / cas graves	44
4.7.Surveillance continue	44
4.8.Prévention contre la toxicité de la chloroquine	44
4.8.1.Respect de la posologie.....	44
4.8.2. Surveillance ophtalmologique	44
4.8.3 Précautions cardiovasculaires.....	45
4.8.4. Surveillance neuropsychiatrique.....	45
4.8.5. Grossesse	45
4.8.6.Allaitement	45
4.8.7 Pharmacovigilance.....	46
Conclusion	47
Références bibliographiques	
Résumé	

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
I	Propriétés calculées	6 - 7
II	Propriétés expérimentales (physiques)	7 - 8
III	Propriétés expérimentales (chimiques)	8 - 9
IV	Phase I : Réactions de fonctionnalisation (Oxydation / Déméthylation)	24
V	Comparaisons entre les Paramètres toxicologique de la CQ et HCQ	28
VI	Les symptômes de l'intoxication aigue	33- 34
VII	Corrélation entre le niveau de toxicité, la dose suspectée et les manifestations cliniques dans l'intoxication aiguë à la chloroquine	34

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	le médicament chloroquine.	2
2	Développement de la chloroquine et de ses analogues	5
3	La structure de la chloroquine et l'hydroxychloroquine	6
4	Mécanisme(s) d'action de la chloroquine sur les érythrocytes infectés par Plasmodium	11
5	Principaux rôles inhibiteurs de la chloroquine dans les lysosomes. Le pH intralysosomal est augmenté par la chloroquine	12
6	les mécanismes d'action possibles de la chloroquine (CQ) et de l'hydroxychloroquine (HCQ) contre le SARS-CoV-2	13
7	des effets possibles de la chloroquine sur le cycle de réplication du coronavirus (SARS-CoV-2)	14
8	Le mécanisme immunomodulateur de l'hydroxy chloroquine (HCQ) et de la chloroquine (CQ)	15
9	Analyse de la chloroquine par HPLC pour le contrôle qualité et la surveillance thérapeutique dans les produits pharmaceutiques et les échantillons biologiques	17
10	La distribution de la CQ & HCQ	22
11	l'élimination de la chloroquine	26
12	Propriétés pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine	27
13	Aspect en œil de bœuf de la macula induit par une toxicité rétinienne à la chloroquine : dépigmentation périfovéolaire bilatérale en cocarde observée au fond d'œil	35

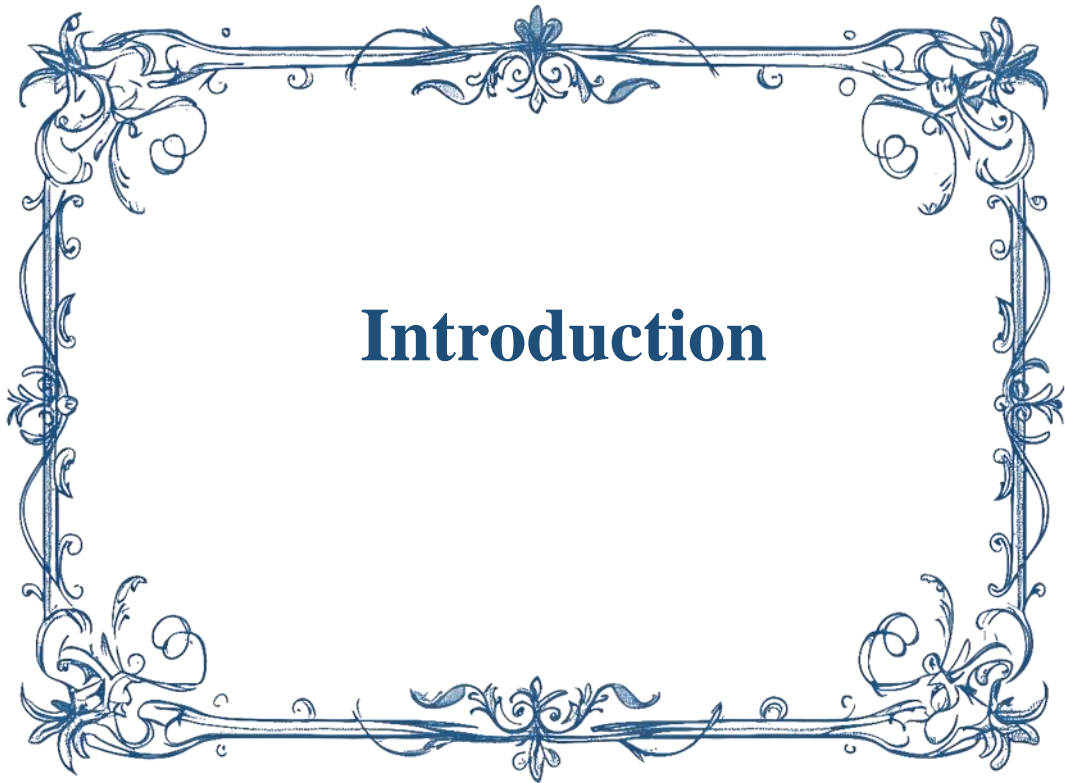
Liste d'abréviation

Liste d'abréviations

<p>QRS : dépolarisation des ventricules</p> <p>VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.</p> <p>SARS-COV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.</p> <p>COVID-19 : Coronavirus Disease 2019</p> <p>FDA : Food and drugs administration</p> <p>4AQs : 4 aminoquinoliénes</p> <p>ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination.</p> <p>A² : angströms carrés.</p> <p>IUPAC : The International Union of Pure and Applied Chemistry.</p> <p>°C : Le degré Celsius.</p> <p>PH : Potentiel hydrogène</p> <p>LOG P : méthode additive atomique qui calcule le log P en additionnant les contributions de chaque atome d'une molécule donnée.</p> <p>PKA : pour déterminer la force d'un acide.</p> <p>énantiomères R : la molécule a des effets sédatifs et anti-nauséux.</p> <p>Enantiomères S : des effets tératogènes.</p> <p>DV : vacuole digestive.</p> <p>HEME : groupe prothétique contenant du fer</p> <p>Fe²⁺ : ion ferreux</p> <p>PFCRT : plasmodium falciparum chloroquine résistance transporter.</p> <p>CQ : chloroquine.</p> <p>HCQ : hydroxychloroquine.</p>	<p>Protéine M : protéine monoclonale.</p> <p>TLR : Toll-like receptor</p> <p>IFN-alpha : cytokine de type I</p> <p>IL-6 : interleukine-6</p> <p>GMP : guanosine phosphate</p> <p>AMP cyclique : Adenosine monophosphate cyclique</p> <p>c GAS : cyclic GMP-AMP synthase.</p> <p>PRR : récepteurs de reconnaissance des motifs.</p> <p>HPLC : chromatographie liquide a haute performance.</p> <p>LC-MS : chromatographie liquide couplée a la spectrométrie de masse.</p> <p>LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée a la spectrométrie de masse en tandem.</p> <p>GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée a la spectrométrie de masse.</p> <p>UPLC : chromatographie liquide ultra performance.</p> <p>HPTLC : chromatographie sur couche mince a haute performance.</p> <p>EC : électrophorèse capillaire.</p> <p>ELISA : dosage immuno-enzymatique par absorption.</p> <p>UV : ultra-violet.</p> <p>MTBE : méthyl-tert-butyl-éther.</p> <p>TFA : acide trifluoroacétique.</p> <p>ACT : traitement combiné a base d'artémisinine.</p> <p>DCQ : deséthylchloroquine.</p>
--	--

Liste d'abréviation

<p>ACE 2 : angiotensine 2.</p> <p>ARN : acide ribonucléique.</p> <p>OMS : Organisation mondiale de la santé.</p> <p>MAPK : Mitogen-activated protein kinase.</p> <p>UDP : uridine diphosphate glucuronosyltransférase.</p> <p>QT : intervalle QT.</p> <p>IPP : inhibiteur de la pompe à protons.</p> <p>PR : le délai entre le début de la dépolarisation auriculaire et le début de la dépolarisation ventriculaire.</p> <p>ECG : électrocardiogramme.</p> <p>TDP : torsades de pointes.</p> <p>DILI : Drug Induced Liver Injury.</p> <p>AST : aspartate aminotransférase.</p> <p>ALT : alanine aminotransférase.</p> <p>CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.</p> <p>G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase.</p> <p>TA : la tension artérielle.</p> <p>CK : créatine kinase.</p> <p>EMG : électromyogramme.</p> <p>LED : lupus érythémateux disséminé.</p> <p>LES : lupus érythémateux systémique.</p>	<p>CYTs : Les cytochromes.</p> <p>UGT : une famille d'enzymes pour la réaction de glucuronidation.</p> <p>ADN : acide désoxyribonucléique.</p> <p>USI : unité de soins intensifs.</p> <p>FR : fréquence respiratoire.</p> <p>K+ : l'ion potassium.</p> <p>Na+ : l'ion sodium</p> <p>CL- : l'ion chlorure.</p> <p>Ca²⁺ : l'ion calcium.</p> <p>Mg²⁺ : l'ion magnésium.</p> <p>PO : par voie orale.</p> <p>PEG : polyéthylène glycol.</p> <p>Na CL : Chlorure de sodium.</p> <p>ACLS : advanced cardiac life support.</p> <p>ILE : lipide intraveineux.</p> <p>ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle.</p> <p>OCT : tomographie en cohérence optique.</p>
--	---



Introduction

Introduction

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des médicaments anciens appartenant à la classe des 4-aminoquinoléines et possèdent de multiples propriétés pharmacologiques, notamment une activité antiparasitaire, des effets anti-inflammatoires et une action antipyrétique (**Ramesh et al., 2018**). La chloroquine se caractérise par sa structure chimique de quinoléine contenant un long groupe amino (5-(diéthylamino)pentan-2-yl) en quatrième position et un groupe chlore en septième position, modifications qui lui confèrent une large activité pharmacologique (**Pascolo, 2016**).

Jusqu'à la fin des années 1990, la chloroquine était considérée comme le premier choix pour le traitement du paludisme, avec des centaines de tonnes consommées chaque année, ce qui équivaut à plus de 200 millions de doses dans le monde (**watson et al., 2020**). Son utilisation a ensuite été étendue à certaines maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, en raison de ses effets immunosuppresseurs, de sa capacité à réduire l'activité des cellules immunitaires et à diminuer la production de cytokines inflammatoires (**Dorooshi et al., 2020**).

Bien que la chloroquine soit relativement sûre à des doses thérapeutiques, sa marge thérapeutique est étroite, ce qui la rend dangereuse en cas de surdosage (**Ficko et Conan, 2023**). Elle inhibe les canaux sodiques et potassiques dans le myocarde, entraînant un allongement du QRS, une hypotension sévère et des arythmies ventriculaires graves, qui peuvent être fatales et résistantes au traitement. Les autres symptômes d'une intoxication aiguë peuvent inclure le coma, l'épilepsie, l'insuffisance rénale aiguë, l'œdème cérébral et d'éventuels effets secondaires chroniques tels que la rétinopathie, qui peut entraîner une perte progressive de la vision (**Ramesh et al., 2018**).

Ces dernières années, certaines études ont montré que la chloroquine et l'hydroxychloroquine ont un potentiel thérapeutique prometteur dans des domaines non conventionnels, notamment le traitement de certaines tumeurs cancéreuses en inhibant le mécanisme d'autophagie sur lequel les cellules cancéreuses s'appuient pour survivre en cas de stress (**Zhou et al., 2020**). Il a également été proposé de les utiliser dans

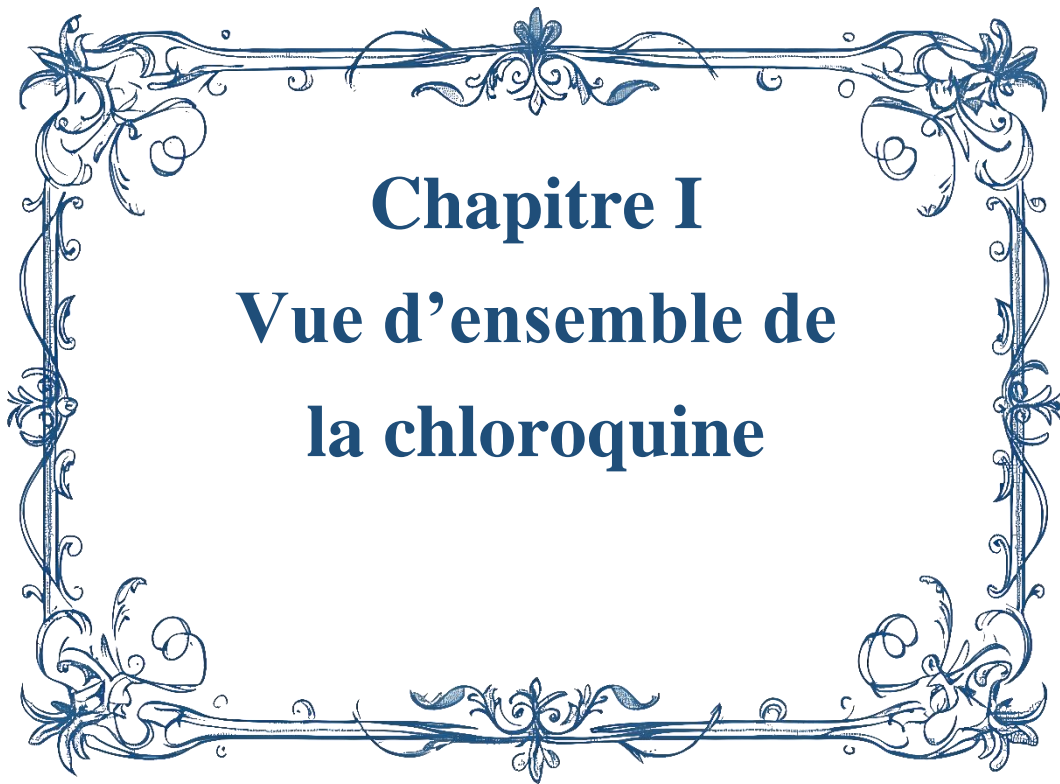
certaines affections virales telles que le VIH et le SRAS-CoV-2, en raison de leur effet potentiel sur la prévention de l'entrée du virus dans les cellules et la modification de l'environnement acide à l'intérieur des vésicules cellulaires (Yao et al., 2020). Toutefois, ces utilisations sont encore très controversées et nécessitent davantage d'études cliniques bien conçues pour prouver leur efficacité et leur sécurité (Organisation mondiale de la santé, 2023).

Etant donné le besoin croissant de mieux comprendre la toxicité associée à la chloroquine, cet ouvrage est une contribution scientifique visant à mettre en lumière les derniers développements et découvertes dans ce domaine. Il est basé sur une revue bibliographique rigoureuse et actualisée des sources scientifiques les plus importantes disponibles. Ce rapport est divisé en trois chapitres interdépendants, précédés d'une introduction :

- Le premier chapitre abordera la vue d'ensemble de la chloroquine
- Le deuxième présentera ensuite leur toxicité (toxicocinétique, toxicodynamique, etc...).
- Enfin le dernier chapitre s'intéressera à la détection et à la gestion de l'intoxication par la chloroquine.



Figure 1 : le médicament chloroquine.

A decorative rectangular border with intricate floral and scrollwork patterns in a light blue color, framing the central text.

Chapitre I
Vue d'ensemble de
la chloroquine

1. Vue d'ensemble de la molécule

1.1. Définition

Le paludisme est devenu une maladie très répandue au cours des dernières décennies, tuant des milliers de personnes en raison de l'infection transmise par la piqûre d'un moustique anophèle femelle (**Frischknecht et Matuschewski, 2017**). Cette situation a incité les chercheurs à rechercher un traitement efficace contre cette maladie dangereuse, ce qui a conduit à la découverte de la quinine, le premier composé naturel capable de traiter et de prévenir tous les types de paludisme (**Plantone et Koudriavtseva, 2018**).

La quinine est extraite de l'écorce de l'arbre Cinchona, qui pousse dans les régions tropicales (**Al-Bari, 2015**). Cette découverte a été le point de départ du développement de composés plus stables et plus efficaces, tels que la chloroquine et l'hydroxychloroquine, deux dérivés synthétiques de la 4-aminoquinoléine (**Muller, 2021**). La modification structurelle des molécules pharmaceutiques à un stade avancé est une approche stratégique permettant d'introduire une diversité chimique qui renforce l'activité biologique du médicament, ce qui a permis d'améliorer les propriétés pharmacologiques de ces composés (**Kucharski et al., 2022**).

Outre le rôle principal de la chloroquine dans le traitement du paludisme, des études ont ensuite montré qu'elle avait des effets immunologiques et anti-infectieux, ainsi que des propriétés inhibitrices de la coagulation pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé (**Tolkushin et al., 2020**). Des recherches récentes ont également révélé son potentiel dans le traitement de certains cancers et de diverses infections virales (**Doyno et al., 2021**).

Plus récemment, la chloroquine a fait l'objet d'une attention particulière lors de la pandémie de COVID-19 après que des études préliminaires aient montré son rôle potentiel dans l'inhibition de la réplication virale intracellulaire, ce qui en a fait l'un des premiers traitements pharmacologiques testés contre le SRAS-CoV-2. Malgré la controverse sur son efficacité dans ce contexte, son utilisation a conduit à l'expansion de la recherche sur ses mécanismes pharmacologiques et toxicologiques (**Cortegiani et al., 2020**).

1.2.Historique

En 1630, à Lima, capitale du Pérou, l'épouse du vice-roi, le comte Cinchon, contracte une fièvre intermittente, connue aujourd'hui sous le nom de paludisme. Elle est soignée avec une poudre extraite de l'écorce de l'eucalyptus, qui pousse naturellement sur les contreforts des Andes. Plus tard, les Jésuites ont reconnu les propriétés curatives de la plante et l'ont diffusée en Europe, où la poudre d'eucalyptus a fait l'objet d'une publicité dans les journaux en 1650, s'imposant ainsi comme un traitement efficace contre le paludisme (**Wallace, 1996**).

