



# Chloroquine

La **chloroquine** (ou **chloroquinine**) est un antipaludique de la famille des 4-aminoquinoléines qui a été largement commercialisée sous forme de sels (sulfate ou phosphate). Avec la quinine, dont elle est un substitut synthétique, et l'hydroxychloroquine, une molécule qui lui est proche, elle est le traitement qui a été le plus employé contre le paludisme, en préventif comme en curatif. Elle est aussi très utilisée contre des maladies auto-immunes telles que le lupus et des maladies rhumatoïdes telles que la polyarthrite rhumatoïde. Elle montre *in vitro* des effets antiviraux, mais qu'on n'arrive pas ou mal à reproduire *in vivo*.

Ses effets secondaires sont le plus souvent légers et transitoires mais ils peuvent être graves ; et la dose thérapeutique est proche du seuil de toxicité. Le surdosage induit notamment des troubles cardiovasculaires graves et potentiellement mortels<sup>6</sup>, ce qui explique que l'auto-traitement qui existait autrefois n'est plus recommandé. Dans le monde, elle est de moins en moins utilisée au profit de l'hydroxychloroquine qui est deux à trois fois moins toxique et mieux tolérée à dose élevée<sup>7,8</sup>.

En 2020, la chloroquine fait partie des médicaments testés contre le coronavirus SARS-CoV-2 lors de la pandémie de Covid-19 avec des risques et résultats longtemps discutés.

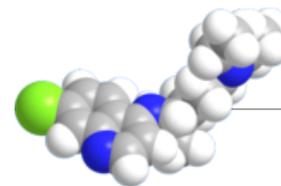
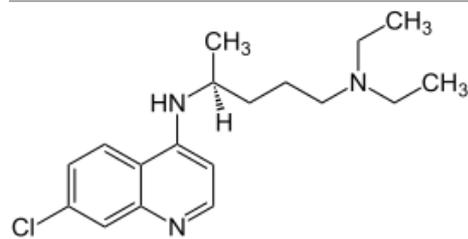
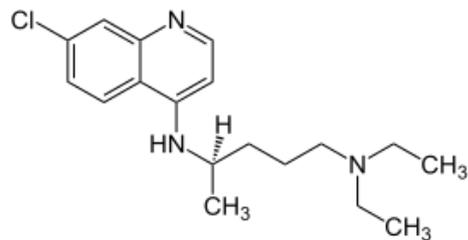
## Histoire

Au xvii<sup>e</sup> siècle au Pérou (Amérique du Sud), les colons européens observent que les indigènes extraient un médicament de l'écorce d'un arbre dénommé *Cinchona* (*Cinchona officinalis*)<sup>9</sup>. Ils l'utilisent contre les frissons et la fièvre. En 1633, cette phytothérapie est introduite en Europe. Elle y a le même usage, et commence à être utilisée dans les cas de fièvre paludique<sup>10</sup>.

La quinine, antipaludique, en est isolée en 1820<sup>11</sup>.

L'allemand Bayer (IG Farben) crée une série de substituts à la quinine contre le paludisme, testés sur plusieurs décennies<sup>12</sup>. En 1926, la plasmaquine (pamaquine, 8-aminoquinoléine) est la première sélectionnée (utilisée jusque dans les

## Chloroquine



Énantiomère R de la chloroquine (en haut) et S-chloroquine (au milieu)

### Identification

<b>Nom UICPA</b>	( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(7-chloroquinolin-4-yl)- <i>N,N</i> -diéthyl-pentane-1,4-diamine
<b>N° CAS</b>	54-05-7
<b>N° ECHA</b>	100.000.175 ( <a href="https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.175">https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.175</a> )
<b>N° CE</b>	200-191-2
<b>Code ATC</b>	P01BA01
<b>DrugBank</b>	DB00608 ( <a href="http://www.drugbank.ca/drugs/DB00608">http://www.drugbank.ca/drugs/DB00608</a> )
<b>PubChem</b>	2719 ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2719">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2719</a> )
<b>ChEBI</b>	3638 ( <a href="http://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=3638">http://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=3638</a> )
<b>SMILES</b>	CCN(CC)CCCC(C)NC1=C2C=CC(=CC2=NC=C1)Cl PubChem, vue 3D
<b>InChI</b>	<b>InChI</b> <span> </span> : vue 3D InChI=1/C18H26ClN3/c1-4-22(5-2)12-6-7-14(3)21-17-10-11-20-18-13-15(19)8-9-16(17)18/h8-11,13-14H,4-7,12H2,1-3H3,(H,20,21)/f/h21H <b>InChIKey</b> <span> </span> : WHTVZRBIWZFKQO-UHFFFAOYSA-N
<b>Apparence</b>	poudre blanche cristalline hygroscopique <span></span> <sup>[réf.<span> </span>nécessaire]</sup>

### Propriétés chimiques

années 1980, en association avec la rhydroquine (1930) de Fourneau)<sup>13</sup>. En 1932, l'Atabrine (9-aminoacridine) qui semble aussi efficace que la quinine mais jaunît la peau des patients.

En 1934, Hans Andersag d'IG Farben trouve un effet antimalarique à la **résochine** (diphosphate de chloroquine), mais la molécule est jugée trop toxique par Bayer, qui en transmet<sup>14</sup> toutefois les droits à sa filiale américaine Winthrop-Stearns à la fin des années 1930. En 1936, Andersag crée un dérivé de la résochine, moins toxique, la **sontochine** (3-méthylchloroquine, appartenant à une nouvelle classe d'antipaludiques, les 4-aminoquinoléines). Les Alliés évaluent les propriétés de milliers de substances, dont la résochine (sous le numéro de code SN-183) qu'ils jugent également trop toxique<sup>15</sup>. En novembre 1939, les Allemands déposent des brevets sur plusieurs aminoquinoléines dont la résochine et la sontochine<sup>[réf. nécessaire]</sup>. En mars 1941, Bayer accorde à Winthrop les droits sur la résochine — brevet immatriculé aux États-Unis sous le n<sup>o</sup> 2 233 970 — et la sontochine ; Winthrop n'avait apparemment pas produit le résochine avant d'en être requis en novembre 1943.

En 1940, Justus B. Rice de Winthrop avait fait parvenir des échantillons de résochine à Lowell Coggeshall de l'Institut Rockefeller, où John Maier ne la testa pas avant janvier 1941. Winthrop transmet ces résultats au comité officiel en décembre 1942. La découverte d'échantillons et de données venant de Tunisie va « ressusciter » la substance. Au printemps 1944, la sontochine fait l'objet de tests cliniques tandis que l'administration américaine demande à Winthrop de fournir toutes les données qu'elle pourrait posséder sur les substances apparentées à la sontochine, qui reçoit alors le numéro de code SN-6911<sup>16</sup>.

En 1942 à Tunis — alors sous domination allemande —, le D<sup>r</sup> Philippe Jean Decourt<sup>17</sup>, des laboratoires Rhône Poulenc-Specia ayant passé un accord sur le sontochine avec IG Farben en juillet 1941, conduit des essais cliniques sur le sontochine de Bayer. Après l'entrée à Tunis de la 1<sup>re</sup> Armée britannique le 7 mai 1943, le D<sup>r</sup> Schneider, auquel Decourt avait transmis le résultat de l'étude, propose aux Alliés de la leur communiquer. Le 23 mai 1943, Schneider est transporté à Alger emportant cinq mille comprimés de sontochine<sup>18</sup>.

La sontochine reçoit un nouveau nom de code : SN-6911 (précédemment : SN-183). Réévalué sous le numéro de code SN-7618 en juillet 1944, elle reçoit le nom de chloroquine en février 1946. Les Australiens conduisirent des études à Cairns sous la direction de N. Hamilton Fairley.

Cette molécule ne fut pas disponible pour les armées avant la fin de la guerre. Elle entre dans la pratique clinique en 1947 comme antipaludéen<sup>19, 20</sup>.

<b>Formule</b>	<span>C</span> <sub>18</sub> <span>H</span> <sub>26<span>Cl</span><span>N</span><sub>3</sub> <span>[</span>Isomères<span>]</span></sub>
<b>Masse molaire</b> <sup>1</sup>	319,872 ± 0,019 g/mol C 67,59 <span> </span> %, H 8,19 <span> </span> %, Cl 11,08 <span> </span> %, N 13,14 <span> </span> %
<b>pK<sub>a</sub></b>	10,1 <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Propriétés physiques</b>	
<b>T° fusion</b>	90 °C <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Solubilité</b>	10,6 mg L <sup>-1</sup> (eau, 25 °C) <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span> Presque insoluble dans l' <u>éthanol</u> et le <u>méthanol</u> <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Masse volumique</b>	1,111 g cm <sup>-3</sup> <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Pression de vapeur saturante</b>	1,15 × 10 <sup>-8</sup> mmHg <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Précautions</b>	
<b>Classification du CIRC</b>	
Groupe 3 : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme <sup>2</sup>	
<b>Écotoxicologie</b>	
<b>DL<sub>50</sub></b>	311 mg kg <sup>-1</sup> (souris, oral) <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span> 21,6 mg kg <sup>-1</sup> (souris, i.v.) <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span> 150 mg kg <sup>-1</sup> (souris, s.c.) <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span> 66 mg kg <sup>-1</sup> (souris, i.p.) <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Données pharmacocinétiques</b>	
<b>Métabolisme</b>	<u>hépatique</u> <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Demi-vie d'élim.</b>	30 à 60 jours <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Excrétion</b>	<u>urinaire</u> <span>[</span> réf. nécessaire <span>]</span>
<b>Considérations thérapeutiques</b>	
<b>Classe thérapeutique</b>	<u>Antipaludéen</u>
<b>Voie d'administration</b>	orale
<b>Précautions</b>	Toxicité cardiaque Toxicité oculaire <sup>3</sup> neuromyotoxicité <sup>4</sup> Ototoxicité <sup>5</sup>

Unités du SI et CNTP, sauf indication contraire.

En France, elle est mise sur le marché en 1949 sous le nom commercial de *Nivaquine* ; aux États-Unis, elle reçoit la même année son autorisation de mise sur le marché (le 31 octobre 1949), commercialisée par Winthrop sous le nom d'« Aralen ».

Dans les années 1950 au Brésil, Mario Pinotti<sup>21</sup> promeut l'usage prophylactique de la chloroquine en l'adjoignant au sel de table. Cette « méthode Pinotti », utilisant de la chloroquine ou de la pyriméthamine, qui sera utilisée en Amérique du Sud ainsi qu'en Afrique ou en Asie, sera une des causes de l'apparition de résistance des plasmodiums à la chloroquine<sup>15</sup>.

## Usages

- Après 1945, la chloroquine et le DDT devinrent les deux principaux moyens de tentative d'éradication du paludisme puis de lutte contre le paludisme<sup>22</sup>. Contre les infections par les espèces plasmodiales dites « mineures » (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*) et dans les rares cas d'accès simple à *Plasmodium falciparum* chloroquino-sensible, elle est utilisée en première intention à la dose de 10 mg kg<sup>−1</sup> les deux premiers jours, puis 5 mg kg<sup>−1</sup> j<sup>−1</sup> le troisième et dernier jour. Depuis les années 1970, la Nivaquine est encouragée en utilisation quotidienne préventive chez les coopérants et militaires français partant dans des régions où existe le paludisme<sup>23, 24, 25, 26</sup>. Ce traitement est aussi préconisé aux voyageurs<sup>27</sup>. Selon les prescriptions, le traitement se termine 4 semaines après le retour<sup>28</sup>. Par la suite, il tend à être remplacé par des anti-paludéens plus puissants.
- La chloroquine ou certains de ses sels ont été utilisés (avec une efficacité limitée) contre les crampes nocturnes, par exemple sous forme de sulfate de quinine ou de phosphonate de chloroquine<sup>29</sup>. La FDA aux États-Unis a émis des restrictions pour cet usage en 2007<sup>30</sup>. Et en France, l'HAS a émis, en 2011, un avis défavorable pour cet usage<sup>31</sup>.
- Les biochimistes utilisent la chloroquine pour — *in vitro* — inhiber la dégradation lysosomale de produits protéiques<sup>32</sup>.

## Toxicité, effets adverses et secondaires

Longtemps ce médicament n'a pas été mis sur le marché car jugé trop toxique par l'industrie pharmaceutique. Sa toxicité aiguë et chronique est citée par des études médicales dès les années 1940<sup>33</sup>. Ses effets nocifs, multi-organe si ce n'est systémiques, ainsi que ceux de ses dérivés et spécialités commerciales ont été peu à peu précisés, dès les années 1950. Ils concernent notamment les usages autres qu'antipaludéens, souvent chroniques, et où les doses sont plus élevées (ex. : comme anti-inflammatoire, antiviral ou pour traiter le lupus érythémateux)<sup>34</sup>. Ces traitements induisent un cumul de doses dépassant celui des thérapies antipaludiques<sup>35</sup>.

Le seuil de toxicité de la chloroquine est de 20 mg/kg et la dose mortelle de 30 mg/kg (pour une dose efficace à 10 mg/kg). L'élimination par l'organisme est lente (10 % en 48H, 30 % en 7 jours, 50 % en 20 à 60 jours)<sup>36</sup>.