Au fur et à mesure que les maladies parasitaires évoluaient et que le besoin d'alternatives plus efficaces augmentait, les scientifiques ont cherché à développer de nouveaux composés antipaludiques. En 1934, la chloroquine a été synthétisée pour la première fois comme substitut synthétique de la quinine par Hans Andersag dans les laboratoires de Bayer en Allemagne (**Tonnesmann et al., 2013**) ; Pendant la Seconde Guerre mondiale, la chloroquine a été redécouverte par le programme de recherche sur la chimiothérapie antipaludique du Conseil national de la recherche aux États-Unis, en collaboration avec de grandes sociétés pharmaceutiques (**Styka et Savitz, 2020**)

La chloroquine a démontré une efficacité significative contre les parasites du paludisme, ce qui a conduit à son inclusion dans les stratégies de l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre de son programme mondial d'élimination du paludisme (**Paes et Andrade, 2021**) ; La molécule a fait l'objet de tests approfondis, notamment auprès des forces militaires américaines sur la péninsule de Bataan. En 1941, la chloroquine a été brevetée et, plus tard, en 1949, le phosphate de chloroquine a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) sous le nom commercial d'Aralen (**Styka et Savitz, 2020**).

Pendant sept décennies, la chloroquine a joué un rôle essentiel dans la lutte contre le paludisme. Elle a ensuite été utilisée comme immunomodulateur dans les maladies inflammatoires, telles que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé, et pourrait jouer un rôle dans le traitement de certains virus et tumeurs (**Tolkushin et al., 2020**).

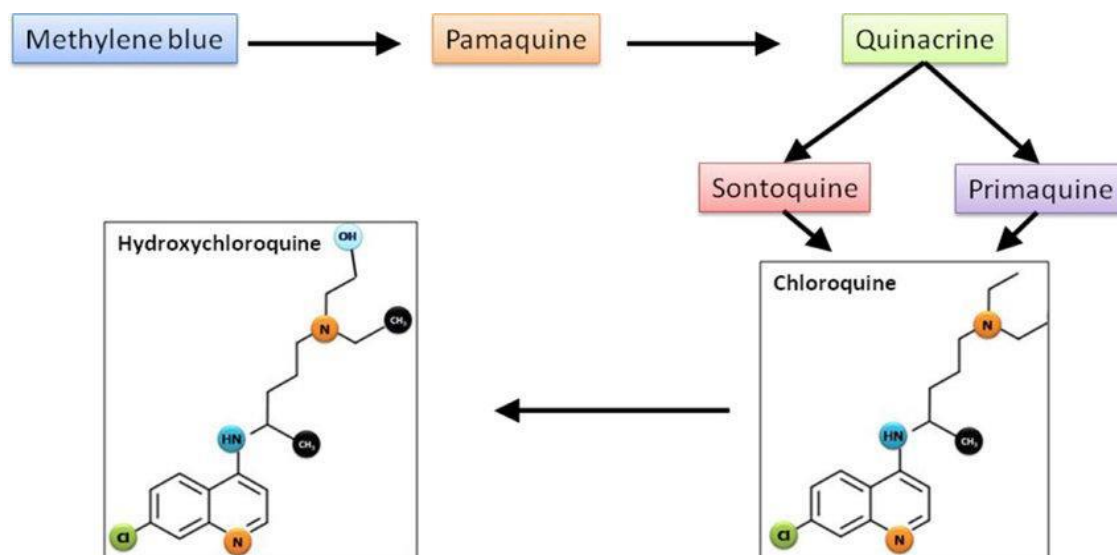


Figure 2 : Développement de la chloroquine et de ses analogues (**Tripathy et al., 2020**).

1.3. Structure

La molécule parent des antipaludiques est la quinine. La chloroquine ($C_{18}H_{26}ClN_3$) et l'hydroxychloroquine ($C_{18}H_{26}ClN_3O$) sont deux 4-aminoquinolines alkylées (4AQs). La chloroquine est le 7-chloro-4-(4-diéthylamino-1-méthylbutylamino)quinoléine, tandis que l'hydroxychloroquine en est le dérivé hydroxylé. Leurs poids moléculaires sont respectivement de 320 et 336 g/mol.

Deux composés sont des bases faibles amphiphiles, possédant un noyau 4-aminoquinoléine formé de deux cycles aromatiques fusionnés avec des doubles liaisons conjuguées. Cette structure leur permet de traverser efficacement les membranes cellulaires. L'hydroxychloroquine, plus polaire et moins lipophile que la chloroquine, diffuse cependant moins facilement à travers les membranes.

Les 4AQs se distinguent également de la quinacrine par l'absence d'un troisième noyau benzénique présent dans la structure acridine de cette dernière (**Browning, 2014**).

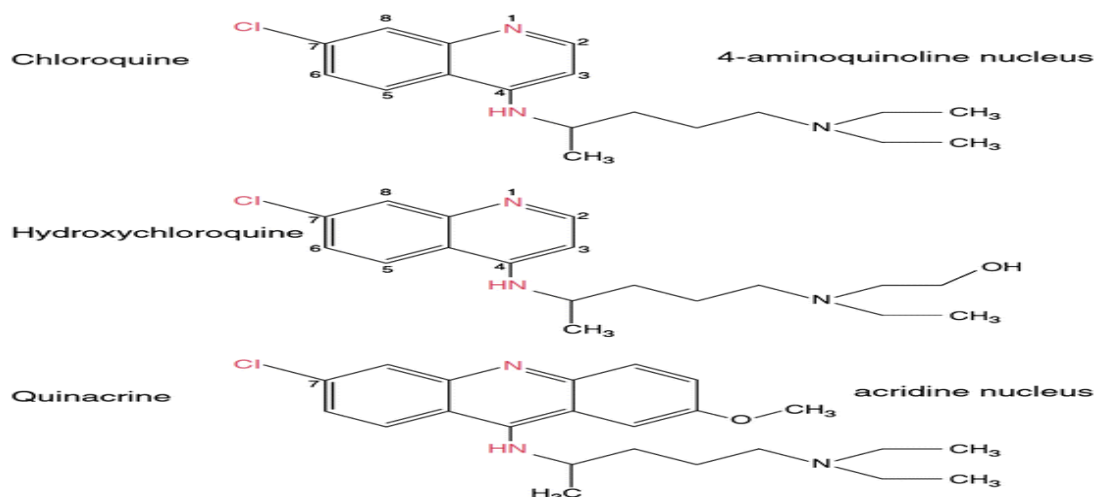


Figure 3 : La structure de la chloroquine et l'hydroxychloroquine (Browning, 2014).

1.4. Propriétés physiques et chimiques

Chloroquine est l'un des médicaments qui a suscité le plus d'intérêt scientifique en raison de ses propriétés uniques et polyvalentes. Des recherches récentes ont révélé des potentialités thérapeutiques plus larges, en faisant un candidat prometteur pour diverses applications, notamment dans le contexte de crises sanitaires mondiales comme la pandémie de COVID-19 (Schrezenmeier et Dorner, 2020) ;

1.4.1. Propriétés calculées

Les propriétés calculées de la chloroquine sont des valeurs estimées obtenues par l'analyse de sa structure chimique à l'aide de modèles mathématiques et de simulations informatiques, sans qu'il soit nécessaire de procéder à des expériences directes en laboratoire. Ces propriétés sont largement utilisées dans des domaines tels que la bio-informatique, la chimie médicinale et la conception de médicaments, où elles aident à prédire le comportement pharmacologique d'une molécule, comme ADME (Nicol *et al.*, 2020).

Tableau I : Propriétés calculées

Nom de la propriété	Valeur de la propriété
Poids moléculaire	319,9 g/mol
XLogP3	4.6
Nombre de donneurs de liaisons hydrogène	1

Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène	3
Surface polaire topologique	28,2 Å ²
Nombre d'atomes lourds	22
Nombre de liaisons rotatives	8

1.4.2. Propriétés expérimentales (physiques)

Les propriétés expérimentales (physiques) d'une chloroquine sont un ensemble de propriétés mesurables obtenues par des observations scientifiques et des expériences de laboratoire. Elles expriment le comportement physique de la molécule tel qu'il est observé dans des conditions réalistes, sans s'appuyer sur des estimations théoriques ou des modèles informatiques (Nicol *et al.*, 2020).

Tableau II: Propriétés expérimentales (physiques)

Propriétés physiques	Description
Nom IUPAC	N'-(7-chloroquinolin-4-yl)-N, N-diéthylpentan-1,4-diamine
Description physique	Solide
Couleur / Forme	Poudre cristalline blanche a légèrement jaune, cristaux incolore
Odeur	Inodore
Goût	Goût amer
Point de fusion	87 °C
Solubilité	Cristaux incolores amers, dimorphes. Très soluble dans l'eau, moins soluble à pH neutre ou alcalin. Stable à la chaleur en solution de pH 4 à 6,5. Pratiquement insoluble dans l'alcool, le benzène et le chloroforme. Diphosphate.

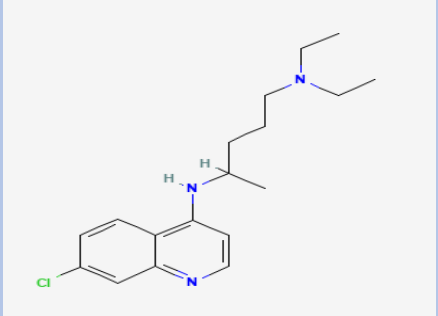
Stabilité / Durée de conservation	Stable à la chaleur dans des solutions de pH 4,0 à 6,5 / Chloroquine Diphosphate / Sensible à la lumière (phosphate, sulfate) .				
LogP	4,6 (lipophile), favorisant son accumulation dans les membranes cellulaires et les tissus riches en lipides (foie, rétine).				
Indice de rétention de Kovats	<table border="1"> <tr> <td>Norme non polaire</td> </tr> <tr> <td>2600, 2610, 2630, 2637, 2660, 2578.2, 2590, 2660, 2642.7</td> </tr> <tr> <td>Semi-standard non polaire</td> </tr> <tr> <td>2626.3, 2604, 2624.8</td> </tr> </table>	Norme non polaire	2600, 2610, 2630, 2637, 2660, 2578.2, 2590, 2660, 2642.7	Semi-standard non polaire	2626.3, 2604, 2624.8
Norme non polaire					
2600, 2610, 2630, 2637, 2660, 2578.2, 2590, 2660, 2642.7					
Semi-standard non polaire					
2626.3, 2604, 2624.8					

(PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

1.4.3. Propriétés expérimentales (chimiques)

Un ensemble de propriétés mesurables qui ont été établies par des expériences de laboratoire réalistes. Ces propriétés sont essentielles pour comprendre le comportement de la chloroquine dans divers environnements chimiques, optimiser sa formulation pharmaceutique et évaluer ses mécanismes d'action dans l'organisme (Nicol *et al.*, 2020).

Tableau III : Propriétés expérimentales (chimiques)

Propriété chimique	Description
Représentation de la structure chimique	
Formule moléculaire	C 18 H 26 C 1 N 3

Nom IUPAC	4- N -(7-chloroquinoléin-4-yl)-1- N ,1- N - diéthylpentane-1,4-diamine
Les formes de la chloroquine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Phosphate de chloroquine ✓ Sulfate de chloroquine ✓ Chlorhydrate de chloroquine ✓ Diorotate de chloroquine
Constantes de dissociation	pKa = 10,1

(PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

1.5.Relation-structure-activité

La chloroquine contient deux atomes d'azote basiques, caractérisés par des pKa respectifs de 10,2 et 8,1, dont la présence est essentielle à l'expression de son activité biologique. Par ailleurs, l'atome de chlore fixé en position 7 du noyau quinoléine joue également un rôle clé dans cette activité. Son remplacement par un simple atome d'hydrogène entraînerait une diminution de plus de 90 % de ses propriétés antipaludiques.

La molécule possède un énantiomère R et S. L'énantiomère R se retrouve à plus haute Concentration dans le sang, ce qui laisse penser qu'il existe un mécanisme de stéréo sélectivité dans la distribution ou dans le métabolisme de l'hydroxychloroquine. Si tel est le cas, on suppose qu'on pourrait obtenir un meilleur profil pharmacologique en utilisant l'un ou l'autre énantiomère. En effet, des recherches sur l'élaboration d'un stéréo-isomère spécifique sont en cours, ce qui permettrait de diminuer certains de ses effets indésirables, tels que douleur abdominale, nausées, perte d'appétit, maux de tête, démangeaisons (Biot *et al.*, 2011).

1.6.Classification

1.6.1. Classification Chimique

La chloroquine est une molécule appartenant à la famille des aminoquinoléines, et plus précisément une quinoléine substituée. Elle se caractérise par la présence de deux groupes fonctionnels distincts :

- En position 4, elle porte un groupement [5-(diéthylamino)pentan-2-yl]amino, une chaîne latérale conférant à la molécule ses propriétés basiques.

- En position 7, on retrouve un atome de chlore

Elle appartient ainsi à plusieurs classes de composés : amine secondaire, amine tertiaire et organochloré. Par ailleurs, elle peut former une base conjuguée, la chloroquine (2+) (**PubChem** : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

1.6.2. Classification Pharmacologique

La chloroquine se divise en : antipaludéen, immunomodulateur et antiviral (**OMS, 2023**).

Elle est également utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes. Cependant, l'activité de cette molécule ne se limite pas au paludisme et au contrôle des processus inflammatoires, comme le montre son action à large spectre contre diverses bactéries, infections fongiques et virales. Bien que la chloroquine et l'hydroxychloroquine soient fréquemment utilisées pour traiter les maladies rhumatismales en raison de leurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, le bénéfice du traitement du COVID-19 peut être principalement attribué à leurs effets antiviraux (**Khadijda et Sarah, 2021**).

1.7.Mode d'action

La chloroquine est un médicament classique largement utilisé, caractérisé par de multiples mécanismes d'action qui peuvent varier en fonction de l'agent pathogène ciblé. Bien que des progrès aient été réalisés dans la compréhension de ses effets, bon nombre de ces mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés.

En général, ses propriétés thérapeutiques peuvent être résumées comme un médicament anti-inflammatoire et immunomodulateur avec des effets anti-infectieux, anti-thrombotiques et métaboliques.

1.7.1. Action antipaludique

Après l'invasion des érythrocytes, les parasites *Plasmodium* forment leur propre vacuole digestive (DV), un compartiment acide de type lysosome essentiel à leur métabolisme et à leur survie. Dans ces DV acides, l'hémoglobine de l'hôte est dégradée par des protéases parasitaires pour fournir des acides aminés et d'autres éléments vitaux.

a. Dégradation de l'hémoglobine et production d'hème libre

- L'hémoglobine est digérée en libérant de l'hème libre (Fe^{2+} -protoporphyrine IX), une molécule toxique pour le parasite.
- Normalement, le parasite neutralise cette toxicité en convertissant l'hème libre en hémotoïne (Fe^{3+} -protoporphyrine IX), un cristal insoluble.

b. Action de la chloroquine

- La chloroquine, une base faible, s'accumule dans la DV en raison de son pH acide.
- Elle augmente le pH de la DV, perturbant l'environnement enzymatique nécessaire au parasite.
- Elle se lie à l'hème libre et aux surfaces cristallines de l'hémotoïne, bloquant sa formation.
- Cela entraîne une accumulation d'hème toxique, provoquant un stress oxydatif et la mort du parasite.

c. Cas où la chloroquine est inefficace

- Si les protéases de dégradation de l'hémoglobine sont absentes ou inhibées, l'hème libre n'est pas produit en quantité suffisante, rendant la chloroquine inefficace.
- Une exposition sous-optimale à la chloroquine peut favoriser l'émergence de parasites résistants, notamment via des mutations dans le gène PfcRT (Plasmodium falciparum Chloroquine Résistance Transporter) et d'autres gènes (Coban, 2020) ;

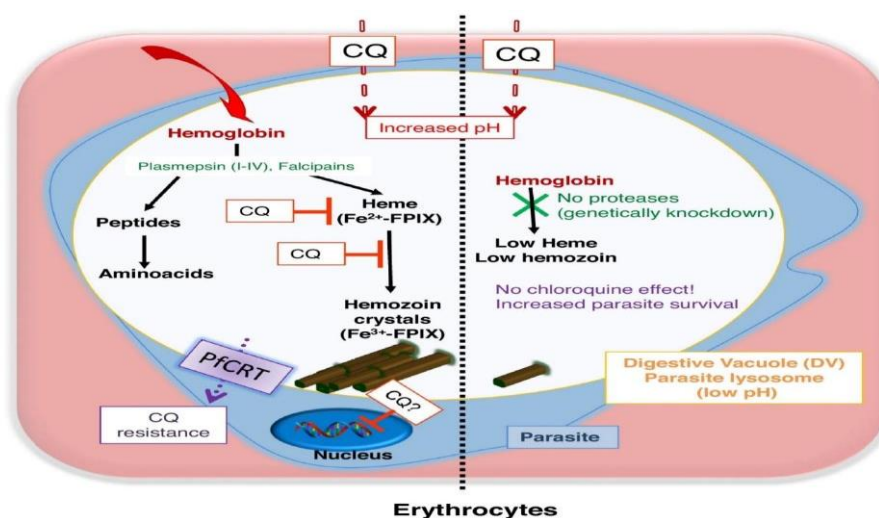


Figure 4 : Mécanisme(s) d'action de la chloroquine sur les érythrocytes infectés par Plasmodium (Coban, 2020).

1.7.2. Action Anticancéreuse de la chloroquine

1.7.2.1. Inhibition de l'Autophagie et Sensibilisation des Cellules

Tumorales Blocage de l'autophagie

- Les analogues de chloroquine (CQ) augmentent le pH lysosomal, inhibant la dégradation autophagique et rendant les cellules cancéreuses plus vulnérables aux traitements
- Essais cliniques en cours pour évaluer leur potentiel en combinaison avec la radiothérapie/chimiothérapie

1.7.2.2. Effets Lysosomotropiques

1.7.2.2.1. Accumulation dans les lysosomes

- Alcalinisation du pH → augmentation du volume et de la perméabilité lysosomale.
- En combinaison avec la radiothérapie, libération d'enzymes protéolytiques qui endommagent les protéines membranaires et limitent la réparation cellulaire

1.7.2.3. Modulation de la Résistance aux Médicaments

- Bloque l'expulsion des chimiothérapies par les cellules cancéreuses, améliorant leur efficacité.
- Potentialisation des effets des agents radio-sensibilisants (Al-Bari, 2015).

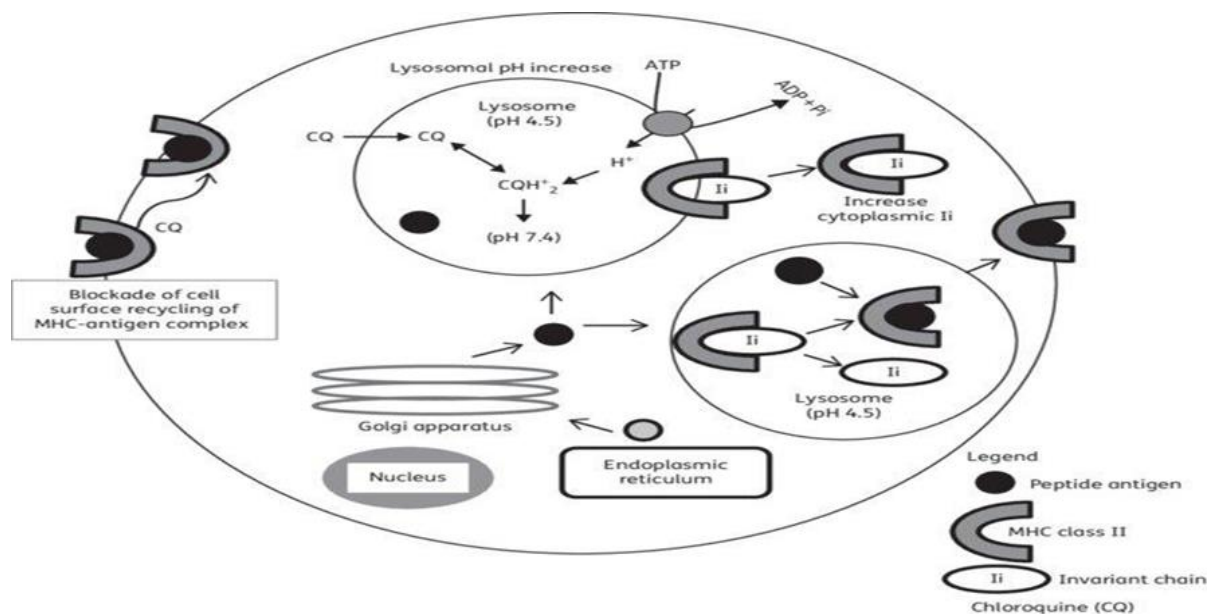


Figure 5 : Principaux rôles inhibiteurs de la chloroquine dans les lysosomes. Le pH intralysosomal est augmenté par la chloroquine (Al-Bari, 2015).

1.7.3. Action antivirale

La chloroquine (CQ) possède des propriétés antivirales démontrées contre divers virus, grâce à plusieurs mécanismes d'action spécifiques

1.7.3.1. Inhibition de l'acidification endosomale

La chloroquine (CQ) empêche la fusion des virions avec les membranes cellulaires en élevant le pH des compartiments endosomaux (**Delvecchio *et al.*, 2017**), ce qui perturbe le processus acide indispensable à la libération du matériel génétique viral.

En effet, de nombreux virus nécessitent un environnement intracellulaire acide pour fusionner avec la membrane endosomale et libérer leur génome dans le cytoplasme. En neutralisant ce pH, la chloroquine bloque l'étape de fusion, empêchant ainsi le virus d'initier sa réplication ou même de pénétrer efficacement dans la cellule hôte (**Egbuna *et al.*, 2021**).

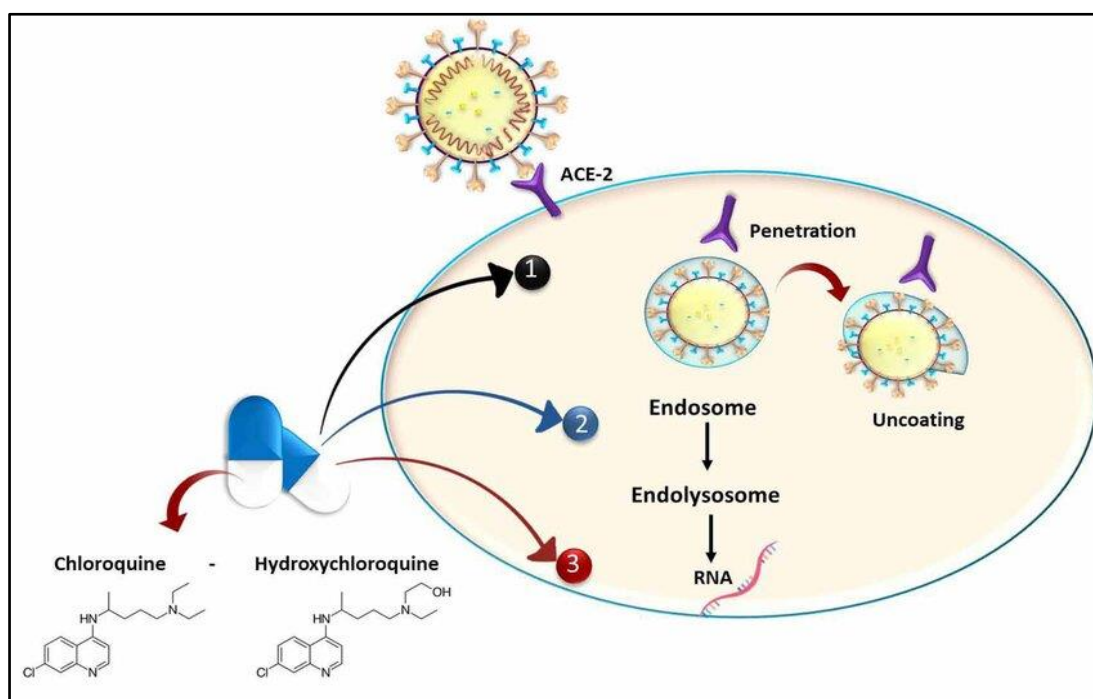


Figure 6 : les mécanismes d'action possibles de la chloroquine (CQ) et de l'hydroxychloroquine (HCQ) contre le SARS-CoV-2 (**Saghir *et al.*, 2021**).

- L'interférence avec la glycosylation terminale du récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) empêche la liaison entre le virus et son récepteur.
- L'augmentation du pH des organites cellulaires acides inhibe le processus d'endocytose, ce qui perturbe les modifications post-traductionnelles de l'ARN viral nouvellement synthétisé ainsi que le transport des virions.
- Le blocage de la synthèse des protéines virales et de l'assemblage des virions empêche la production de nouvelles particules virales (Saghir *et al.*, 2021).

1.7.3.2. Entre espoir scientifique et controverse médicale face au coronavirus Covid-19

En décembre 2019, le nouveau coronavirus est apparu dans la ville chinoise de Wuhan, suscitant une inquiétude mondiale en matière de santé publique (Meo *et al.*, 2020). L'épidémie de COVID-19 a entraîné de graves menaces sanitaires à l'échelle mondiale, ce qui a incité l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à déclarer la pandémie comme une urgence de santé publique internationale (Cortegiani *et al.*, 2020). Des scientifiques chinois et le professeur français Didier Raouf ont proposé l'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine comme traitement potentiel du virus pour tenter de limiter sa propagation et d'atténuer ses effets sur la santé (Huang *et al.*, 2020).

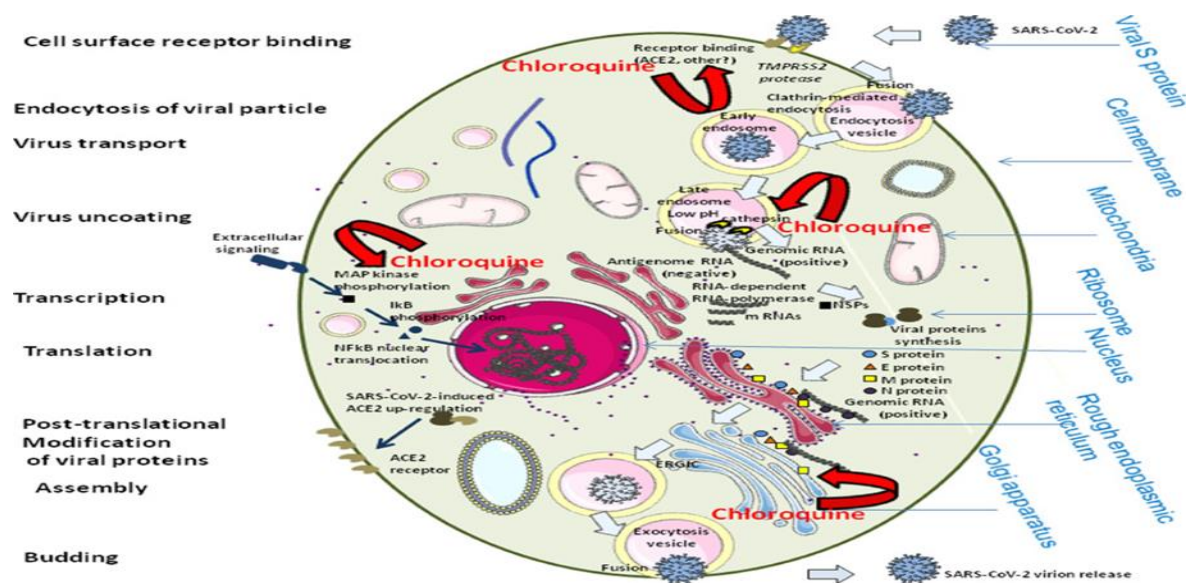


Figure 7 : des effets possibles de la chloroquine sur le cycle de réplication du coronavirus (SARS-CoV-2) (Devaux *et al.*, 2020).

1.7.3.2.1. Des effets possibles de la chloroquine sur le cycle de réplication du coronavirus2

- Inhibe la glycosylation du récepteur ACE2, empêchant l'attachement viral.
- Diminue la synthèse des acides sialiques, nécessaires à l'adhésion du virus.
- Modifie l'acidification des endosomes, bloquant la fusion et la libération de l'ARN.
- Réduit l'activation des kinases MAP, freinant la réplication virale.
- Perturbe la maturation de la protéine M, entravant l'assemblage et le bourgeonnement des nouveaux virus (Wang et Cheng, 2020) (Devaux *et al.*, 2020) (Satarker *et al.*, 2020).

1.7.4. Action immunomodulatrice

1.7.4.1. Inhibition des récepteurs de type Toll (TLR)

La chloroquine bloque la signalisation des récepteurs TLR (notamment TLR7/9), réduisant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- α et l'IL-6. Ce mécanisme est exploité dans le traitement du lupus érythémateux

1.7.4.2. De l'autophagie

En augmentant le pH des lysosomes, la chloroquine entrave la dégradation autophagique, un processus fondamental dans l'homéostasie cellulaire et les pathologies Perturbation auto-immunes (Xu *et al.*, 2018).

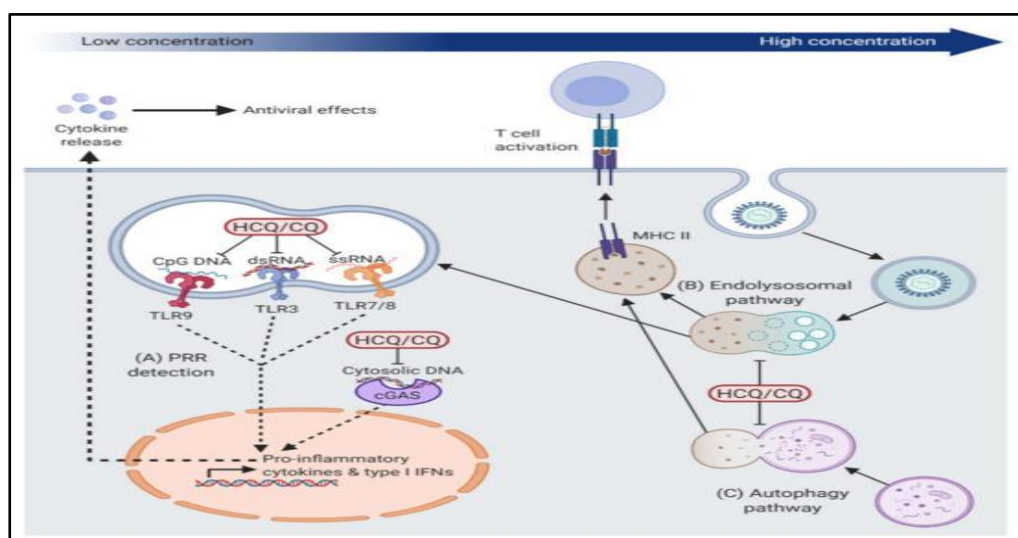


Figure 8 : Les mécanismes immunomodulateurs de l'hydroxychloroquine (HCQ) et de la chloroquine (CQ) (Chandler *et al.*, 2020).

1.7.4.3. À faibles concentrations ($\leq 20 \mu\text{M}$)

L'HCQ et la CQ inhibent l'activation des capteurs d'acides nucléiques, notamment :

- Les récepteurs de type Toll (TLR) dans les endosomes.
- La synthase GMP-AMP cyclique (cGAS) dans le cytoplasme.

Cette inhibition empêche l'activation des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR), réduisant ainsi l'expression des cytokines pro-inflammatoires et des interférons de type I (IFN).

1.7.4.4. À fortes concentrations ($\geq 100 \mu\text{M}$)

L'HCQ et la CQ augmentent le pH lysosomal, perturbant :

- La présentation des antigènes extracellulaires traités par la voie endolysosomale.
- La présentation des antigènes intracellulaires traités par la voie de fusion autophagosome-lysosome par les cellules présentatrices d'antigènes (**Chandler et al., 2020**).

1.8.Méthodes de détection

Diverses méthodes analytiques ont été rapportées pour la détermination de la chloroquine (CQ), de l'hydroxychloroquine (HCQ) et de leurs métabolites (**Bilgin et al., 2020**) telles que la HPLC, la LC-MS, la LC-MS/MS, la GC-MS, l'UPLC, la HPTLC, l'électrophorèse capillaire (CE), la voltampérométrie, la spectrophotométrie, la spectrofluorimétrie, l'injection en flux (flow injection) et la méthode ELISA, ont été utilisées pour la détermination de la chloroquine (CQ) dans les formes pharmaceutiques et les matrices biologiques. Parmi ces techniques, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) demeure sans aucun doute la méthode la plus couramment utilisée pour l'analyse de la CQ (**Saka, 2020**).

1.8.1. Détermination de la chloroquine par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :

- L'analyse de la chloroquine par HPLC se fait généralement à l'aide de colonnes C18 et d'une détection UV. La phase mobile est souvent composée d'un mélange isocratique de tampons légèrement acides avec du méthanol ou de l'acétonitrile.
- Pour l'extraction, les méthodes les plus utilisées sont l'extraction liquide-liquide et l'extraction en phase solide, offrant de bons rendements. La précipitation des protéines est moins utilisée.
- Les solvants les plus courants dans la phase mobile sont l'acétonitrile, le méthanol, l'eau et le tampon phosphate. D'autres solvants comme l'alcool isopropylique, le dichlorométhane, le MTBE, les solutions aqueuses de TFA, d'ammoniaque, ou d'acétate d'ammonium peuvent aussi être utilisés.
- Les éluions peuvent être isocratiques ou en gradient, avec des proportions variables de solvants aqueux et organiques. Des agents d'appariement ionique comme l'acide formique, l'acide orthophosphorique ou le formiate d'ammonium sont souvent ajoutés pour ajuster le pH.
- Lorsque la détection se fait par UV, le pH de la phase mobile est généralement acide (2,6 à 5,6), ce qui favorise la solubilité de la chloroquine. En fluorescence, un pH plus basique est souvent utilisé afin que la molécule soit sous forme non protonée, ce qui améliore la sensibilité de détection (Martins *et al.*, 2021).

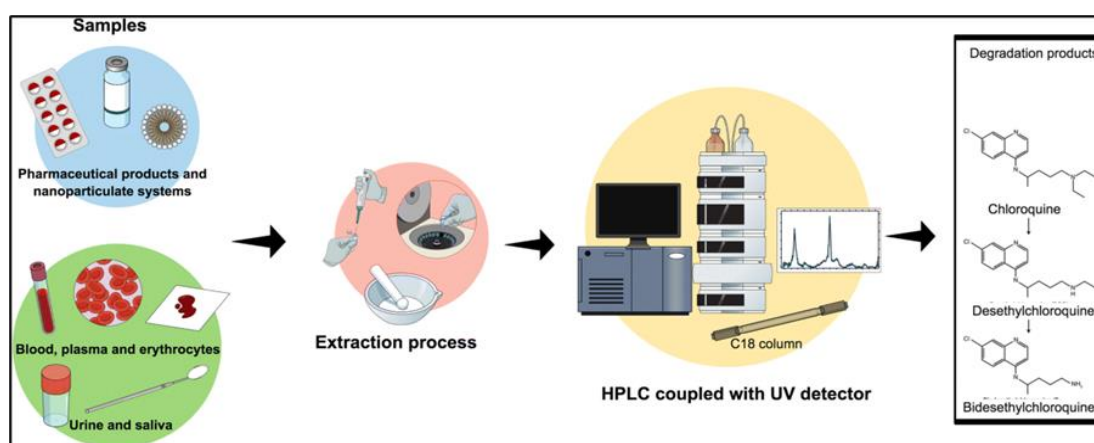


Figure 9 : Analyse de la chloroquine par HPLC pour le contrôle qualité et la surveillance thérapeutique dans les produits pharmaceutiques et les échantillons biologiques (Martins *et al.*, 2021).