Les effets toxiques incluent des réactions neuromusculaires, auditives, gastro-intestinales, cérébrales, cutanées, oculaires, sanguines et cardiovasculaires. Leurs mécanismes sont encore mal compris ; ils pourraient notamment être induits par des métabolites oxydants, induisant des espèces réactives de l'oxygène<sup>37</sup>. Dans le modèle animal, l'hydroxychloroquine (HCQ) est deux à trois fois moins toxique que sa molécule-mère (la chloroquine) tout en ayant des propriétés pharmacologiques proches<sup>38,39,40</sup>. C'est aussi un des métabolites de la chloroquine<sup>41</sup>.

## Effets toxicologiques

Effets toxicologiques	Descriptions des effets de la chloroquine (ou de ses dérivés)
Mort par empoisonnement	<p>Tous les antipaludiques sont toxiques, mais la quinine et la chloroquine sont la première cause (et la plus grave) d'empoisonnement parmi eux ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>une seule surdose importante peut être mortelle<sup>42</sup> ; Elle est souvent utilisée pour des <u>suicides</u>, en particulier en Afrique et en France<sup>31</sup> ;</li> <li>en 1982, en réanimation, 75<span> </span>% des empoisonnés par ce quasi-alcaloïde en mourraient ; et, malgré les progrès faits en réanimation, plus de 10<span> </span>% des empoisonnés en mouraient encore en 2005<sup>5,31</sup> ;</li> <li>dans une étude écossaise, 64<span> </span>% des surdoses provenaient de confusion de prescriptions au sein de la famille, et dans 36<span> </span>% des cas le patient avait dépassé la dose prescrite<sup>31</sup>.</li> <li><i>Remarques</i> : la chloroquine est proportionnellement bien plus toxique pour l'humain (2 à 4 g sont généralement mortels pour un adulte, 10 g étant considéré comme toujours mortels) que pour le <u>rat de laboratoire</u><sup>5</sup>. Elle a aussi été utilisée comme <u>abortif illégal</u>, et pour couper l'héroïne utilisée comme <u>drogue</u><sup>31</sup>.</li> </ul>
Cardiotoxicité	<p>Les effets <u>cardiovasculaires</u> sont relativement « fréquents et potentiellement graves » ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ils sont triples : la chloroquine est stabilisatrice de membrane, <u>inotrope négative directe</u> et <u>vasodilatatrice artérielle directe</u>, ce qui se traduit par des troubles du <u>rythme cardiaque</u>, des troubles de la <u>conduction cardiaque</u>, des <u>myocardiopathies</u>, voire un <u>choc vasoplégique</u><sup>43,44</sup>, une <u>hypotension</u>, avec perturbations électrocardiographiques<sup>49,46</sup> ;</li> <li>Les troubles de la conduction sont le <u>bloc de branche</u> et/ou le <u>bloc auriculo-ventriculaire</u> induisant des syncopes et pouvant parfois nécessiter la pose d'une <u>pacemaker</u><sup>47</sup> ou une <u>cardiomyopathie</u> (souvent avec hypertrophie, physiologie restrictive et <u>insuffisance cardiaque congestive</u> parfois irréversibles ; deux cas signalés ont nécessité une <u>transplantation cardiaque</u>.</li> <li>En microscopie électronique, les <u>biopsies cardiaques</u> montrent des <u>corps d'inclusion cytoplasmiques pathognomoniques</u>.</li> </ul>
Neurotoxicité	<p>La chloroquine peut affecter le système <u>cérébrospinal</u><sup>48</sup> ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>des <u>maux de tête</u> sont courants, mais légers et transitoires<sup>5</sup>.</li> <li>des <u>épisodes psychotiques aigus</u><sup>49,5</sup>, parfois spectaculaires, par exemple en 2001 chez un patient ayant suivi un traitement anti paludéen prophylactique<sup>50</sup> ;</li> <li>des <u>convulsions</u> de type <u>Crise d'épilepsie</u> ou <u>syndrome</u> de mouvements involontaires surviennent, <i>a priori</i> uniquement en cas de surdosage<sup>5</sup> ;</li> <li>la <u>neuromyopathie</u> est un effet rare mais grave. Elle résulte d'années d'accumulation de la molécule mais elle peut apparaître aux doses strictement prophylactiques (ex. : 100 mg/24 heures) et disparaître après l'arrêt du traitement<sup>51,52,5</sup>.</li> </ul>
Néphrotoxicité	<p>La chloroquine affecte la morphologie et la fonction des cellules du rein, directement et indirectement via des lésions cardiaques histopathologiques et ultrastructurales, en ralentissant le débit de filtration glomérulaire<sup>53</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chez le rat, en administration chronique, elle peut induire (même à court terme) des <u>nécroses cellulaires</u> (plus que l'hydroxychloroquine : 70<span> </span>% des rats traités à la chloroquine développent une <u>fibrose tissulaire interstitielle</u>, contre seulement 20<span> </span>% du groupe traité à l'hydroxychloroquine)<sup>40</sup> ;</li> <li>l'inhibition du métabolisme microsomal dans les cellules rénales fait que la chloroquine s'accumule dans ces tissus et que son absorption dans les lysosomes du cytoplasme est <u>potentialisée</u><sup>40</sup> ;</li> <li>la chloroquine s'accumule aussi dans les <u>glandes surrénales</u>, dégradant la fonction rénale en perturbant les schémas sécrétoires de l'<u>aldostérone</u>.</li> <li>Le <u>dépôt</u> de chloroquine dans les <u>cellules épithéliales</u> du rein pourrait aussi interférer avec les échanges ioniques<sup>54</sup>.</li> </ul>
Hépatotoxicité	<p>Le <u>foie</u> accumule la chloroquine ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dans les <u>cellules de Kupffer</u> cette molécule endommage les <u>lysosomes</u>. Ces derniers deviennent anormalement nombreux et gros ; et sont surchargés par du matériel non-digestible<sup>55</sup>.</li> <li>Selon Zhao <i>et al.</i> en 2005, la membranes des lysosomes semblent aussi se fragiliser<sup>56</sup>.</li> </ul>
Toxicité oculaire rétinopathie...	<p>La chloroquine, tout comme l'hydroxychloroquine, se lie dans l'<u>œil</u> à la <u>mélanine</u> dans l'<u>épithélium pigmentaire rétinien</u> (EPR) qu'elles pénètrent facilement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les <u>cônes maculaires</u> sont endommagés à l'<u>extérieur de la fovéa</u> ;</li> <li>Des dépôts cornéens (aussi dits <i>kératopathies vortex</i> ou <i>verticillates cornéennes</i>) peuvent apparaître. ils sont peu à peu réversibles après l'arrêt de la prise du médicament [réf. souhaitée]<sup>a,57</sup>. Ces dépôts sont sources de <u>halos</u> et de <u>reflets</u> qui parasitent la <u>vision</u>. En outre, une partie du <u>cristallin</u> s'opacifie, et le <u>corps ciliaire</u></li> </ul>