1.9. Vente de chloroquine

La chloroquine est également présentée dans les médias africains comme un médicament validé scientifiquement. Des médecins et pharmaciens l'ont activement promue comme traitement contre la COVID-19 (Desclaux, 2021) ;

À Dakar, plusieurs informateurs ont signalé que la chloroquine était recherchée et pouvait être obtenue au marché informel de Keur Serigne Bi, actif malgré l'interdiction légale de vente de médicaments en dehors des officines. Des commerçants y proposent la chloroquine sous diverses formes commerciales, principalement importées d'Inde ou du Nigéria, en réponse à la demande liée au coronavirus. Certains ont constitué des stocks importants et affirment en avoir vendu en grande quantité, y compris à un médecin.

La chloroquine est un médicament bien connu des populations africaines. Commercialisée dès 1949 comme traitement antipaludique, elle a été retirée du circuit pharmaceutique formel en raison de l'émergence de résistances parasitaires. Aujourd'hui, des dérivés en volumes limités sont encore prescrits, notamment pour la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois, la chloroquine continue d'être utilisée en automédication via le marché informel, notamment chez les populations les plus démunies, que ce soit pour prévenir certains troubles, ou — de manière préoccupante — dans des tentatives de suicide ou d'avortement, en raison de sa toxicité à forte dose.

Dans plusieurs pays d'Afrique, dont le Cameroun, le Bénin et le Burkina Faso, la demande en chloroquine a fortement augmenté dès l'annonce des premiers cas de COVID-19. Au Bénin et au Burkina Faso notamment, les vendeurs de médicaments informels affirment avoir écoulé rapidement leurs stocks en raison de cette forte demande (Desclaux, 2020).

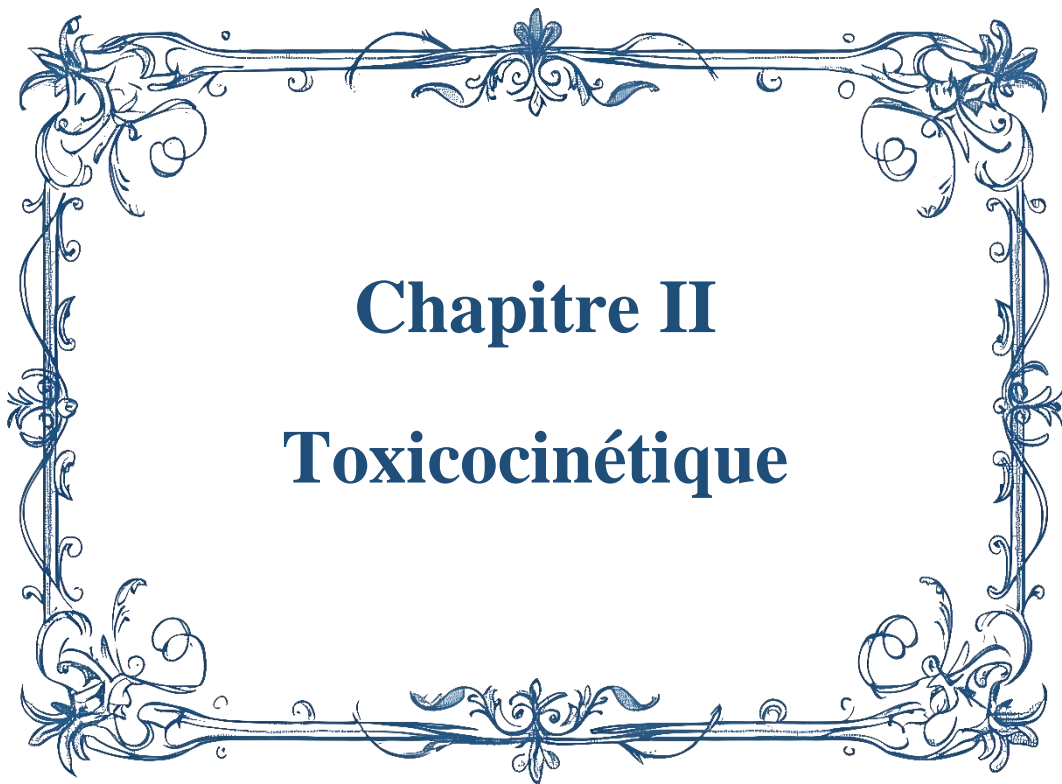
1.10. Législation de chloroquine

La législation relative à la chloroquine a connu de nombreuses évolutions au fil du temps, en réponse aux dynamiques épidémiologiques, aux résistances parasitaires et aux contextes sanitaires mondiaux. Initialement largement utilisée comme traitement antipaludique de première ligne, la chloroquine a progressivement été retirée du circuit pharmaceutique formel dans plusieurs pays d'Afrique, notamment l'Ouganda, la

Tanzanie et la Zambie, en raison de l'inefficacité croissante liée à l'émergence de résistances du *Plasmodium falciparum*. Ces pays ont alors adopté des protocoles basés sur les thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT), reconnues pour leur efficacité accrue.

La crise sanitaire liée à la COVID-19 a ravivé l'intérêt pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine, conduisant à des débats scientifiques et politiques intenses. Aux États-Unis, par exemple, la Food and Drug Administration (FDA) a rapidement révisé sa position initiale : après une autorisation d'urgence, elle a émis un avertissement déconseillant l'usage de ces molécules en dehors des contextes hospitaliers ou des essais cliniques, en raison des risques cardiaques associés et d'un manque de preuves concluantes sur leur efficacité. Ce revirement a eu un impact mondial, influençant les politiques de santé publique et les pratiques de prescription.

Dans plusieurs pays africains, malgré les restrictions officielles, la chloroquine reste accessible via les circuits informels, souvent utilisée en automédication pour divers troubles. Cette situation soulève des enjeux importants en matière de sécurité sanitaire, de régulation pharmaceutique et d'accès équitable aux soins (**MedlinePlus**: <https://medlineplus.gov>).



Chapitre II
Toxicocinétique

1. Toxicocinétique de la chloroquine

La toxicocinétique de la chloroquine désigne l'ensemble des processus ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination) qui déterminent le parcours de la chloroquine dans l'organisme après son administration. Cette compréhension permet d'adapter les doses, de prévenir les effets secondaires, d'optimiser l'efficacité thérapeutique et d'évaluer les interactions médicamenteuses (**Smit et al., 2020**) (**Askarian et al., 2022**).

2.1. Absorption

La chloroquine et l'hydroxychloroquine présentent une excellente absorption par voie orale, se réalisant généralement dans un délai de 2 à 4 heures après l'administration. Cette absorption rapide permet une concentration plasmatique efficace dans un temps relativement court (**Browning, 2014**) ; (**OMS, 2023**). Chez les individus à jeun, la biodisponibilité orale de la chloroquine est estimée à environ $89 \% \pm 16 \%$, tandis que celle de l'hydroxychloroquine s'élève à environ $74 \% \pm 13 \%$. Cette différence est en partie attribuée à leurs propriétés physicochimiques, notamment la solubilité et la lipophilie, qui influencent leur diffusion à travers la barrière intestinale (**Browning, 2014**).

L'absorption de ces molécules est faiblement influencée par la prise alimentaire, ce qui signifie qu'elles peuvent être administrées avec ou sans nourriture sans altération majeure de leur efficacité pharmacocinétique. Cependant, malgré cette stabilité apparente, une importante variabilité interindividuelle a été rapportée, avec des taux d'absorption variant de 30 % à 100 % selon les patients. Cette hétérogénéité peut être attribuée à divers facteurs tels que les différences génétiques (polymorphismes des enzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme), l'état physiologique du patient, les interactions médicamenteuses, ainsi que les pathologies sous-jacentes (ex. : troubles gastro-intestinaux, insuffisance hépatique) (**Ducharme et farinotti, 1996**).

Cette variabilité interindividuelle est d'une importance clinique majeure, car elle peut moduler l'efficacité thérapeutique des médicaments, ainsi que leur profil de toxicité. Certains patients peuvent ainsi atteindre plus rapidement des concentrations plasmatiques toxiques, tandis que d'autres peuvent ne pas obtenir des concentrations suffisantes pour une réponse thérapeutique optimale, en particulier dans les indications

de longue durée telles que les maladies auto-immunes (**Schrezenmeier et Dorner, 2020**).

Il est donc recommandé de suivre de près les paramètres cliniques et, si possible, d'utiliser des outils de suivi pharmacocinétique individualisé pour optimiser le rapport bénéfice/risque, en particulier lors d'un traitement prolongé ou chez des patients à risque de complications (**Ducharme et Farinotti, 1996**).

2.2.Distribution

La chloroquine (CQ) est caractérisée par une distribution tissulaire extrêmement large, ce qui se reflète dans son volume de distribution (Vd) exceptionnellement élevé, estimé à environ 200 L/kg (**Smit et al., 2020**). Cela signifie qu'après administration, la molécule quitte rapidement la circulation sanguine pour se répartir dans de nombreux tissus, atteignant des concentrations tissulaires beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques.

Une des propriétés notables de la chloroquine et de son dérivé, l'hydroxychloroquine (HCQ), est leur capacité à s'accumuler de manière sélective dans divers organes. Les plus fortes concentrations sont observées dans le foie, les reins, les poumons, la rate, les muscles squelettiques, le cœur, mais aussi dans le système nerveux central, bien que dans une moindre mesure (**Askarian et al., 2021**);(**Ducharme et Farinotti, 1996**). Cette distribution étendue est facilitée par leur lipophilie et leur affinité pour les membranes cellulaires riches en phospholipides, favorisant une séquestration intracellulaire prolongée.

En particulier, la chloroquine présente une affinité élevée pour les tissus pigmentés en raison de son interaction avec la mélanine, un pigment endogène. Elle tend ainsi à s'accumuler dans l'œil, notamment au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien, l'iris, la choroïde et la cornée (**Yam et al., 2021**). Cette accumulation prolongée est à l'origine de la rétinopathie toxique, une complication grave de l'exposition chronique, souvent irréversible si non détectée précocement (**Mazari, 2019**)

Par ailleurs, la chloroquine est capable de franchir la barrière placentaire (**Popert et Hewitt, 1966**), ce qui expose potentiellement le fœtus à des effets toxiques, notamment cardiaques et oculaires. Elle est également excrétée dans le lait maternel, avec des concentrations variables mais détectables, suggérant la possibilité d'une exposition néonatale (**McChesney, 1983**) ; (**McEvoy, 2008**). Cela nécessite une

prudence particulière chez les femmes enceintes ou allaitantes, surtout lors de traitements prolongés ou à forte dose.

En raison de cette distribution prolongée et hétérogène, la CQ présente une demi-vie d'élimination terminale très longue, pouvant atteindre 45 à 60 jours selon les individus, bien que sa demi-vie plasmatique apparente initiale soit d'environ 1,6 jour (Smit *et al.*, 2020). Cette caractéristique pharmacocinétique justifie sa persistance dans l'organisme bien après l'arrêt du traitement et impose une surveillance clinique prolongée, en particulier dans les contextes de surdosage ou d'effets indésirables tardifs.

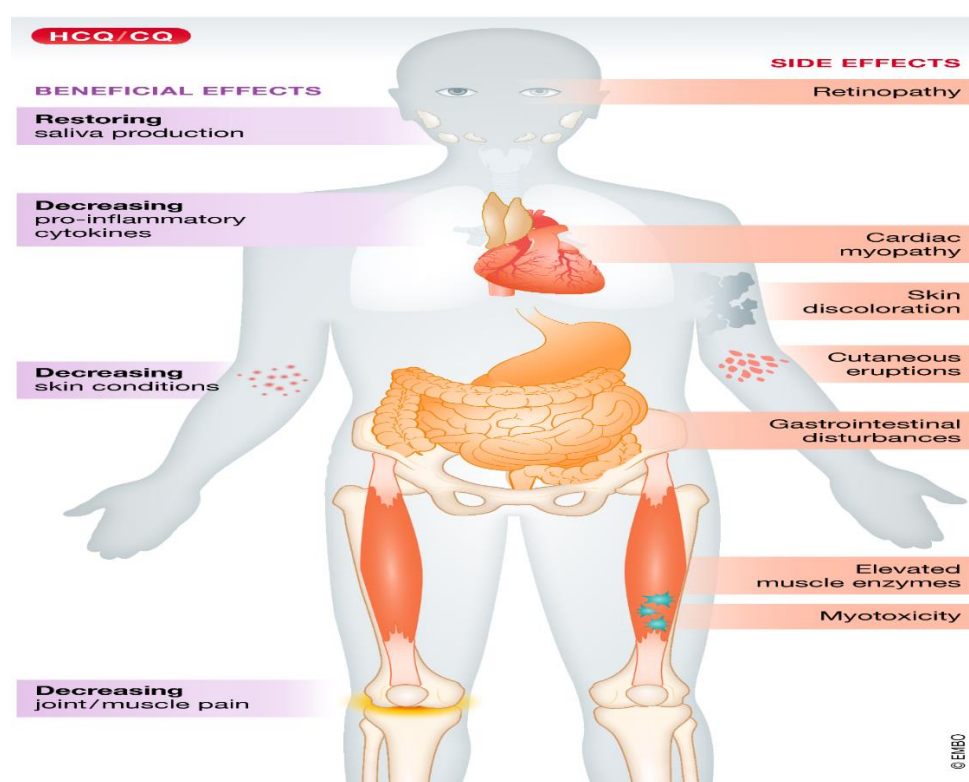


Figure 10 : la distribution de la CQ & HCQ (Schrezenmeier et Dorner, 2020).

2.3.Métabolisme

Le métabolisme de la chloroquine englobe les transformations biochimiques que subit la molécule après son absorption, dans le but de faciliter son élimination tout en modulant son efficacité thérapeutique, sa durée d'action et son profil toxique. Ce processus se déroule principalement au niveau hépatique, où la chloroquine subit des réactions enzymatiques catalysées par les cytochromes P450 (Al-Bari, 2015) ; (Projean *et al.*, 2003).

2.3.1. Enzymes impliquées

Les principales enzymes impliquées dans le métabolisme de la chloroquine sont

- CYP2C8
- CYP3A4
- CYP2D6

Ces enzymes catalysent des réactions de désalkylation qui conduisent à la formation de métabolites actifs, notamment :

- N-déséthylchloroquine (DCQ)
- N-bisdéséthylchloroquine (BDCQ)

Ces métabolites conservent une activité antipaludique, mais peuvent également contribuer aux effets toxiques, en particulier lors d'une administration prolongée ou en cas de polymorphismes génétiques affectant leur métabolisme (**Smit *et al.*, 2020**) ; (**McChesney, 1983**).

2.3.2. Influence des facteurs génétiques

Des variations génétiques (polymorphismes) au niveau des gènes codant les cytochromes peuvent entraîner des différences interindividuelles significatives dans le métabolisme de la chloroquine. Par exemple, une activité réduite de CYP2D6 est associée à une élimination plus lente du médicament, augmentant ainsi le risque de toxicité (**Projean *et al.*, 2003**).

2.3.2.1. Conséquences cliniques

Une compréhension fine du métabolisme de la chloroquine est essentielle pour :

- Ajuster la posologie chez les patients à risque (ex. : atteints de maladies hépatiques, polymorphismes enzymatiques).
- Éviter les interactions médicamenteuses avec d'autres substances métabolisées par les mêmes cytochromes (par ex. inhibiteurs de CYP3A4).
- Prévenir l'accumulation toxique du médicament ou de ses métabolites en cas d'administration chronique.

2.3.3. Phase IV : Réactions de fonctionnalisation (Oxydation / Déméthylation)

Lieu :	Réactions principales :	Principaux métabolites :	Facteurs influençant
<ul style="list-style-type: none"> Foie, par le système enzymatique microsomal, surtout cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2C8) 	<ul style="list-style-type: none"> Oxydation de groupes méthyles sur la chaîne latérale de la chloroquine. Résultat : formation de métabolites actifs. 	<ul style="list-style-type: none"> N-deséthylchloroquine (DCQ) : forme mono-déméthylée, partiellement active. Bisdeséthylchloroquine (BDCQ) : forme di-déméthylée, moins active. 	<ul style="list-style-type: none"> Polymorphisme génétique du CYP450. Co-administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques. Age, état hépatique, interaction médicamenteuse.

(Babayeva et loewy, 2020) ; (Nicol *et al.*, 2020) ; (Rendic et Guengerich, 2020).

2.3.4. Phase II – Réactions de conjugaison (modérées chez la chloroquine)

La phase II du métabolisme concerne les réactions de conjugaison, qui ont pour but d'augmenter la solubilité hydrophile des composés, facilitant ainsi leur élimination rénale ou biliaire. Chez la chloroquine (CQ), cette phase est considérée comme modérée, comparée à d'autres médicaments, car la majorité de son métabolisme repose sur les réactions de la phase I (oxydation via le cytochrome P450).

Cependant, des réactions de phase II peuvent toujours avoir lieu, bien qu'elles soient moins significatives, et comprennent notamment :

2.3.4.1. La glucuronidation

- Catalysée par la famille des enzymes UDP-glucuronosyltransférases (UGT), cette réaction consiste à conjuguer une molécule d'acide glucuronique à la chloroquine ou à ses métabolites de phase I.

- Ce processus rend les métabolites plus hydrosolubles, ce qui facilite leur excrétion urinaire.
- Il s'agit du mécanisme de conjugaison le plus documenté pour la CQ parmi les réactions de phase II.

2.3.4.2. La sulfatation (de façon mineure)

- Réalisée par les enzymes sulfotransférases (SULTs), cette réaction est moins fréquente mais peut contribuer marginalement à l'élimination de la chloroquine ou de certains de ses dérivés.
- Elle est surtout observée dans le cas de doses élevées ou d'utilisation prolongée.