	<p>fonctionne mal ; des anomalies de pigmentation maculaire apparaissent ; des spicules osseux périphériques peuvent se former, avec une mauvaise vascularisation. En phase finale, le disque optique devient anormalement pâle. D'abord la <u>vision nocturne</u> est dégradée, le <u>champ visuel</u> se dégrade puis le sujet peut perdre la vue. La cause est que l'activité des lysosomes EPR est dégradée par la chloroquine qui inhibe la phagocytose des segments externes des <u>photorécepteurs</u> éliminés. Il en résulte une perte irréversible de photorécepteurs et une atrophie des EPR<sup>58, 59, 60, 41</sup> ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>certains cellules de l'œil concentrent cette molécule ; y compris dans l'œil fœtal, <i>in utero</i> (pour l'embryon dont la mère est traitée par de la chloroquine)<sup>61, 62</sup> ;</li> <li>les symptômes sont d'abord réversibles, mais ils conduisent à la cécité en cas d'utilisation chronique (durant au moins 4 ans) ou après des doses élevées si le traitement n'est pas stoppé ou adapté<sup>63</sup>. Le dépistage de cette atteinte doit être fait de manière annuelle après cinq ans d'utilisation, au moins par l'étude du <u>champ visuel</u><sup>64</sup>. Tout traitement prolongé devrait impliquer un dépistage au départ, puis tous les cinq ans<sup>65</sup>. le dépistage doit concerner les changements de vision (vision floue, difficulté à concentrer le regard ou vision partielle d'un objet).</li> </ul>
Toxicité sanguine	<p>Elle explique en partie la toxicité générale du médicament ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>elle augmente cycliquement, après la prise du médicament, quand sa concentration est momentanément la plus élevée dans le sang, avant sa distribution dans l'organisme<sup>66</sup></li> <li>elle se traduit notamment par une <u>pancytopenie</u>, une <u>anémie aplasique</u>, une <u>agranulocytose</u> (réversible), une baisse du taux de plaquettes sanguines et une <u>neutropénie</u><sup>67</sup>. L'accumulation physiologique de sérotonine par les plaquettes est par ailleurs altérée par la chloroquine [Lagarde et al. <i>Experientia</i> 1975, 31, 233-234.]</li> </ul>
Toxicité cellulaire	<p>La chloroquine se répartit dans tout le corps mais cible certaines cellules (de l'œil) ou est concentrée par le foie ou le rein chargés de détoxifier l'organisme.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bercovici en 1982 a montré que dans la cellule, la chloroquine accroît l'accumulation de <u>facteur de croissance épidermique</u> (FCE), tout en inhibant leur activité mitogène, pouvant ainsi induire une <u>fibrose interstitielle</u><sup>68</sup></li> <li>puis Izunya <i>et al.</i> en 2011 ont montré qu'elle peut induire une <u>vacuolisation du cytoplasme</u>, une hypertrophie du <u>noyau cellulaire</u> et parfois la <u>mort cellulaire</u><sup>69</sup>.</li> </ul>
Allergies (et autres effets cutanés)	<p>La quinine (même à faible dose, telle utilisée pour son goût amer dans les eaux dites <i>toniques</i>) générait parfois des allergies<sup>31</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Démangeaisons, <u>photosensibilisation</u> avec changements de couleur de la peau (pigmentation ardoisée) et <u>éruptions cutanées</u><sup>70</sup> ;</li> <li><u>perte de cheveux</u><sup>71</sup> (très courantes chez les noirs africains (70 %) moins fréquentes avec les autres type de peau<sup>72</sup> ;</li> <li>Le risque d'allergie et leur intensité augmentent avec la charge parasitaire et/ou avec l'âge, aboutissant parfois à une non-observance du traitement ; et il croît en période de fièvre paludéenne ;</li> <li>une base génétique est liée au fait que la chloroquine se lie aux <u>récepteurs opiacés</u> de manière centrale ou périphérique<sup>71</sup>.</li> <li>Des <u>achromotrichies</u> ont été signalées à la suite d'un traitement à la chloroquine<sup>73</sup>.</li> </ul>
Troubles digestifs	<p>Tout le système digestif peut être affecté avec : <u>Nausées</u>, <u>vomissements</u>, <u>diarrhées</u>, <u>crampes abdominales</u><sup>5</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>un goût métallique désagréable peut persister dans la bouche<sup>71</sup> ;</li> <li>des troubles alimentaires peuvent en découler (jusqu'à l'<u>anorexie</u> parfois)</li> </ul>
Durant la Grossesse	<p>Selon l'OMS, en Afrique au début des années 2000 plus de 30 millions de femmes sont enceinte par an en zone d'endémie du paludisme en Afrique<sup>74</sup>, et jusqu'à 10 000 mourront des effets d'un paludisme survenu lors de la grossesse, ainsi que 200 000 nouveau-nés<sup>75</sup> (la grossesse exacerbe les effets du paludisme et en termes de bénéfices/risques, la chloroquine et le proguanil étaient dans les années 1990 considérées comme « sans risque »)<sup>76</sup> mais d'autres médicaments semblent plus sûrs et efficaces : ainsi une étude de deux ans (2006-2008) a conclu que chez la femme enceinte, la chloroquine (CQ) est moins efficace et plus à risque pour la mère et le bébé que l'association sulfadoxine-pyriméthamine. Sur 519 femmes enceintes vivant en zone où le paludisme est endémique, répartie en deux groupes sociodémographiquement comparables (285 recevant de la Chloroquine et 256 de la sulfadoxine-pyriméthamine), le groupe traité par chloroquine a montré une fréquence plus élevée de <u>parasitémies périphériques</u>, de <u>crises paludiques graves</u>, d'<u>anémie</u>, d'<u>infestation placentaire</u>, de <u>nouveau-nés à faible poids à la naissance</u> et de <u>morts in utero</u><sup>77, 78</sup>.</p> <p>Selon le <u>Centre de référence sur les agents tératogènes</u> les données concernant la chloroquine et l'hydroxichloroquine sont rassurantes<sup>79</sup>.</p> <p>L'O.M.S dans sa fiche modèle d'information sur le traitement du paludisme par la chloroquine remarque que rien ne donne à penser que la chloroquine soit nocive pendant la grossesse, aux doses prophylactiques. Etant donné la sensibilité de la femme enceinte au paludisme à falciparum, ce médicament doit être utilisé à titre curatif ou préventif aux doses recommandées chaque fois que le paludisme est essentiellement du type chloroquino-sensible<sup>80</sup>.</p>
Reprotoxicité	<p>En 2006, bien que ce médicament soit utilisé depuis des décennies par des millions de gens, aucune données n'étaient publiées sur les effets de l'hydroxichloroquine sur la <u>fertilité masculine</u><sup>81</sup> ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>On sait pourtant depuis les années 1980 que chez le rat, la chloroquine passe dans le <u>sperme</u> (par diffusion passive à partir du <u>plasma</u>)<sup>82, 83, 84</sup>.</li> <li>En 2008, Ekaluo <i>et al.</i> ont montré qu'une exposition chronique du rat aux doses thérapeutiques recommandées se traduit par une réduction significative du poids des <u>testicules</u> et des <u>épididymes</u>, et par une</li> </ul>

	<p>délétion de la spermatogenèse<sup>83</sup>. La toxicité pour l'épididyme pourrait résulter d'un effet délétère du médicament sur le testicule<sup>82</sup>. Au microscope les spermatozoïdes de rat, raréfiés, mais semblant encore normaux ont fait conclure que le médicament n'aurait pas d'effets graves pour la fertilité masculine, aux doses antipaludiques<sup>82</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chez le rat Wistar, la chloroquine avait cependant en 1987 réduit la taille de la portée, et augmenté le nombre de mort-nés et des anomalies congénitales, et ce, aux doses équivalentes à celles de la chloroquine utilisée comme anti-inflammatoire (mais pas aux doses thérapeutiques recommandées contre le paludisme)<sup>82</sup>.</li> <li>Remarques : l'artémisine a aussi de tels effets, réversibles ; une étude a montré (en 2012) que la <u>curcumine</u> atténue la reprotoxicité de la chloroquine, sans préciser si elle atténue ou non son efficacité pharmacologique<sup>86</sup>.</li> </ul>
Dégradation de l'immunité adaptative	<p>La chloroquine diminue l'efficacité de certains vaccins. Ceci fait évoquer un possible effet — plus général — de déplétion de la réponse immunitaire<sup>9</sup> ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>l'efficacité du vaccin intradermique contre la rage (en prophylaxie, comme en pré-exposition) diminue lors d'un traitement par chloroquine<sup>87</sup> ;</li> <li>d'autres vaccins sont affectés, mais pas tous (le vaccin YF-VAXMD contre le virus de la fièvre jaune par exemple ne l'est pas, selon une étude de 1986<sup>88</sup> et un avis d'un comité d'experts en vaccination<sup>89</sup>).</li> </ul>
Ototoxicité	Le risque de troubles de l'audition augmente sous chloroquine ; allant d'acouphènes à la surdité <sup>5</sup> .

## Remarques d'intérêt toxicologique

- On considère généralement que les risques induits par la chloroquine et plus encore par l'hydroxychloroquine sont acceptables et faibles si la dose thérapeutique recommandée est respectée<sup>90,91</sup> ; les accidents sont souvent dus à un surdosage accidentel ou volontaire (suicide). Chez l'adulte, 1 à 1,5 g (20 mg/kg) suffisent à induire une toxicité et 5 g sont potentiellement mortels<sup>92</sup>. Pour l'hydroxychloroquine, moins toxique, Shishtaw et al. en 2014 recommandaient de ne pas dépasser « 6,5 mg/kg de poids corporel (soit 200–400 mg/j) »<sup>40</sup>. Et Vaziri notait vingt ans plus tôt (en 1994) que des formulations à microencapsulation, à « libération contrôlée et au goût masqué » réduiraient ou vireraient beaucoup de ces effets toxiques<sup>93</sup>.
- L'hydroxychloroquine (HCQ) en tant que médicament ou métabolite de la chloroquine a une demi-vie assez longue dans l'organisme humain (environ un mois) et il lui faut six mois environ pour être entièrement éliminée du corps, faisant que certains effets secondaires perdurent plusieurs semaines ou mois après l'arrêt du traitement<sup>41</sup>.
- La chloroquine (ou l'HCQ) n'est pas arrêtée par la barrière placentaire<sup>41</sup>.
- La chloroquine et nombre de ses dérivés peuvent interférer négativement avec d'autres médicaments, vaccins ou avec la prise de certaines drogues ; ce sujet est abordé plus bas.

## Écotoxicologie

Ce médicament et ses métabolites sont retrouvés dans les fèces et les urines, et donc dans les égouts et stations d'épuration<sup>94</sup>.

## Résistances au médicament ; associations avec d'autres antipaludéens

Dès 1960 apparaissent, en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est, de premières chloroquinorésistances. Depuis, des cartes zonales sont régulièrement mises à jour : en zone I, il n'y a pas de chloroquinorésistance ; en zone II, il y a présence de chloroquinorésistance ; et en zone III, il y a une multirésistance.

En zones II et III, de nouveaux médicaments comme la méfloquine (Lariam) et l'atovaquone-proguanil (Malarone) sont prescrits.

Mais en zones I et II, la chloroquine reste préventivement indiquée, seule dans les pays du groupe I et associée au proguanil (Paludrine) dans les pays du groupe II, à raison de 100 mg/j (adulte) ou 1,7 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup> (enfant). En usage curatif, pour les accès palustres à *Plasmodium falciparum*, on lui préfère l'association atovaquone-proguanil ou la quinine [réf. nécessaire].

Certains sels de quinine (sulfate, phosphate) ou dérivés sont utilisés contre le paludisme chloroquinorésistant.

## Interactions avec d'autres médicaments

La chloroquine interagit avec beaucoup d'autres médicaments, parmi lesquels :

- **ampicilline** (dont les niveaux peuvent être réduits par la chloroquine)<sup>95</sup> ;
- **antiacides** (ils peuvent diminuer l'absorption de la chloroquine)<sup>95</sup> ;
- **cimétidine** (elle peut inhiber le métabolisme de la chloroquine, avec comme conséquence une bioaccumulation de chloroquine dans le corps, avec le risque d'atteindre le seuil de toxicité)<sup>95</sup> ;
- **ciclosporine** (la chloroquine peut en accroître le taux)<sup>96</sup> ;
- **kaolin** et **argiles** (ils peuvent réduire l'absorption intestinale de la chloroquine)<sup>95</sup> ;
- **méfloquine** (accroît le risque de convulsions)<sup>95</sup>.