Bien que ces voies de métabolisme secondaire ne soient pas prédominantes, elles jouent un rôle complémentaire dans l'élimination globale du médicament, en particulier chez certains patients ayant une activité réduite des enzymes de phase I ou en cas de traitement chronique (Smit *et al.*, 2020).

2.4. Éliminations de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine (4AQ)

L'élimination de la chloroquine (CQ) et de son dérivé, l'hydroxychloroquine (HCQ), repose principalement sur deux organes excréteurs : les reins et le foie. Environ 40 à 60 % de la molécule administrée (forme inchangée ou métabolites) est excrétée par voie urinaire, soulignant l'importance de la fonction rénale dans la clairance du médicament. De plus, 8 à 25 % sont éliminés par les fèces, reflétant une excrétion hépatobiliaire non négligeable. Une fraction plus réduite, estimée à environ 5 %, est éliminée par la sueur et la peau, ce qui peut contribuer à certains effets dermatologiques observés chez les patients (Browning, 2014).

Cependant, une proportion significative — environ 25 à 45 % — reste stockée durablement dans les tissus de l'organisme, notamment dans les poumons, le foie, les reins, le cœur, les muscles squelettiques et les tissus pigmentés comme la rétine. Cette capacité de rétention tissulaire explique la demi-vie terminale très longue de ces molécules, qui peut atteindre plusieurs semaines (McChesney, 1983) ;(Smit *et al.*, 2020).

Impact des dysfonctions rénale et hépatique :

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, le taux d'élimination de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine est significativement réduit. Cette diminution

entraîne une accumulation plasmatique et tissulaire, ce qui augmente le risque de toxicité systémique. L'un des effets indésirables les plus graves observés dans ce contexte est la rétinopathie pigmentaire — une atteinte irréversible de la rétine, pouvant mener à la cécité si elle n'est pas détectée précocement (**Babayeva et Loewy, 2020**) ; (**Melles et Marmor, 2014**).

Cette toxicité oculaire est dose-dépendante et temps-dépendante, mais peut survenir plus rapidement chez les patients avec une fonction rénale ou hépatique altérée, en raison de la prolongation de la demi-vie du médicament dans ces conditions. Il est donc impératif de réajuster les doses chez ces patients et de surveiller régulièrement leur fonction visuelle (**Rendic et Guengerich, 2020**).

Chloroquine or hydroxychloroquine whole blood concentrations

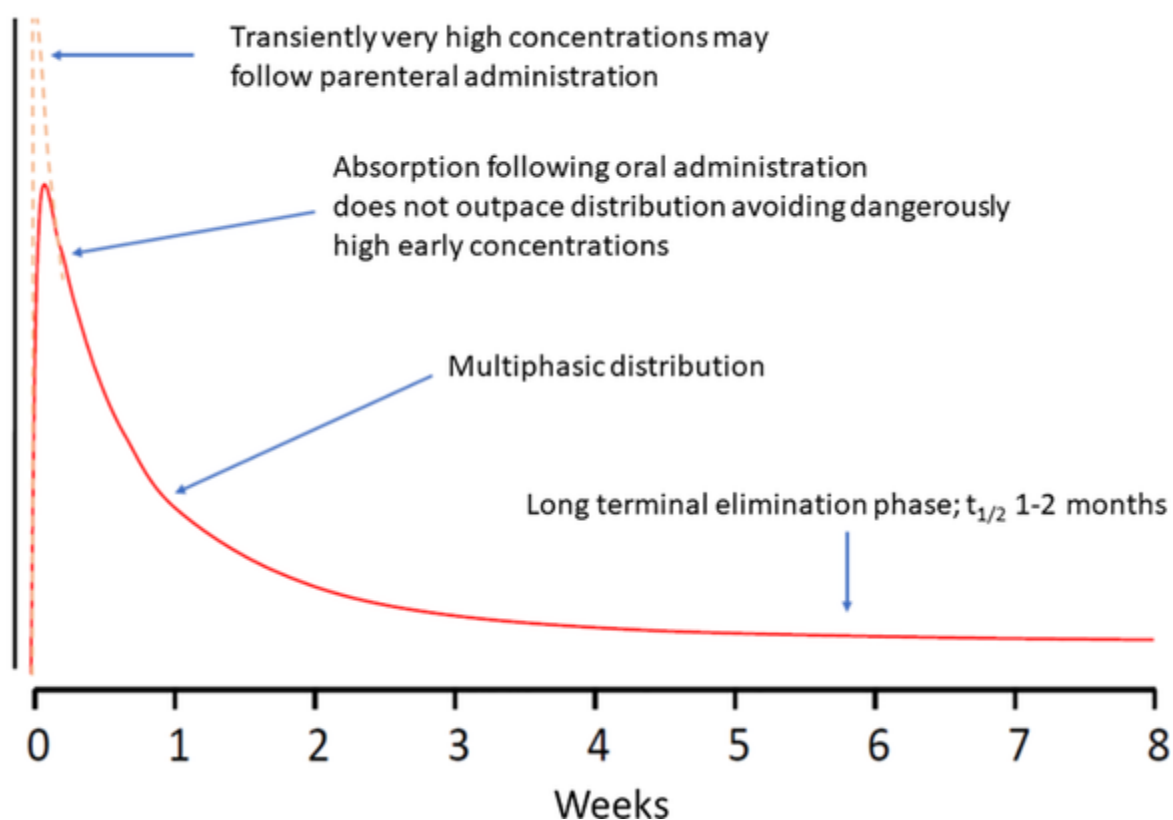


Figure 11 : l'élimination de la chloroquine (**Bourguignon et al., 2020**).

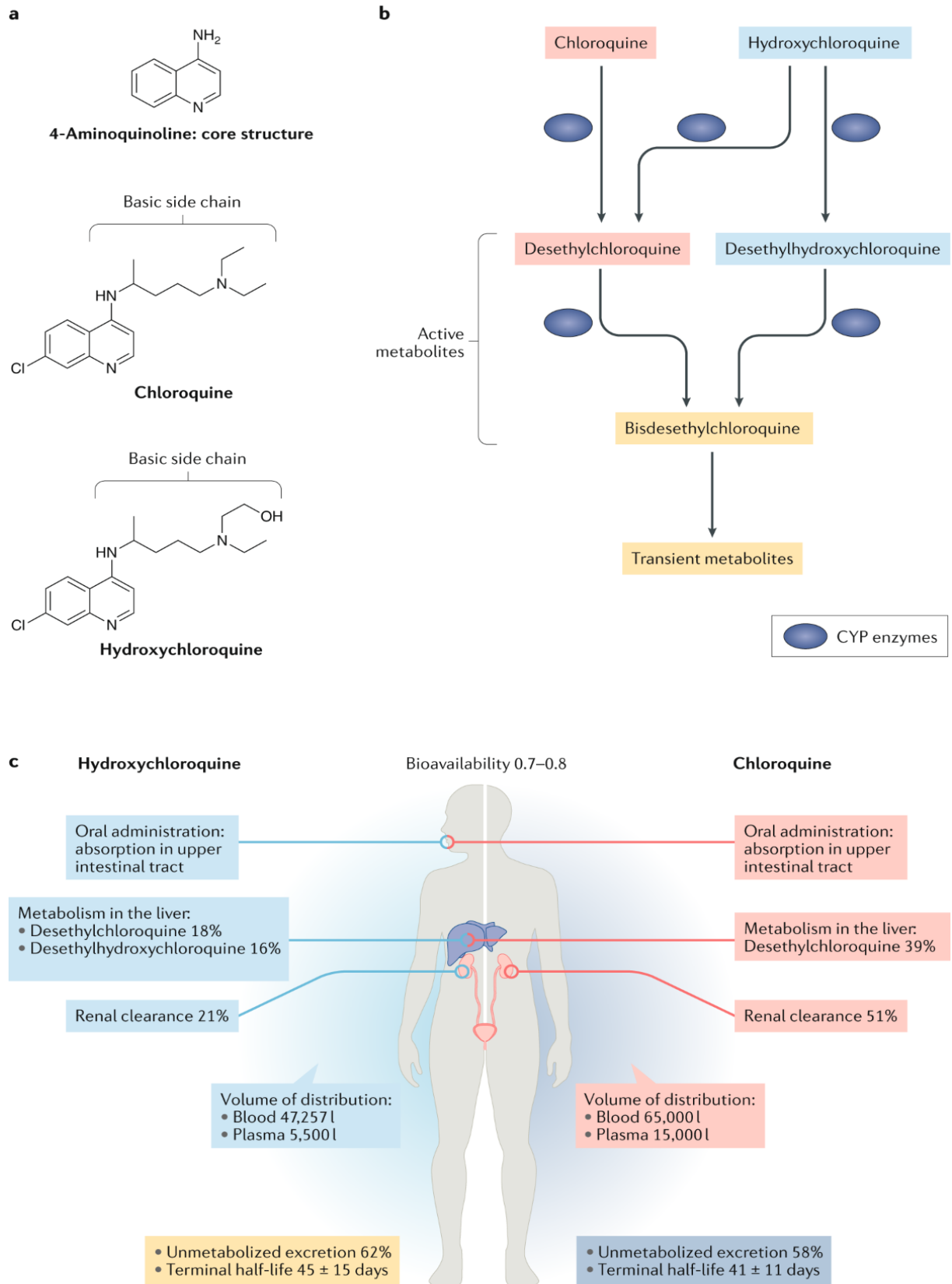


Figure 12 : Propriétés pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine (Schrezenmeier et Dorner, 2020).

Tableau V : Comparaison entre CQ et HCQ

	Biodisponibilité orale	Temps pour C max	Volume de distribution (L/kg)	Demi-vie	Élimination
chloroquine	80	2–5 h	>100	40 à 55 jours	Rénal
hydroxychloroquine	70	3–12 h	800	40 jours	Rénal

(Della Porta *et al.*, 2020).

2.5. Des interactions médicamenteuses de la CQ et de HCQ

- Métabolisées par les enzymes CYP (CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6, CYP1A1), avec des variations interindividuelles.
- Chloroquine augmente les concentrations de digitoxine → surveillance nécessaire.
- Hydroxy chloroquine augmente les niveaux de métoprolol et ciclosporine ; peut allonger le QT → prudence avec d'autres médicaments cardiaques.
- Tamoxifène + hydroxy chloroquine : risque accru de toxicité rétinienne → traitement combiné limité à 6 mois.
- Réduit l'absorption de méthotrexate, ce qui peut diminuer ses effets secondaires hépatiques.
- Les IPP peuvent diminuer l'absorption des antipaludiques, mais l'effet clinique reste incertain (Schrezenmeier et Dorner, 2020).



Chapitre III
Toxicodynamique

3. Toxicodynamique de la chloroquine

La toxicodynamique de la chloroquine est définie comme l'étude systématique des mécanismes moléculaires, cellulaires et physiologiques qui expliquent les effets toxiques d'un composé sur un organisme, en se concentrant sur les interactions biologiques qui se produisent entre le médicament et ses cibles biologiques. Cette étude comprend l'évaluation quantitative et qualitative des conséquences pathologiques d'une exposition aiguë ou chronique, en fonction de la dose et de la durée d'exposition, en tenant compte des variations interindividuelles des caractéristiques physiologiques ou pathologiques (**Baud *et al.*, 2016**) (**Noisel *et al.*, 2023**).

3.1. Toxicité aiguë

La toxicodynamique aiguë de la chloroquine désigne les effets biologiques immédiats observés suite à une exposition rapide à des doses élevées de chloroquine. Ces effets résultent de l'interaction du médicament avec différents organes et systèmes du corps humain. À des niveaux toxiques, la chloroquine agit principalement en perturbant le fonctionnement normal des cellules, notamment celles du cœur, du système nerveux central et du foie. Elle provoque des arythmies cardiaques graves, des troubles du système nerveux (tels que des convulsions), et peut également affecter la respiration et entraîner des troubles hépatiques. En perturbant les processus biochimiques et électro-physiologiques, la chloroquine peut provoquer des dysfonctionnements organiques sévères, nécessitant une prise en charge médicale urgente pour limiter les conséquences graves, voire fatales (**Della Porta *et al.*, 2020**).

3.1.1. Toxicité cardiaque

L'issue clinique en cas de toxicité aiguë par chloroquine ou hydroxychloroquine dépend principalement du niveau de dysfonction cardiovasculaire observé. Les aminoquinolines perturbent la conduction électrique cardiaque en inhibant les canaux sodiques et potassiques, et en bloquant les récepteurs α 1-adrénergiques. À l'instar des antiarythmiques de classe I, leur effet est dose-dépendant, avec une affinité accrue pour les canaux ioniques, ce qui provoque un blocage accru des canaux sodiques (**Yogasundaram *et al.*, 2018**).

Ces altérations se traduisent par une prolongation des intervalles PR, QRS et QT à l'ECG. Le blocage des canaux potassiques, responsables de la repolarisation

myocardique, retarde cette dernière et favorise l'apparition de torsades de pointes (TdP), en particulier à basse fréquence cardiaque. Les signes cliniques peuvent inclure des blocs de conduction au niveau de la jonction atrioventriculaire et du système His-Purkinje, accompagnés de troubles du rythme dans les formes modérées à sévères (**Tonnesmann *et al.*, 2013**).

Des cas de surdosage aigu ont révélé des prolongations marquées de l'intervalle QT corrigé (QTc), atteignant jusqu'à 600 ms après ingestion de 22 à 36 g d'hydroxychloroquine. Le risque de dysrythmies graves est accru chez les patients ayant un QTc prolongé sous-jacent, des anomalies électrolytiques, une insuffisance rénale, ou prenante d'autres médicaments prolongeant le QT (**Doyno *et al.*, 2021**).

L'hypotension aiguë, souvent associée, est liée au blocage des récepteurs α_1 , pouvant entraîner syncope ou pré-syncope. L'évolution typique d'un retard de conduction débute par un bloc fasciculaire, progresse vers un bloc de branche, puis vers un bloc auriculo-ventriculaire complet (3^{ème} degré) (**Blignaut *et al.*, 2019**).

3.1.2. Anomalies sérologiques

Dans les cas de surdosage en chloroquine, une hypokaliémie sévère est presque toujours observée, et son intensité est inversement proportionnelle à la concentration plasmatique du médicament. Cette hypokaliémie, souvent résistante au traitement, constitue un défi majeur de la prise en charge clinique, car elle est étroitement liée à la survenue de troubles du rythme cardiaque.

Des cas rapportés montrent des taux sériques de potassium aussi bas que 2,5 à 2,7 mEq/L, malgré l'administration massive de chlorure de potassium (jusqu'à 280 mEq). Ce déséquilibre n'est pas dû à une déplétion corporelle totale en potassium, mais à un déplacement intracellulaire du potassium. Ce phénomène s'explique par le blocage des canaux potassiques des cellules β pancréatiques induit par les aminoquinolines.

Par ailleurs, comme avec les sulfonylurées, une hyperinsulinémie induite par ces substances peut aggraver les perturbations métaboliques, conduisant à une hypoglycémie, notamment chez les patients présentant des troubles métaboliques sous-jacents (**Della porta *et al.*, 2020**).

3.1.3. Les séquelles neurologiques

Les manifestations neurologiques induites par les aminoquinolines, bien que moins fréquentes qu'avec la quinine, peuvent néanmoins apparaître. Elles englobent un large éventail de troubles du système nerveux central, notamment une surdité neurosensorielle, des états confusionnels, des crises convulsives généralisées, des vertiges, des maux de tête, des hallucinations, une dépression du niveau de conscience et des troubles de la coordination (ataxie). Plus rarement, des effets extrapyramidaux tels que le trismus, des tremblements amples et des mouvements involontaires ont également été observés (**Della porta et al., 2020**).

3.1.4. Effets respiratoires

Les 4-aminoquinolines peuvent entraîner une dépression respiratoire en cas de toxicité sévère, se traduisant par une hypoxémie marquée et une hypercapnie. Ce phénomène s'expliquerait par le blocage des canaux sodiques au niveau des centres de régulation respiratoire. Par ailleurs, des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés après intoxication aiguë, probablement liés à l'effet inotrope négatif de ces molécules. Bien que la dépression respiratoire grave reste rare, la combinaison d'un état de conscience altéré, de nausées et de vomissements augmente considérablement le risque d'inhalation bronchique (fausse route) (**Della porta et al., 2020**).

3.1.5. Ototoxicité

Bien que les aminoquinolines soient moins susceptibles que la quinine de provoquer un syndrome de cinchonisme (regroupant céphalées, acouphènes et surdité neurosensorielle), leur utilisation, qu'elle soit aiguë ou prolongée, peut entraîner une ototoxicité. Cette dernière se manifeste généralement par une perte auditive bilatérale, d'intensité légère à modérée, souvent associée à des troubles vestibulaires tels que vertiges et étourdissements.

Dans les cas d'intoxication aiguë, ces symptômes sont le plus souvent transitoires et tendent à disparaître dans un délai de 48 à 72 heures (**Della porta et al., 2020**).

3.1.6. Toxicité oculaire

Les intoxications aiguës aux aminoquinolines peuvent entraîner des troubles ophtalmologiques tels que la diplopie (vision double), une diminution de l'acuité

visuelle, une vision en tunnel, une mydriase (dilatation des pupilles) et des scotomes (taches aveugles dans le champ visuel). Ces symptômes apparaissent généralement plusieurs heures après les premières manifestations cliniques comme les arythmies ou l'hypotension. La récupération visuelle peut être rapide ou s'étendre sur plusieurs mois (**Della porta et al., 2020**).

3.1.7. Toxicité gastro-intestinale

Contrairement à la quinine, la toxicité aiguë des aminoquinolines s'accompagne plus rarement de symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée. Bien que ces manifestations puissent survenir à la fois en cas de surdosage aigu et lors d'un usage thérapeutique prolongé, elles ne laissent généralement aucune séquelle digestive à long terme.

Les nausées et vomissements liés aux aminoquinolines résultent à la fois d'un effet irritant direct sur la muqueuse gastrique et de l'activation des centres de vomissement dans le cerveau. Ces symptômes sont généralement transitoires.