## Recherches

### Essais d'utilisation comme antiviral

Depuis la fin des **années 1960**, la chloroquine — testée pure, sous forme de sels ou d'hydroxychloroquine — a souvent eu *in vitro* des effets prometteurs pour la lutte contre des maladies virales aiguës.

Mais *in vivo*, ces effets ne se confirment pas ou semblent modestes chez l'homme.

Virus testé	Résultats publiés
<u>VIH/SIDA</u>	Des tests, des expérimentations animales et des études cliniques ont concerné les effets de la chloroquine sur ce virus, dans les années 1990. Ils étaient non-concluants <span> </span> ; la chloroquine n'a pas diminué l'activation immunitaire ni l'infection par le VIH-1 <sup>97</sup> <span> </span> ; la chloroquine s'est même montrée <i>in vitro</i> capable de considérablement aggraver l'infection des astrocytes et d'autres cellules non-CD4 par le VIH-1. Il n'y a eu aucune suite thérapeutique <sup>97</sup> .
<u>Virus grippal</u>	Malgré des espoirs apportés par des tests <i>in vitro</i> , le médicament se montre en 2007 sans effet chez le furet expérimentalement infecté par le virus de l'influenza <sup>98</sup> . En 2011, il n'a pas empêché l'infection lors d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo <sup>99</sup> <span> </span> ; il s'est ensuite (2013) montré efficace contre le virus H5N1 de la grippe aviaire, mais uniquement dans le modèle animal <sup>100</sup> .
<u>Chikungunya</u> ( <i>alphavirus</i> )	En 2003, des modèles précliniques évaluent la chloroquine comme médicament anti-Chikungunya <sup>101</sup> <span> </span> ; <i>in vitro</i> , elle a des effets prometteurs <sup>102, 103</sup> , mais au contraire, <i>in vivo</i> chez plusieurs espèces animales testée en laboratoire, elle augmente la réplication des alphavirus <sup>104, 105, 106</sup> . Dans un modèle primitif non-humain d'infection à CHIKV, non seulement la chloroquine a favorisé le virus, mais elle a aussi exacerbé la fièvre aiguë et retardé la réponse immunitaire cellulaire, conduisant à une clairance virale incomplète <sup>105</sup> . Durant l'épidémie de chikungunya à La Réunion (2006), un essai clinique (chloroquine par voie orale) n'a pas amélioré l'évolution de la maladie aiguë <sup>107</sup> et un bilan au 300 <sup>e</sup> jour après la maladie a révélé des séquelles articulaires (arthralgies chroniques) plus fréquentes chez les malades traités à la chloroquine que dans le groupe-témoin <sup>105</sup> .
<u>Virus de l'hépatite C</u>	En 2016, chez des patients en situation d'infection chronique, la chloroquine a amélioré les effets précoces d'un traitement par interféron pégylé associé à la ribavirine <sup>108</sup> . Dans un essai-pilote (de petite taille), des malades ne répondant pas à d'autres traitements ont vu leur charge virale réduite par la chloroquine, mais transitoirement <sup>109</sup> . Ceci n'a pas suffi à faire inscrire ce médicament dans les protocoles thérapeutiques normalisés concernant l'hépatite C <sup>110</sup> .
<u>Dengue</u>	Au Vietnam, un essai contrôlé randomisé conclut en 2010 à une absence d'effet sur les patients infectés <sup>111</sup> .
<u>Virus Zika</u>	En 2017, sa multiplication est inhibée par la chloroquine, mais toujours <i>in vitro</i> <sup>112</sup> .
<u>Entérovirus</u>	En 2018, un essai sur le virus EV-A71 montre une inhibition, mais <i>in vitro</i> <sup>113</sup> .
<u>Virus Ebola</u>	Des essais publiés en 2015 montrent que la chloroquine est active <i>in vitro</i> , mais sans effet chez la souris infectée <sup>114, 115</sup> .
<u>Coronavirus</u>	<p>– En 2004, en Belgique, on observe que la chloroquine freine la réplication du virus SARS-CoV (responsable du SRAS), <i>in vitro</i> (en culture de cellules).</p> <p>– En 2005, dans les universités de l'Utah et de Hong Kong, on étudie les effets de dérivés de la chloroquine, mais cette fois chez des souris infectées par le SARS-CoV. Seul un effet anti-inflammatoire est constaté<span> </span>; les auteurs recommandent néanmoins d'utiliser la chloroquine combinée à des antiviraux empêchant une réplication du virus)<sup>116</sup><span> </span>;</p> <p>– En 2009, chez la souris, la chloroquine freine le développement du coronavirus humain OC43<sup>117</sup><span> </span>; l'équipe belge fait aussi savoir que l'ajout de chloroquine au lait maternel de souris empêche la maladie de se déclarer chez le souriceau<sup>116</sup>.</p> <p>En 2020, la chloroquine est également testée contre le virus SARS-CoV-2, responsable de la maladie Covid-19 (voir ci-dessous).</p>

### Contre la Covid-19 ?

En 2020, la pandémie de *maladie à coronavirus 2019* a relancé l'intérêt pour la chloroquine (sous forme de phosphate de chloroquine notamment), entre autres molécules, en tant qu'antiviral potentiel<sup>118, 119, 120</sup>. La mesure de l'efficacité de la chloroquine contre le virus SARS-CoV-2 est cependant encore discutée<sup>121, 122</sup>. En effet, la molécule semble efficace — *in vitro* — contre divers virus, dont le SARS-CoV-2 ; mais, comme le montre le tableau ci-dessus, depuis un demi-siècle et pour une dizaine de virus zoonotiques et susceptibles de devenir pandémiques testés, l'efficacité *in vitro* disparaît *in vivo* chez l'animal ou l'Homme.

Fin janvier 2020, à la suite d'un essai clinique multicentrique (une centaine de malades répartis dans une dizaine d'hôpitaux chinois) portant sur la chloroquine et deux autres candidats-médicaments (remdésivir et Lopinavir/Ritonavir), trois pharmacologues chinois de Qingdao<sup>b</sup> concluent dans la revue *BioScience Trends* à « d'assez bons effets inhibiteurs » sur le SARS-CoV-2, avec pour le phosphate de chloroquine, une « efficacité apparente et une innocuité acceptable » contre la pneumonie associée au Covid-19<sup>120, 123</sup>. Selon eux, le phosphate de chloroquine a permis — par rapport à un groupe-témoin — des pneumonies moins exacerbées, une imagerie pulmonaire améliorée, et des guérisons plus rapides « avec des effets secondaires acceptables »<sup>124</sup>. Ils recommandent d'inclure cette molécule dans les prochaines lignes directrices chinoises pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie<sup>120</sup>.

Les trois auteurs n'avaient alors cependant pas publié leurs indicateurs de résultats, ni les protocoles cliniques des hôpitaux impliqués, ni les modèles de groupes de contrôle (y avait-il un ou plusieurs antiviraux associés, ou d'autres sels de chloroquine (sulfate par exemple) et/ou de l'hydroxychloroquine, un placebo, etc. ; ce bénéfice dépendait-il de la classe d'âge, de la présentation clinique, du stade de la maladie ou de la présence/absence de co-infections, etc. ?).

En février 2020, selon des experts virologues et pharmacologues de Wuhan (dans *Cell Research*), la chloroquine et le remdésivir sont — *in vitro* (en culture de cellule) — individuellement « très efficaces » pour inhiber la réplication du coronavirus (alors que cinq autres médicaments testés ne l'ont pas été)<sup>125, 116</sup>. La chloroquinine a inhibé le développement du SARS-CoV-2 *in vitro*, mais sur une culture cellulaire de cellules Vero (une lignée de cellules cancéreuses, qui ne sont pas semblables aux cellules cibles du virus dans l'organisme)<sup>126</sup>. La chloroquine élèverait le pH des lysosomes des cellules ciblées par le virus, ce qui interférerait avec les tentatives du virus d'acidifier ces lysosomes ; or cette acidification semble nécessaire à la formation des autophagosomes (que les cellules utilisent pour se suicider ou s'auto-digérer en cas de stress cellulaire grave ; mécanisme que le virus utilise pour entrer et sortir de la cellule qu'il infecte)<sup>116</sup>. Mi-mars, ceci avait déjà motivé 16 essais cliniques en Chine<sup>127, 110</sup>.

Le 20 février, des autorités scientifiques et sanitaires du Guandong<sup>c</sup> ont déclaré que la chloroquine « améliore le taux de réussite du traitement et raccourcit la durée de l'hospitalisation » ; elles la recommandent pour les cas légers, modérés ou graves de Covid-19 avec pneumonie<sup>128, 129</sup>.

Mais mi-mars 2020, l'essai clinique chinois n'a pas livré ses données, empêchant un examen par les pairs de ses résultats et une évaluation indépendante des avantages/inconvénients du traitement<sup>130, 131</sup>.

À ce moment en France, des virologues, spécialistes des virus émergents à l'IRD/Inserm<sup>132</sup> tels que Franck Touret et Xavier de Lamballerie, exhortent leurs collègues chinois à publier dès que possible (après relecture par des pairs) ces résultats avec le plus de précision possible pour, le cas échéant, pouvoir améliorer les protocoles de soins. Ils invitent aussi à analyser ces résultats en tenant compte de l'« effet potentiellement néfaste du médicament observé lors de précédentes tentatives de traitement de maladies virales aiguës »<sup>110</sup>.

Le 19 mars 2020, Donald Trump annonce qu'il a « approuvé » le recours à la chloroquine qui a d'après lui « montré des résultats préliminaires très encourageants » pour lutter contre la Covid-19<sup>133</sup> ; il est immédiatement contredit par la Food and Drug Administration, qui promet néanmoins de lancer « un essai clinique étendu »<sup>134, 135</sup>. Le 23 mars 2020, un habitant de l'Arizona décède après avoir ingéré du phosphate de chloroquine ainsi que sa femme (en état critique). Ils avaient absorbé une trop forte dose de ce produit, utilisé pour nettoyer les aquariums, après avoir entendu le président américain vanter les vertus de la chloroquine<sup>136, 137</sup>. Le Nigeria déplore plusieurs cas d'intoxication à la chloroquine à la suite d'une médication non encadrée<sup>138</sup>. Le 24 mars 2020, le ministère de la Santé, le Collège des médecins et l'Ordre des pharmaciens du Québec déplorent l'émission d'ordonnances de chloroquine ou d'hydroxychloroquine contre la Covid-19 et les jugent inappropriées et non indiquées, à la lumière de l'état de la situation au Québec et des données scientifiques actuellement disponibles<sup>139, 140</sup>.

Fin mars, alors que la COVID-19 commence à augmenter de manière inquiétant à Manaus et alors qu' *in vitro*, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, ainsi que quelques petites études cliniques non randomisées étaient porteuses d'espoir, une équipe médicale brésilienne pilotée par Marcus Lacerda (de la Fondation de médecine tropicale Heitor Vieira Dourado, basée à Manaus) choisit de tester la chloroquine sur les patients (car ce médicament était déjà largement disponible contre le paludisme dans ce pays). Lacerda et son équipe débute l'essai (approuvé par un comité d'éthique) qui prévoyait de recruter 440 patients dont 50 % recevront 600 milligrammes (mg) de chloroquine deux fois par jour durant 10 jours (12 gr au total), le reste recevant 900 mg le premier jour et 450 mg les 4 jours suivants (total : 2,7 gr.)<sup>141</sup>.

En avril 2020, au Brésil (où Jair Bolsonaro, tout comme son homologue Donald Trump aux États-Unis, a publiquement fortement soutenu ce médicament), les premiers résultats montrent que la chloroquine peut à ces doses augmenter la mortalité des malades de la Covid-19.

Mi-avril 2020, une étude de l'usage de la chloroquine contre la Covid-19 au Brésil sur 81 patients est arrêtée à cause de problèmes d'arythmie cardiaque<sup>142</sup>.

En avril, dans le journal médical *The Lancet*, les auteurs d'une étude rétrospective, rétractée par la suite, concluent de leurs premiers résultats basée sur 96 000 malades de la Covid-19 dans 671 hôpitaux, ayant reçu de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine), suggère l'inefficacité du médicament chez les personnes hospitalisées et un risque significativement accru de décès<sup>143</sup>. Certains ont été traités par de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine avec ou sans antibiotique tel que l'azithromycine, entre le 20 décembre et le 14 avril 2020<sup>143</sup>. Cependant, cette étude crée la polémique, de nombreux scientifiques pointant des erreurs et une méthodologie discutable (on lui reproche notamment de ne pas avoir traité des patients aux tout premiers stades)<sup>144</sup>.

Mi-juin, les résultats d'autres grands essais se sont aussi montrés décevants tant pour la chloroquine que pour l'hydroxychloroquine, qui n'apparaissent plus comme médicaments miracles contre la COVID-19<sup>141</sup>. Au Brésil, une campagne de dénigrement sur les réseaux sociaux et des articles diffamatoires ont accusé les chercheurs d'avoir sciemment empoisonné des patients via des taux de chloroquine trop élevés, lors d'essais conçus avant que les dangers de surdoses ne soient relevés par d'autres études. Ces chercheurs ont reçu des menaces de mort ; et le Gouvernement Bolsonaro a lancé une enquête judiciaire sur leur travail<sup>141</sup>..