Moins de 1 % des patients présentent une élévation des transaminases après le début du traitement. Néanmoins, des cas isolés de toxicité hépatique médicamenteuse (DILI) ont été rapportés, avec des augmentations importantes des enzymes hépatiques (AST jusqu'à 399 UI/L, ALT jusqu'à 285 UI/L) dans les huit heures suivant l'administration. Chez les patients atteints de maladies hépatiques préexistantes ou de porphyrie cutanée tardive, l'incidence du DILI peut atteindre 50 %, avec une hépatotoxicité plus marquée. La plupart du temps, les transaminases reviennent à la normale après l'arrêt du médicament (**Della porta et al., 2020**).

3.1.8. Myotoxicité

En cas de surdosage, comme dans le cas de la cardiomyopathie, on pense que la myotoxicité induite par les aminoquinoléines est due à un dysfonctionnement lysosomal, entraînant l'accumulation incontrôlée de métabolites intracellulaires. Cette toxicité se manifeste souvent cliniquement par une myopathie légère, affectant principalement les muscles proximaux et provoquant une faiblesse musculaire progressive (**Della porta et al., 2020**).

3.1.9. Toxicité hématologique

L'utilisation des aminoquinolines peut entraîner diverses complications hématologiques, notamment une thrombopénie, une agranulocytose et, plus rarement, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Une anémie hémolytique a également été observée, accompagnée parfois d'ictère, d'hémoglobinurie et d'insuffisance rénale.

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), un stress oxydatif accru peut provoquer une hémolyse. Ce phénomène résulte de l'accumulation de radicaux libres dans les globules rouges, en l'absence de glutathion réduit, menant à une dénaturation de l'hème et à une hémolyse extravasculaire. La gravité de cette hémolyse varie en fonction du médicament, de la dose et du niveau de déficit enzymatique, allant de formes asymptomatiques à potentiellement graves.

Bien que la primaquine soit le plus souvent impliquée dans l'hémolyse chez les patients déficients en G6PD, des cas ont également été rapportés avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine. Toutefois, la plus vaste étude rétrospective menée à ce jour n'a relevé aucun cas d'hémolyse chez des patients G6PD sous ces deux médicaments (Della porta *et al.*, 2020).

Tableau VI : Les symptômes de l'intoxication aiguë

Système organique	Toxicité aiguë
Cardiovasculaire	Syncope Hypotension PR, allongement des intervalles QRS et QT, blocs atrioventriculaires, arythmies ventriculaires, Torsades de pointes.
Sérum	Hypoglycémie.
Anomalies du système nerveux central	Hypokaliémie, Maux de tête, Confusion et délire Crises tonico-cloniques, Hallucinations, Ataxie.
Respiratoire	Drive respiratoire altéré Hypoxie Œdème pulmonaire
Auditif	Acouphènes Diminution de l'acuité auditive Dysfonction vestibulaire

Oculaire	Diplopie Perte de l'acuité visuelle et de la perception des couleurs Vision en tunnel Mydriase Scotomes Dilatation pupillaire
Gastro-intestinal	Nausée et vomissements Irritation gastro-intestinale Diarrhée Lésion hépatique induite par des médicaments
Musculosquelettique	Myopathie et faiblesse (proximal > distal)
Hématologique Immunologique	Réactions d'hypersensibilité, thrombocytopénie, agranulocytose, hémolyse chez les patients atteints de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), coagulation intravasculaire disséminée.

(Della porta *et al.*, 2020).

Tableau VII : Corrélation entre le niveau de toxicité, la dose suspectée et les manifestations cliniques dans l'intoxication aiguë à la chloroquine

Niveau de toxicité	Dose suspectée	Signes cliniques
Légère	< 2 g	TA normale, QRS ≤ 120 ms
Modérée	2 – 4 g	TA normale, QRS ≤ 120 ms
Sévère	> 4 g	Hypotension, QRS > 120 ms
Critique	> 5 g	Risque élevé de décès par arythmie et hypokaliémie.
Dose létale (DL)	> 5 g	Risque de mort par troubles du rythme/hypokaliémie.

(Della porta *et al.*, 2020).

3.2.Toxicité chronique de la chloroquine

Les intoxications chroniques à la chloroquine correspondent à des effets secondaires qui apparaissent progressivement lors d'une utilisation prolongée ou répétée du médicament. Elles surviennent surtout en cas de surdosage ou de traitement mal suivi. Ces atteintes, parfois irréversibles, touchent principalement la rétine, les nerfs périphériques et le système nerveux central, entraînant des troubles sensoriels, visuels

ou neurologiques. Une surveillance régulière est essentielle pour prévenir ces complications (Noisel *et al.*, 2023).

3.2.1. Rétinotoxicité

La toxicité des 4-aminoquinoléines (4-AQ), notamment la chloroquine et ses analogues, se caractérise par une dégénérescence progressive périfovéolaire affectant les photorécepteurs et les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Cette dégénérescence évolue classiquement selon quatre stades : une phase préclinique où le fond d'œil et l'acuité visuelle restent normaux ; une maculopathie clinique, marquée par des anomalies visibles au fond d'œil ou une baisse de l'acuité visuelle ; un stade avancé dit de maculopathie en œil de bœuf ; et enfin, la cécité (Muller, 2021).

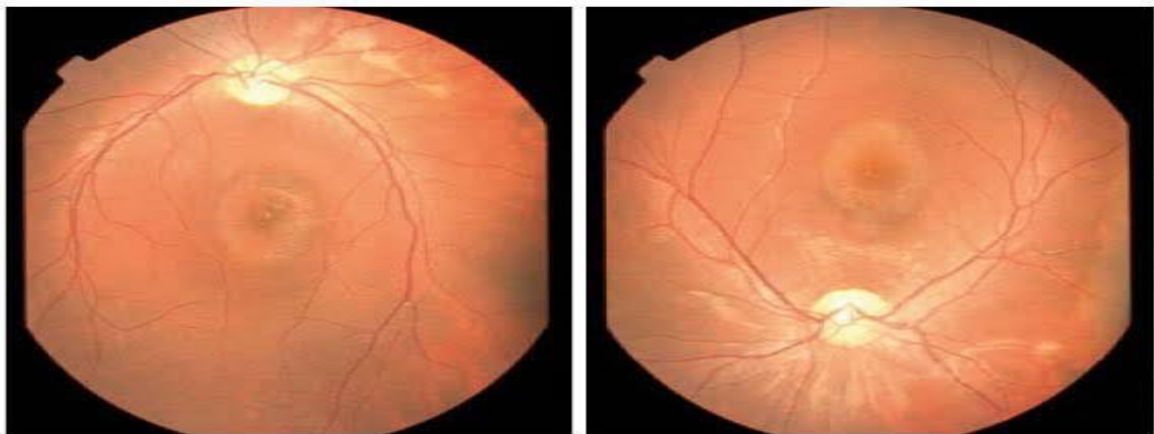


Figure 13 : Aspect en œil de bœuf de la macula induit par une toxicité rétinienne à la chloroquine : dépigmentation périfovéolaire bilatérale en cocarde observée au fond d'œil (CHU H. Dey) (Mazari, 2019).

La chloroquine se distingue par sa forte affinité pour la mélanine, pigment biologique présent dans plusieurs tissus oculaires, notamment l'épithélium pigmentaire rétinien, la choroïde, l'iris et, dans une moindre mesure, la cornée. Cette affinité conduit à une accumulation préférentielle du médicament dans ces structures pigmentées. La chloroquine se lie spécifiquement aux nucléoprotéines et aux acides nucléiques intracellulaires, perturbant la synthèse des protéines essentielles au bon fonctionnement des cellules épithéliales. Ce dysfonctionnement s'exprime notamment par des altérations indirectes des lysosomes, organites essentiels au recyclage et à la dégradation des déchets cellulaires via la phagocytose des segments externes des

photorécepteurs. La perturbation de ce mécanisme entraîne une accumulation toxique de déchets, compromettant la fonction rétinienne.

Ainsi, l'atteinte rétinienne induite par la chloroquine ne résulte pas d'une destruction immédiate et directe des cellules épithéliales, mais d'un mécanisme progressif qui altère lentement la fonctionnalité des cellules rétiniennes. Cette détérioration conduit à une maculopathie, caractérisée par une dégradation progressive de la vision centrale. Plusieurs mécanismes sont suggérés pour expliquer cette maculopathie : la chloroquine semble d'abord se fixer sur les corps cellulaires des cellules ganglionnaires rétiniennes, laissant intactes dans un premier temps les autres couches rétiniennes. Progressivement, elle affecte les photorécepteurs, puis l'épithélium pigmentaire, et enfin, à un stade avancé, la choroïde, exerçant ainsi un effet délétère global sur la rétine. Cette progression souligne la complexité et la lenteur du phénomène toxique induit par la chloroquine (**Mazari, 2019**).

3.2.2. Cardiotoxicité

Le surdosage de la chloroquine (CQ) et de l'hydroxychloroquine (HCQ) peut avoir des conséquences graves sur le cœur, notamment provoquer une dépression myocardique sévère et une hypotension profonde due à une vasodilatation excessive. Cette dilatation des vaisseaux sanguins peut entraîner une bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque) accompagnée de rythmes d'échappement ventriculaire, qui sont des battements cardiaques anormaux générés par les ventricules. Ces anomalies résultent d'une altération de l'automatisme et de la conductivité du myocarde, en raison du blocage des canaux sodiques et potassiques responsables de la transmission des impulsions électriques dans le cœur.

En cas de cardiotoxicité, les ECG peuvent révéler plusieurs anomalies telles qu'un élargissement des complexes QRS, un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire, et un allongement de l'intervalle QT, qui est une mesure importante de l'activité électrique cardiaque. Ces changements sont des signes d'un dysfonctionnement du système de conduction cardiaque (**Issam et al., 2021**).

La chloroquine et l'hydroxychloroquine, en agissant sur certains canaux ioniques (sodium, calcium et potassium), perturbent l'activité électrique normale du cœur. Cela peut entraîner non seulement un élargissement du QRS et un allongement de l'intervalle QT, mais aussi provoquer des troubles du rythme cardiaque graves, tels

que les torsades de pointes. Cette dernière est une forme d'arythmie ventriculaire qui peut être potentiellement fatale si elle n'est pas prise en charge rapidement (**Zouzou et al., 2021**).

3.2.3. Toxicité musculaire (myopathie et neuropathie)

La neuropathie liée à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine peut causer une perte de sensation dans les extrémités et une diminution des réflexes de la cheville. Cela se produit souvent avec une myopathie toxique, qui survient après une utilisation prolongée de ces médicaments. La neuropathie peut être réversible après l'arrêt du médicament, et les symptômes s'améliorent généralement avec l'arrêt du traitement.

La myopathie toxique se produit souvent après 500 mg de chloroquine par jour pendant un an ou plus. Pour la neuropathie, le diagnostic peut être difficile en raison de l'apparition progressive des symptômes et d'un niveau normal ou légèrement élevé de CK dans le sang.

Les résultats de l'EMG montrent généralement une diminution de l'activité nerveuse dans les muscles distaux, ce qui indique un problème au niveau des nerfs (**Doughty et Amato, 2019**) ;

3.2.4. Neurotoxicité

Les analogues de la chloroquine, dont l'hydroxychloroquine, sont associés à une neurotoxicité chronique résultant d'une accumulation progressive du médicament au sein des cellules neuronales, particulièrement dans les structures centrales impliquées dans l'équilibre et les fonctions sensorielles. Les noyaux vestibulaires, situés dans le tronc cérébral, jouent un rôle crucial dans la régulation de la posture, de l'orientation spatiale et du maintien de l'équilibre. En raison de leurs propriétés lipophiles et de leur longue demi-vie, ces molécules s'accumulent dans les tissus riches en lipides, perturbant ainsi la signalisation neuronale normale. Cette toxicité se manifeste cliniquement par des vertiges chroniques, des acouphènes, des troubles de l'équilibre, voire des neuropathies périphériques ou des troubles visuels. Si elle n'est pas détectée tôt, cette neurotoxicité peut devenir irréversible (**Chansky et Werth, 2017**) ;

Par ailleurs, ces analogues peuvent provoquer une neuromyopathie caractérisée par une faiblesse musculaire progressive, particulièrement lors d'une utilisation prolongée ou à des doses standards chez les personnes âgées. La chloroquine peut

également induire des convulsions, notamment chez les patients épileptiques ou atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), ainsi que chez ceux sous traitement prophylactique. Ces effets sont généralement réversibles après l'arrêt du médicament.

Sur le plan neuropsychiatrique, l'administration des analogues de la chloroquine est associée à une variété de troubles mentaux, incluant agitation, agressivité, confusion, changements de personnalité, troubles de la mémoire, symptômes psychotiques et dépression. Des hallucinations ont aussi été rapportées, notamment après un traitement à l'hydroxychloroquine pour un lichen plan oral érosif, illustrant le potentiel neuropsychiatrique de ces molécules (Al-Bari, 2015).

3.3. Grossesse et l'allaitement

3.3.1. Pendant la grossesse

Malformations congénitales : Une étude de cohorte nationale n'a pas identifié d'augmentation du risque de malformations majeures chez les nouveau-nés exposés à la CQ ou à la HCQ pendant le premier trimestre de la grossesse (Andersson *et al.*, 2021).

Accouchement prématuré et faible poids à la naissance : Aucune association significative n'a été trouvée entre l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse et un risque accru d'accouchement prématuré ou de faible poids à la naissance (Browning, 2014).

Maladies auto-immunes maternelles : Chez les femmes atteintes de lupus érythémateux systémique (LES), la poursuite du traitement par HCQ pendant la grossesse est associée à une réduction de l'activité de la maladie, sans impact négatif sur les issues de la grossesse telles que la perte fœtale ou la prééclampsie (Schrezenmeier et Dorner, 2020).

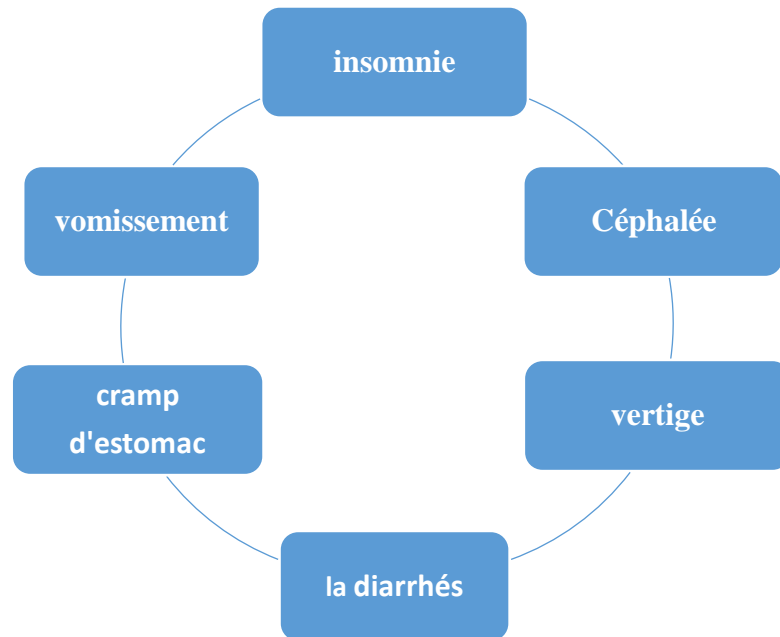
3.3.2. Pendant l'allaitement

Excrétion dans le lait maternel : La CQ et la HCQ sont excrétées en très petites quantités dans le lait maternel. Les études estiment que l'exposition quotidienne du nourrisson est inférieure à 2 % de la dose maternelle ajustée au poids corporel (Bérard *et al.*, 2021).

Effets sur le nourrisson : Aucune étude n'a rapporté d'effets indésirables sur la croissance, la vision ou l'audition des nourrissons allaités par des mères prenant ces médicaments (**Huybrechts *et al.*, 2021**).

3.4. Les effets indésirables de la chloroquine et l'hydroxychloroquine

Les effets secondaires les plus courants pouvant survenir avec l'hydroxychloroquine comprennent (**stokkermans *et al.*, 2024**):



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

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

- Bourdonnement dans les oreilles ou perte auditive.
- Gonflement rapide de la peau.
- Urticaire.
- Bronchospasme léger ou sévère.
- Gorge irritée.
- Hypoglycémie sévère.
- Faiblesse musculaire.
- Prurit.

- Perte de cheveux.
- Effets sur la santé mentale, y compris les pensées suicidaires (stokkermans et al., 2024) (ChemIDplus : <https://www.nlm.nih.gov/copyright.html>)

3.5.Impact de la chloroquine sur la reproduction et le développement sexuel

La chloroquine, largement utilisée pour le traitement du paludisme et certaines maladies auto-immunes comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde, est une molécule aux effets secondaires bien documentés. Toutefois, au-delà de ses usages thérapeutiques, des études ont mis en évidence ses effets potentiellement délétères sur la reproduction, en particulier lorsqu'elle est administrée à fortes doses ou pendant de longues périodes. Son mécanisme d'action inclut notamment la capacité à s'intercaler entre les bases de l'ADN, ce qui peut perturber les processus biologiques fondamentaux tels que la réplication et la transcription de l'ADN. De telles interférences peuvent affecter directement la stabilité génétique des cellules, notamment des cellules germinales, et compromettre la fertilité (Joshi *et al.*, 2024).

Dans une étude majeure réalisée par (Clewel *et al.*, 2009), les chercheurs se sont intéressés aux effets d'une exposition prénatale à la chloroquine sur le développement sexuel des fœtus mâles chez le rat. Les résultats de cette recherche sont particulièrement préoccupants. L'exposition in utero à la chloroquine a entraîné une diminution significative de la production de testostérone dans les testicules fœtaux. Cette baisse hormonale a conduit à des anomalies dans la croissance normale des organes reproducteurs masculins, comme une réduction de la taille des testicules et des altérations morphologiques de leur structure.

En outre, l'étude a mis en évidence une inhibition de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la biosynthèse des stéroïdes, des hormones essentielles au développement sexuel masculin. Ces perturbations précoces pourraient avoir des conséquences durables sur la fertilité et la santé reproductive à l'âge adulte.

Ainsi, ces données scientifiques soulignent avec force la nécessité d'une extrême prudence dans l'utilisation de la chloroquine pendant la grossesse. Même si cette molécule peut être bénéfique dans certaines indications médicales, son impact sur le développement fœtal, en particulier sur le système reproducteur, ne doit pas être négligé. Il est essentiel que les professionnels de santé prennent en compte ces risques

potentiels lors de la prescription de chloroquine chez les femmes enceintes, et que des alternatives plus sûres soient envisagées lorsque cela est possible (Clewell *et al.*, 2009).



Traitement

&

Prévention

4. Traitement de l'intoxication par la chloroquine

L'intoxication aiguë à la chloroquine représente une situation d'urgence critique nécessitant une intervention médicale immédiate. En l'absence d'antidote spécifique, la gestion repose exclusivement sur un traitement symptomatique intensif et précoce, devant être initié en milieu hospitalier spécialisé, notamment en unité de soins intensifs ou de réanimation. Cette intoxication se caractérise par une toxicité myocardique rapide et sévère, induisant des troubles du rythme ventriculaire (tels qu'un élargissement du QRS et une prolongation du QTc), une hypotension marquée, ainsi qu'un risque élevé d'arrêt cardio-respiratoire dans les premières heures suivant l'ingestion. Par ailleurs, une hypokaliémie aiguë et marquée est fréquemment observée, favorisée par une redistribution intracellulaire du potassium (Salu *et al.*, 2010).

Le pronostic est fortement dépendant de la précocité de la prise en charge, les cas graves (ingestion > 4 g, altération de l'état de conscience, anomalies électrocardiographiques majeures) présentant une mortalité comprise entre 10 % et 30 %. L'intubation précoce, le soutien hémodynamique agressif et le suivi électrolytique étroit sont les piliers de la prise en charge thérapeutique (PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

4.1. Urgence initiale

- Transport immédiat en milieu hospitalier, idéalement unité de soins intensifs (USI) ou réanimation.
- Consultation d'un centre antipoison et, si possible, d'un toxicologue médical dès l'admission.

4.1.1. Évaluation initiale et monitoring

- ✓ Surveillance cardiaque continue (ECG, fréquence, rythme, QRS, QT).
- ✓ Monitoring des signes vitaux (TA, FR, saturation, T°).
- ✓ Accès veineux central si possible.
- ✓ Bilan biologique immédiat :
 - Ionogramme sanguin (K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺).
 - Glycémie, urée, créatinine.
 - Gaz du sang artériel (acidose métabolique fréquente).
 - Enzymes cardiaques (troponines).
 - Bilan hépatique.

- Lactates (**Bakhsh, 2020**).

4.2. Décontamination

4.2.1. Charbon activé

- 1 g/kg PO si le patient est conscient et l'ingestion remonte à <1 heure.
- Ne pas administrer en cas de troubles de conscience sans intubation préalable (risque d'aspiration).
- Irrigation intestinale (PEG) : rarement utilisée, réservée aux ingestions massives suspectées (**Della porta et al., 2020**).

4.3. Prise en charge cardiovasculaire

4.3.1. Hypotension / Choc

- Remplissage vasculaire prudent (500–1000 mL de NaCl 0,9 %).
- Si inefficace : vasopresseurs
 - 1er choix : Adrénaline (épinéphrine) : 0,1–0,25 µg/kg/min.
 - Alternatives : noradrénaline, dobutamine.

4.3.2. Troubles du rythme

- Allongement du QRS > 120 ms :
- Bolus de bicarbonate de sodium 1–2 mEq/kg IV
- (effet stabilisant sur les canaux Na⁺).
- Peut être répété en cas d'inefficacité.
- Tachycardies ventriculaires : traitement selon l'algorithme ACLS (Advanced Cardiac Life Support) (**Bagate et al., 2017**).

4.3.3. Hypokaliémie

- Surveillance très rapprochée du potassium.
- Ne pas corriger brutalement sauf si K⁺ < 2 mmol/L ou troubles du rythme, car la reperméabilisation cellulaire rapide peut induire une hyperkaliémie brutale (**Bakhsh, 2020**).

4.4. Gestion respiratoire

- Intubation précoce recommandée si :
- Altération de la conscience.
- Hypoxie.
- Instabilité hémodynamique.
- Éviter la succinylcholine (risque d'hyperkaliémie).
- Utiliser un curare non dépolarisant (ex. : rocuronium) (**Bakhsh, 2020**).

4.5. Hypoglycémie

- Fréquente et sévère.
- Surveillance capillaire fréquente.
- Glucose IV selon la glycémie :
 - 20–50 mL de G30% ou perfusion continue de G10% (**Bakhsh, 2020**).

4.6. Thérapies adjuvantes expérimentales / cas graves

- **Diazépam** (effet cardioprotecteur possible)
 - 1–2 mg/kg/j IV en perfusion continue.
 - Effet stabilisateur sur les membranes cellulaires et anti arythmique.
- **Lipides intraveineux (ILE)**
 - 1,5 mL/kg de solution de lipides 20 % en bolus, suivi de perfusion.
 - Utilisé en intoxication grave résistante (effet de “piège” lipophile, lipophilic sink).
- **ECMO (assistance circulatoire)**
 - En cas de choc cardiogénique réfractaire ou d’arrêt cardiaque réversible (**Hughes, 2020**).

4.7. Surveillance continue

- Cardiaque, neurologique, respiratoire.
- Surveillance biologique répétée toutes les 2–4 heures.
- Suivi en soins intensifs durant au moins 24–48 heures selon la sévérité (**Berling et al., 2020**).

4.8. Prévention contre la toxicité de la chloroquine

Bien que la chloroquine soit utile sur le plan thérapeutique, elle peut provoquer des effets indésirables graves. Pour limiter ces risques, certaines précautions sont nécessaires avant et pendant le traitement.

4.8.1. Respect de la posologie

La dose maximale recommandée est de 2,3 mg/kg/jour, calculée selon le poids réel du patient. Le dépassement de cette dose augmente le risque de toxicité, en particulier au niveau cardiaque et ophtalmologique.

4.8.2. Surveillance ophtalmologique

Avant de commencer le traitement, un examen ophtalmologique complet est indispensable. Il doit inclure :

- la mesure de l'acuité visuelle
- un champ visuel 10-2
- une tomographie en cohérence optique (OCT)

Ces examens permettent de repérer précocement les atteintes rétiniennes, souvent irréversibles si non détectées à temps (**Marmor *et al.*, 2016**).

4.8.3. Précautions cardiovasculaires

La chloroquine peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc, entraînant un risque de troubles du rythme cardiaque. Elle doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant:

- un QT long congénital ou acquis,
- une maladie cardiaque (ex. : insuffisance cardiaque, antécédents d'infarctus),
- une bradycardie (< 50 battements/min),
- une hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée,
- ou un traitement associé à d'autres médicaments allongeant le QT.

Il est recommandé de réaliser un ECG de base, ainsi qu'un bilan électrolytique, avant et pendant le traitement.

4.8.4. Surveillance neuropsychiatrique

En cas de signes tels qu'hallucinations, confusion, anxiété intense ou idées suicidaires, une consultation médicale urgente est nécessaire. Bien que rares, ces effets secondaires doivent être pris au sérieux.

4.8.5. Grossesse

L'utilisation de la chloroquine pendant la grossesse n'est justifiée que si le bénéfice pour la mère l'emporte sur les risques potentiels pour le fœtus.

Par précaution, une contraception efficace est conseillée chez les femmes et les hommes en âge de procréer, pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt.

4.8.6. Allaitement

La chloroquine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations significatives. En raison de son potentiel génotoxique, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.

4.8.7. Pharmacovigilance

La déclaration des effets indésirables permet une meilleure surveillance du médicament et contribue à la sécurité des patients en ajustant régulièrement les recommandations thérapeutiques (Ansm : <https://ansm.sante.fr>).



Conclusion

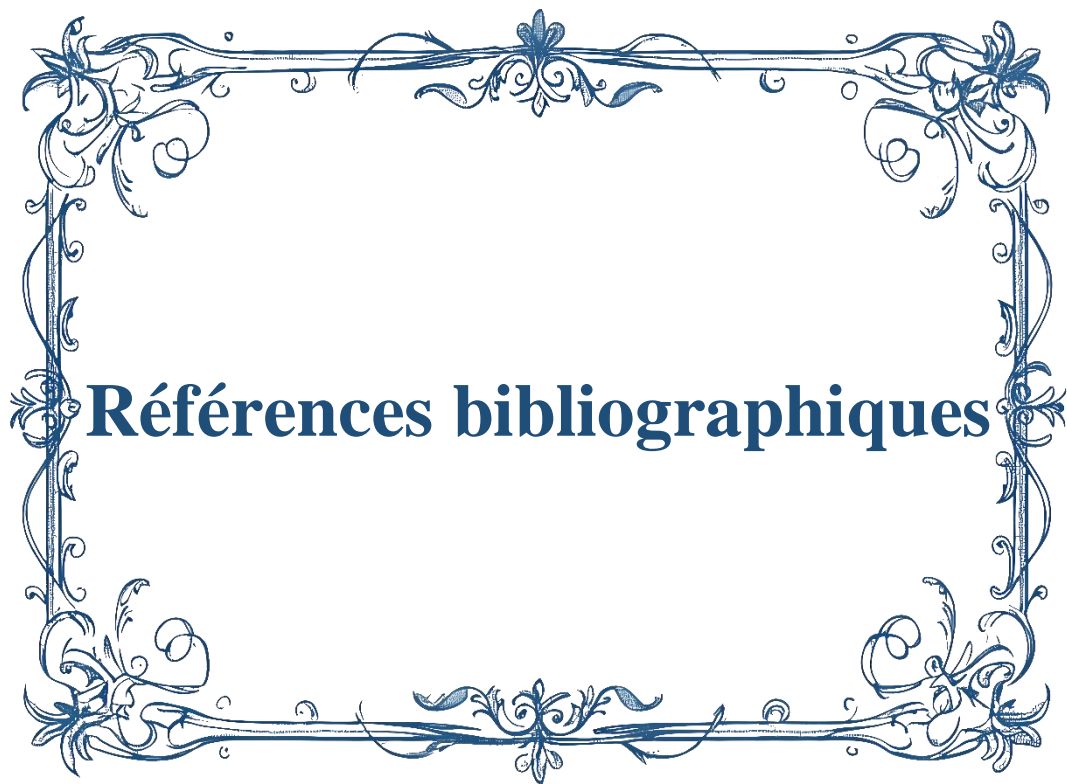
Conclusion

La chloroquine, médicament emblématique longtemps plébiscité pour le traitement du paludisme et de certaines affections auto-immunes, a vu sa toxicité remise au premier plan au cours des dernières années. Si son efficacité thérapeutique est bien établie dans plusieurs indications, son emploi n'est pas exempt de dangers, en particulier sur les plans cardiaque, ophtalmologique, neurologique et reproductif.

Les données présentées dans ce mémoire mettent en évidence que les principaux facteurs de risque associés à sa toxicité incluent le dépassement des doses recommandées, la prolongation injustifiée des traitements, ainsi que l'insuffisance du suivi clinique. Ces constats ont conduit les autorités sanitaires et les sociétés savantes à formuler des recommandations rigoureuses. Celles-ci soulignent notamment l'importance d'un dépistage ophtalmologique précoce, d'une surveillance électrocardiographique régulière, ainsi que d'une vigilance constante face aux symptômes neuropsychiatriques.

La prévention des effets indésirables de la chloroquine requiert ainsi une approche globale, coordonnée et multidisciplinaire. Elle mobilise l'expertise conjointe du médecin prescripteur, de l'ophtalmologiste, du cardiologue et du pharmacien. Cette démarche collaborative s'accompagne d'une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, particulièrement cruciale chez les populations à risque accru telles que les femmes enceintes, les sujets âgés ou les patients atteints de pathologies chroniques.

En somme, bien que la chloroquine conserve une place dans l'arsenal thérapeutique dans des contextes spécifiques, son usage doit impérativement s'inscrire dans une pratique médicale prudente, éclairée par les connaissances scientifiques actuelles, et soutenue par une pharmacovigilance active. Seule une telle rigueur permettra de garantir une utilisation sécurisée et raisonnée de ce médicament ancien, dont le profil bénéfice/risque reste, plus que jamais, au cœur des préoccupations médicales contemporaines.



Références bibliographiques

A

1. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2018).** Résumé des caractéristiques du produit : Nivaquine 100 mg, comprimé. <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0324249.htm>
2. **Alani B. G., Alwash A. H. & Ibrahim I. T. (2020).** Wide applications of chloroquine other than antimalarial. *Pharmacology & Pharmacy* 11(11), 251–281.
3. **Al-Bari M. A. A. (2015).** Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70(6), 1608-1621.
4. **Andersson N. W., Skov L. & Andersen J. T. (2021).** Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology* 60(5), 2317-2326.
5. **Araiza-Casillas R., Cardenas F., Morales Y. & Cardiel M. H. (2004).** Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 13(2), 119-124.
6. **Askarian F., Firoozi Z., Ebadollahi-Natanzi A., Bahrami S. & Rahimi H. R. (2022).** A review on the pharmacokinetic properties and toxicity considerations for chloroquine and hydroxychloroquine to potentially treat coronavirus patients. *Toxicological research* 38(2), 137-148.
7. **Askarian F., Firoozi Z., Ebadollahi-Natanzi A., Bahrami S. & Rahimi H. R. (2021).** A review on the pharmacokinetic properties and toxicity considerations for chloroquine and hydroxychloroquine to potentially treat coronavirus patients. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 87, 103643.
8. **Askarian F., Khoshandam F. & Azizi H. (2021).** Distribution of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Human Organs: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 110(2), 763–774.

B

9. **Babayeva M., et Loewy Z. (2020).** Réutilisation de médicaments contre la COVID-19 : pharmacocinétique et pharmacogénomique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine. *Pharmacogénomique et médecine personnalisée* 531-542.
10. **Bagate F., Radu C., Dessap A. M. & de Prost N. (2017).** Early extracorporeal membrane oxygenation for cardiovascular failure in a patient with massive chloroquine poisoning. *The American journal of emergency medicine* 35(2), 380-e3.
11. **Bakhsh H. T. (2020).** Hydroxychloroquine toxicity management: a literature review in COVID-19 era. *Journal of microscopy and ultrastructure* 8(4), 136-140.

Références bibliographiques

12. **Baud F. J., Houzé P., Villa A., Borron S. W. & Carli P. (2016, May).** Toxicodynamics: A new discipline in clinical toxicology. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 74, No. 3, pp. 173-189). Elsevier Masson.
13. **Bérard A., Sheehy O., Zhao J. P., Vinet E., Quach C. & Bernatsky S. (2021).** Chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes using real-world evidence. *Frontiers in pharmacology* 12, 722511.
14. **Berling I., King J. D., Shepherd G., Hoffman R. S., Alhatali B., Lavergne V. & Ghannoum, M. (2020).** Extracorporeal treatment for chloroquine, hydroxychloroquine, and quinine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Journal of the American Society of Nephrology* 31(10), 2475-2489.
15. **Biguetti C.C., Junior J.F.S., Fiedler M.W. Marrelli M.T. & Brotto M. (2021).** The toxic effects of chloroquine and hydroxychloroquine on skeletal muscle: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 11(1), 6589.
16. **Bilgin Z. D., Evcil I., Yazgi D., Binay G., Okuyucu Genc C., Gulsen B., Huseynova A., Ozdemir A. Z., Ozmen E., Usta Y., Ustun S. & Andac S. C. (2020).** Liquid chromatographic methods for COVID-19 drugs, hydroxychloroquine and chloroquine. *Journal of Chromatographic Science* 59(8), 748–757.
17. **Biot C., Nosten F., Fraisse L., Ter-Minassian D., Khalife J. & Dive D. (2011).** The antimalarial drug arsenal: drug combinations, chemoprophylaxis, chemoresistance and chemotherapeutic strategies explored in the field of natural products. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 11(16), 1995–2014.
18. **Blignaut M., Espach Y., van Vuuren M., Dhanabalan K., & Huisamen B. (2019).** Revisiting the cardiotoxic effect of chloroquine. *Cardiovascular drugs and therapy* 33, 1-11.
19. **Bourguignon L., Jaïs C. & Guyomarch B. (2020).** COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLOS Medicine* 17(9), e1003252.
20. **Browning D. J. & Browning D. J. (2014).** Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy* 35-63.

C

21. **Carrive L. (2020, 23 mars).** Prix, essais cliniques, enthousiasme de Trump, étude chinoise : la chloroquine en onze questions. France Inter. <https://www.radiofrance.fr/franceinter/prix-essais-cliniques-enthousiasme-de-trump-etude-chinoise-la-chloroquine-en-onze-questions-4352457>.
22. **Chandler L. C., Yusuf I. H., McClements M. E., Barnard A. R., MacLaren R. E. & Xue K. (n.d.).** Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine and chloroquine in viral infections and their potential application in retinal gene therapy.

Références bibliographiques

23. **Chansky P. B. & Werth V. P. (2017).** Accidental hydroxychloroquine overdose resulting in neurotoxic vestibulopathy. *BMJ Case Reports*, 2017, bcr-2016-218480.
24. **Chatre C., Roubille F., Vernhet H., Jorgensen C. & Pers Y. M. (2018).** Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug safety* 41, 919-931.
25. **ChemIDplus :** <https://www.nlm.nih.gov/copyright.html>
26. **Clewell R. A. et al. (2009).** In utero exposure to chloroquine alters sexual development in the male fetal rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 236(1), 79–85.
27. **Coban C. (2020).** The host targeting effect of chloroquine in malaria. *Current opinion in immunology* 66, 98-107.
28. **Cortegiani A., Ingolia G., Ippolito M., Giarratano A. & Einav S. (2020).** A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of critical care* 57, 279-283.

D

29. **Della Porta A., Bornstein K., Coye A., Montrief T., Long B. & Parris M. A. (2020).** Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: a review for emergency clinicians. *The American journal of emergency medicine* 38(10), 2209-2217.
30. **Delvecchio R., Higa L. M., Pezzuto P., Valadão A. L. C., Garcez P. P., Monteiro F. L. & Ferreira S. T. (2017).** Chloroquine inhibits Zika virus infection in human retinal pigment epithelial cells. *Antiviral Research* 145, 70–73.
31. **Desclaux A. (2020).** La mondialisation des infox et ses effets sur la santé en Afrique: l'exemple de la chloroquine. *The Conversation* 19, 2020.
32. **Desclaux A. (2021, 2 février).** Covid-19 : en Afrique de l'Ouest, le vaccin n'est pas le nouveau "magic bullet". *Vih.org*.
33. **Devaux C. A., Rolain J. M., Colson P. & Raoult D. (2020).** New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International journal of antimicrobial agents* 55(5), 105938.
34. **Dorooshi G., Zoofaghari S., Samsamshariat S., Rahimi A. & Otroshi A. (2020).** Sudden death following suicide with colchicine and chloroquine. *Advanced biomedical research* 9(1), 40.
35. **Doughty C. T. & Amato A. A. (2019).** Toxic myopathies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 25(6), 1712-1731.
36. **Doyno C., Sobieraj D. M. & Baker W. L. (2021).** Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clinical Toxicology* 59(1), 12-23.
37. **Ducharme J. & Farinotti R. (1996).** Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. *Clinical Pharmacokinetics* 31(4), 257–274.

Références bibliographiques

E

38. **Egbuna C., Chandra S., Awuchi C. G., Saklani S., Ulhaq I., Akram M., Patrick-Iwuanyanwu K. C. & Khan J. (2021).** Myth surrounding the FDA disapproval of hydroxychloroquine sulfate and chloroquine phosphate as drugs for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Environmental Science and Pollution Research* 29(8), 11109–11125.

F

39. **Fairley J. L., Nikpour M., Mack H. G., Brosnan M., Saracino A. M., Pellegrini M. & Wicks I. P. (2023).** How toxic is an old friend? A review of the safety of hydroxychloroquine in clinical practice. *Internal Medicine Journal* 53(3), 311-317.
40. **Ficko C. & Conan P.L.(2023).** Le paludisme en 2022: aspects cliniques et thérapeutiques. *Médecine Tropicale et Santé Internationale* 3(2), mtsi-v3i2.
41. **Frischknecht F. & Matuschewski K. (2017).** Plasmodium sporozoite biology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 7(5), a025478.

H

42. **Huang M., Tang T., Pang P., Li M., Ma R., Lu J. & Shan H. (2020).** Treating COVID-19 with chloroquine. *Journal of molecular cell biology* 12(4), 322-325.
43. **Hughes D. A. (2020).** Acute chloroquine poisoning: A comprehensive experimental toxicology assessment of the role of diazepam. *British journal of pharmacology*, 177(21), 4975-4989.
44. **Huybrechts K. F., Bateman B. T., Zhu Y., Straub L. Mogun H., Kim S. C. & Hernandez-Diaz S. (2021).** Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology* 224(3), 290-e1.

I

45. **Issam N., Lazhari T., Tayeb B., Dafne S., Zihad B., Tarek M. & Abdelkrim T. (2021).** Mécanismes possiblement impliqués dans les effets antiviraux de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine—Quelle réalité pour le traitement de la COVID-19?. *Toxicologie Analytique et Clinique* 33(4), 237.

J

46. **Joshi J., McCauley M. J., Morse M., Muccio M. R., Kanlong J. G., Rocha M. S., Rouzina I., Musier-Forsyth K. & Williams M. C. (2024).** Mechanism of DNA Intercalation by Chloroquine Provides Insights into Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences* 25(3), 1410.

K

47. **Khadidja H. & Sarah M. (2021).** La phytothérapie et les produits naturels au secours de la médecine conventionnelle dans le traitement et la prévention de la COVID-19. *Algerian Journal of Health Sciences* 79.

Références bibliographiques

48. **Kucharski D. J., Jaszczak M. K. & Boratyński P. J. (2022).** A Review of Modifications of Quinoline Antimalarials: Mefloquine and (hydroxy)Chloroquine. *Molecules* (Basel, Switzerland) 27(3), 1003.

M

49. **Marmor M. F., Kellner U., Lai T. Y. Y., Melles R. B. & Mieler W. F. (2016).** Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 123(6), 1386–1394.
50. **Martins Y. A., Gonçalves T. M. & Lopez R. F. V. (2021).** HPLC methods for chloroquine determination in biological samples and pharmaceutical products. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 29(1), 223–239.
51. **Maxwell N. M., Nevin R. L., Stahl S., Block J., Shugarts S., Wu A. H. & Maxwell A. J. (2015).** Prolonged neuropsychiatric effects following management of chloroquine intoxication with psychotropic polypharmacy. *Clinical case reports* 3(6), 379.
52. **Mazari F. (2019).** Place de l’ophtalmologiste dans l’indication thérapeutique des antipaludéens de synthèse en médecine générale. *Revue Algérienne de Médecine Interne* 40-42.
53. **Mazari M. (2019).** Toxicité oculaire des antipaludéens de synthèse : une revue clinique et expérimentale. *Revue Française d’Ophtalmologie* 42(6), 527–534.
54. **McChesney E. W. (1983).** Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *The American Journal of Medicine* 75(1A), 11–18.
55. **McEvoy G. K. (Ed.). (2008).** AHFS Drug Information 2008. American Society of Health-System Pharmacists.
56. **Meo S. A., Klonoff D. C. & Akram J. (2020).** Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 24(8).
57. **Mubagwa K. (2020).** Cardiac effects and toxicity of chloroquine: a short update. *International Journal of Antimicrobial Agents* 56(2), 106057.
58. **Muller R. (2021).** Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatology International* 41(7), 1189-1202.

N

59. **Nicol M. R., Joshi A., Rizk M. L., Sabato P. E., Savic R. M., Wesche D., Zheng J. H. & Cook, J. (2020).** Pharmacokinetics and Pharmacological Properties of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Context of COVID-19 Infection. *Clinical pharmacology and therapeutics* 108(6), 1135–1149.
60. **Noisel N., Bonvallot N. & Coumoul X. (2023).** Chapitre 11. Toxicologie. Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. Rennes, Presses de

Références bibliographiques

l'EHESP, «Références Santé Social». Sous la direction de Isabelle Goupil-Sormany, Maximilien Debia, Philippe Glorennec, Jean-Paul Gonzalez, Nolwenn Noisel 277-304.

O

61. **Organisation mondiale de la santé (OMS)** – *Model List of Essential Medicines* (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>).

P

62. **Paes D. R. & Andrade J. S. (2021)**. Cloroquina: histórico e usos no tratamento da malária e de doenças autoimunes/Chloroquine: history and uses in the treatment of malaria and autoimmune diseases. *Brazilian Journal of Health Review* 4(6), 27323-38.
63. **Pascolo S. (2016)**. Time to use a dose of Chloroquine as an adjuvant to anti-cancer chemotherapies. *European journal of pharmacology* 771, 139-144.
64. **Peng H., Chen Z., Wang Y., Ren S., Xu T., Lai X., Wen J., Zhao M., Zeng C. D. L., Zhang Y., Cao L., Hu J., Wei X. & Hong T. (2020)**. Systematic review and pharmacological considerations for chloroquine and its analogs in the treatment for COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 11, 561887.
65. **Plantone D. & Koudriavtseva T. (2018)**. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clinical drug investigation* 38, 653-671.
66. **Popert R. & Hewitt W. (1966)**. Placental transfer and tissue distribution of chloroquine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 21(2), 231–237.

R

67. **Ramesh M., Anitha S., Poopal R. K. & Shobana C. (2018)**. Evaluation of acute and sublethal effects of chloroquine (C₁₈H₂₆ClN₃) on certain enzymological and histopathological biomarker responses of a freshwater fish *Cyprinus carpio*. *Toxicology Reports* 5, 18–27.
68. **Rendic S., et Guengerich FP. (2020)**. Métabolisme et interactions de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine avec les enzymes du cytochrome P450 humain et les transporteurs de médicaments. *Métabolisme actuel des médicaments* 21 (14), 1127-1135.

S

Références bibliographiques

69. **Saghir S. A. M., AlGabri N. A., Alagawany M. M., Attia Y. A., Alyileili S. R., Elnesr S. S., Shaff M. E., Al-Shargi O. Y. A., Al-Balagi N., Alwajeih A. S., Alsalahi O. S. A., Patra A. K., Khafaga A. F., Negida A., Noreldin A., Al-Amarat W., Almainan A. A., El-Tarabily K. A. & Abd El-Hack M. E. (2021).** Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention and treatment of COVID-19: A fiction, hope or hype? An updated review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 17, 371–387.
70. **Saka C. (2020).** Analytical Methods on Determination in Pharmaceuticals and Biological Materials of Chloroquine as Available for the Treatment of COVID-19. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 52(1), 19–34.
71. **Salem C. B., Hmouda H. & Bouraoui K. (2009).** Drug-induced hypokalaemia. *Current drug safety* 4(1), 55-61.
72. **Salu P., Uvijls A., Van Den Brande P. & Leroy B. P. (2010).** Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in a case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up. *Documenta ophthalmologica* 120, 251-264.
73. **Satarker S., Ahuja T., Banerjee M., E. V. B., Dogra S. Agarwal T. & Nampoothiri M. (2020).** Hydroxychloroquine in COVID-19: potential mechanism of action against SARS-CoV-2. *Current pharmacology reports* 6, 203-211.
74. **Schrezenmeier E. & Dörner T. (2020).** Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature reviews. Rheumatology* 16(3), 155–166.
75. **Smit C., Peeters M. Y., van den Anker J. N. & Knibbe C. A. (2020).** Chloroquine for SARS-CoV-2: implications of its unique pharmacokinetic and safety properties. *Clinical Pharmacokinetics* 59(6), 659-669.
76. **Srinivasa A., Tosounidou S., & Gordon C. (2017).** Increased incidence of gastrointestinal side effects in patients taking hydroxychloroquine: a brand-related issue?. *The Journal of rheumatology* 44(3), 398-398.
77. **Stokkermans T.J., Falkowitz D. M. & Trichonas G. (2024).** Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
78. **Styka A. N., Savitz D. A. & National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2020).** Chloroquine. In *Assessment of Long-Term Health Effects of Antimalarial Drugs When Used for Prophylaxis*. National Academies Press (US).

T

79. **Tolkushin A. G., Luchinin E. A., Kholovnya-Voloskova M. E. & Zavyalov A. A. (2020).** Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny, 28(Special Issue) 1118–1122.

Références bibliographiques

80. **Tönnesmann E., Kandolf R. & Lewalter T. (2013).** Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 35(3), 434-442.
81. **Tripathy S., Dassarma B., Roy S., Chabalala H. & Matsabisa M. G. (2020).** A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *International journal of antimicrobial agents* 56(2), 106028.

W

82. **Wallace D. J. (1996).** The history of antimalarials. *Lupus* 5(1_suppl), 2-3.
83. **Wang P. H. & Cheng Y. (2020).** Increasing host cellular receptor—angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 2020-02.
84. **Watson J. A., Tarning J., Høglund R. M., Baud F. J., Megarbane B., Clemessy J. L. & White N. J. (2020).** Concentration-dependent mortality of chloroquine in overdose. *Elife* 9, e58631.
85. **Wei Z. X., Tang T. T. & Jiang S. P. (2020).** The antiviral mechanisms, effects, safety and adverse effects of chloroquine. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 24(12).
86. **WHO Solidarity Trial Consortium. (2021).** Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. *New England journal of medicine* 384(6), 497-511.

X

87. **Xu R., Zhang C., He B., Tan Y. & Wang S. (2018).** Chloroquine and hydroxychloroquine in autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 55(3), 299–317.

Y

88. **Yam J. C. S., Kwok A. K. H. & Chan C. (2021).** Ocular Toxicity of Hydroxychloroquine and Chloroquine: A Review on the Screening Methods. *Hong Kong Journal of Ophthalmology* 25(1), 45–52.
89. **Yang J., Guo Z., Liu X., Liu Q., Wu M., Yao X. & Xue L. (2020).** Cytotoxicity evaluation of chloroquine and hydroxychloroquine in multiple cell lines and tissues by dynamic imaging system and physiologically based pharmacokinetic model. *Frontiers in Pharmacology* 11, 574720.
90. **Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. & Liu D. (2020).** 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). *Clinical infectious diseases* 71(15), 732-739.

Références bibliographiques

91. **Yogasundaram H., Hung W., Paterson I. D., Sergi C. & Oudit G. Y. (2018).** Chloroquine-induced cardiomyopathy: a reversible cause of heart failure. *ESC heart failure* 5(3), 372-375.

Z

92. **Zhou W., Wang H., Yang Y., Chen Z. S., Zou C. & Zhang J. (2020).** Chloroquine against malaria, cancers and viral diseases. *Drug Discovery Today* 25(11), 2012-2022.
93. **Zouzou H., Mahjoub H. & Alloune I. (2021).** Case report: Cardiac conduction disorders after Hydroxychloroquine administration in patient with corona virus disease 19. *Algerian Journal of Health Sciences* 3(4), 77-81.
94. (Ansm : <https://ansm.sante.fr>).
95. (ChemIDplus : <https://www.nlm.nih.gov/copyright.html>)
96. (MedlinePlus: <https://medlineplus.gov>).
97. (PubChem : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Résumé

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des dérivés de la 4-aminoquinoléine qui ont été largement utilisés pour traiter le paludisme, l'amibiase et certaines maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde. Malgré leur efficacité, leur marge thérapeutique est étroite, ce qui rend les surdosages très toxiques et potentiellement mortels. La célèbre phrase de Paracelse s'applique à eux : "Tout est poison et rien n'est non toxique ; c'est seulement la dose qui rend quelque chose non toxique. La toxicité aiguë de la chloroquine se manifeste principalement par des effets cardiaques graves tels que des arythmies ventriculaires, une hypotension sévère, un allongement du complexe QRS et QT, une neurotoxicité telle que des convulsions et un coma, une toxicité respiratoire, des troubles gastro-intestinaux et une toxicité oculaire et auditive. La toxicité chronique survient souvent après une utilisation prolongée et comprend la rétinopathie (qui peut être irréversible), la cardiomyopathie, la myopathie, la neuropathie et les troubles nerveux centraux et psychiatriques. Les habitants des régions tropicales et subtropicales, où le médicament est largement utilisé, sont particulièrement touchés par cette toxicité. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour l'empoisonnement à la chloroquine et le traitement repose sur une intervention précoce et un soutien intensif des fonctions vitales, il est recommandé de prendre en charge les cas graves dans les unités de soins intensifs, en collaboration avec les centres antipoison.

Mots clé : chloroquine, toxicité (aiguë, chronique...etc), antidote.

Abstract

Chloroquine and hydroxychloroquine are 4-aminoquinoline derivatives that have been widely used to treat malaria, amoebiasis and certain autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Despite their efficacy, their therapeutic margin is narrow, making overdoses highly toxic and potentially fatal. Paracelsus' famous phrase applies to them: "Everything is poisonous and nothing is non-toxic; it is only the dose that makes something non-toxic. The acute toxicity of chloroquine manifests itself mainly through serious cardiac effects such as ventricular arrhythmias, severe hypotension, prolongation of the QRS and QT complex, neurotoxicity such as convulsions and coma, respiratory toxicity, gastrointestinal disorders and ocular and auditory toxicity. Chronic toxicity often occurs after prolonged use and includes retinopathy (which may be irreversible), cardiomyopathy, myopathy, neuropathy and central nervous and psychiatric disorders. Inhabitants of tropical and subtropical regions, where the drug is widely used, are particularly affected by this toxicity. There is no specific antidote for chloroquine poisoning, and treatment is based on early intervention and intensive support of vital functions. It is recommended that serious cases be managed in intensive care units, in collaboration with poison control centres.

Keywords: chloroquine, toxicity (acute, chronic, etc.), antidote.

الملخص

إن الكلوروكين وهيدروكسي كلوروكين هما من مشتقات 4 أمينوكينولين التي تستخدم على نطاق واسع لعلاج الملاريا وداء الأميبات وبعض أمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الروماتويدي. وعلى الرغم من فعاليتها، إلا أن هامشها العلاجي ضيق، مما يجعل الجرعات الزائدة منها شديدة السمية وقد تكون قاتلة. تنطبق عليها عبارة باراسيلسوس الشهيرة: "كل شيء سام ولا يوجد شيء غير سام، والجرعة فقط هي التي تجعل الشيء غير سام. تتجلى السمية الحادة للكلوروكين بشكل رئيسي من خلال التأثيرات ومركب QRS القلبية الخطيرة مثل عدم انتظام ضربات القلب البطيني، وانخفاض ضغط الدم الحاد، وإطالة فترة ، والسمية العصبية مثل التشنجات والغيوبية، والسمية التنفسية، والاضطرابات المعدية المعوية، والسمية QT البصرية والسمعية. وغالبا ما تحدث السمية المزمنة بعد الاستعمال لفترات طويلة وتشمل اعتلال الشبكية (الذي قد يكون غير قابل للعلاج)، واعتلال عضلة القلب، والاعتلال العضلي، والاعتلال العصبي والاضطرابات العصبية والنفسية المركزية. ويتأثر سكان المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية، حيث يستخدم الدواء على نطاق واسع، بشكل خاص بهذه السمية. ولا يوجد ترياق محدد للتسمم بالكلوروكين، ويعتمد العلاج على التدخل المبكر والدعم المكثف للوظائف الحيوية. ويوصى بأن تتم معالجة الحالات الخطيرة في وحدات العناية المركزة بالتعاون مع مراكز مكافحة السموم.

الكلمات المفتاحية: الكلوروكين، السمية (الحادة، المزمنة، إلخ)، الترياق.