Ailleurs dans le monde, au moment de cette campagne, l'hydroxychloroquine est délivrée en dose moindre, mais des chercheurs d'autres pays expliquent qu'au Brésil, « Lacerda et ses collègues ont pris un risque calculé à un moment où la dose optimale de SARS-CoV-2, le virus qui cause COVID-19, était encore en discussion. « Il est plus clair maintenant (mi-juin) on n'aurait pas opté pour cette dose », explique Nicholas White, chercheur vétérinaire sur le paludisme à l'Université Mahidol de Bangkok, qui a aidé à concevoir l'essai Recovery au Royaume-Uni, qui comprenait un bras hydroxychloroquine. "Mais à cette époque, je pense que c'était un choix légitime."  ». L'équipe indépendante chargée de la sécurité de l'essai en voyant le nombre de décès rapidement croître dans le groupe recevant la doses la plus élevée a demandé et obtenu l'arrêt de l'essai Sur 81 patients alors recrutés, sept étaient mort dans ce groupe, et quatre dans le groupe à faible dose)<sup>141</sup>. Au moment de la publication des résultats, ces chiffres étaient passés respectivement à 16 et à six. Le 11 avril ces résultats étaient pré-publiés et rapportés par des médias internationaux New York Times notamment) avant publication dans JAMA Network Open. En Juin, la revue Science fait remarquer que le 14 avril, Michael James Coudrey, PDG d'une société américaine de marketing dont le site Web dit qu'il offre des services de « médias sociaux et de« guerre de l'information numérique » aux candidats politiques », a tweeté des accusations selon lesquelles les chercheurs avaient surdosé de leurs patients et les avaient utilisés comme « cobayes "Dans une étude menée" de manière tellement irresponsable que je ne peux même pas y croire." Trois jours plus tard, Eduardo Bolsonaro, le fils du président brésilien, a tweeté un message similaire, incluant un article qualifiant les chercheurs de « militants médicaux de gauche » et considérant que cette étude est une tentative de « dénigrer le médicament que le gouvernement Bolsonaro a approuvé comme efficace pour traiter le COVID-19 »<sup>141</sup>. Peu après les chercheurs et leurs familles commencent à recevoir des menaces de mort<sup>141</sup>. [pertinence contestée]

## Usage contre les cancers

En 2006, Savarino et ses collègues montrent que la chloroquine a des propriétés de radiosensibilisant et de chimiosensibilisant, qui pourraient être mises à profit pour améliorer le taux de survie lors du traitement d'un cancer, glioblastome (par radiothérapie et chimiothérapie) chez l'homme. En combinaison d'autres anticancéreux,

des études préliminaires ont montré une utilisation prometteuse de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine. La chloroquine est principalement utilisée comme inhibiteur de l'autophagie, c'est-à-dire le blocage de processus comme la dégradation intracellulaire des organites<sup>145, 146, 147, 148</sup>.

## Cinétique et temps de résidence dans l'organisme

---

La pharmacocinétique de la chloroquine varie selon l'état physiopathologique du patient, mais aussi selon son origine ethnique.

Chez l'homme, la chloroquine passe très facilement la barrière intestinale (et placentaire)<sup>149</sup>.

Elle se distribue ensuite rapidement dans tout le corps, mais pas de manière homogène (elle cible par exemple l'œil).

*Volume de distribution* : il est de 200 à 800 L/kg s'il est calculé à partir des concentrations plasmatiques, mais de 200 L/kg quand il est calculé à partir du sang complet (les concentrations sont alors cinq à dix fois plus élevées)<sup>149</sup>.

*Métabolisation* : la moitié environ de la chloroquine ingérée va se lier aux protéines plasmatiques, pour ensuite être rapidement désalkylée via les enzymes du cytochrome P450 (CYP) qui la transforme principalement en deux métabolites pharmacologiquement actifs<sup>149</sup> :

1. La déséthylchloroquine (pour 40 % environ de la chloroquine initiale) ;
2. La bisdéséthylchloroquine (pour 10 % environ).

*Élimination* : la chloroquine, ses résidus et métabolites sont très lentement éliminés de l'organisme, pour moitié dans les excréments *via* le foie, et pour l'autre moitié par l'urine *via* les reins<sup>40, 149</sup>.

Leurs demi-vies d'élimination dans le sang sont de 20 à 60 jours ; la molécule-mère et ses métabolites seront encore présentes des mois plus tard dans l'urine après une seule dose<sup>149</sup>.

## Stéréosélectivité ?

---

*In vitro*, aucune différence d'efficacité pharmacologique n'apparaît entre les énantiomères de la chloroquine. Cependant *in vivo* (chez le rat), la chloroquine S(+) se montre efficace à dose plus faible que la chloroquine R(-)<sup>149</sup>.

La chloroquine se liant aux protéines plasmatiques est stéréosélective, favorisant la S(+)-chloroquine (67 % contre 35 % pour l'énantiomère R). Par conséquent, les concentrations plasmatiques non liées sont plus élevées pour la R(-)-chloroquine<sup>149</sup>.

En administrant expérimentalement un seul des deux énantiomères, on a montré que la chloroquine R(-) se concentre mieux et plus densément dans le sang. L'autre énantiomère (chloroquine S(+)) a une moindre durée de vie corporelle (clairance plus rapide). De même le taux sanguin de la forme déséthylchloroquine S(+) est toujours plus élevé que celui de la forme R(-) de la déséthylchloroquine. Il existerait donc un métabolisme différent pour chaque énantiomère<sup>149</sup>.

## Métabolisation

---

De premières données (observations diverses, études *in vitro* limitées et expériences cliniques préliminaires) invitent à penser que le CYP3A et le CYP2D6 sont les deux principales isoformes affectées ou impliquées dans le métabolisme de la chloroquine<sup>149</sup>.

## Divers

---

La chloroquine fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (liste mise à jour en avril 2013)<sup>150</sup>.

Elle semble interagir avec les mécanismes de régulation cellulaire du fer<sup>151</sup>.

## Notes et références

### Notes

- Selon Stokkermans (2019), ces dépôts cornéens proviennent de la liaison de la chloroquine aux lipides cellulaires et de son dépôt progressif dans l'épithélium basal de la cornée.
- Ces trois chercheurs sont Jianjun Gao (pharmacologue à l'université de Qingdao) ; Zhenxue Tian et Xu Yang, tous deux hospitaliers à l'hôpital de Qingdao.
- Département provincial des sciences et de la technologie du Guangdong, et de la Commission provinciale de la santé du Guangdong.

### Références

- Masse molaire calculée d'après « *Atomic weights of the elements 2007* (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/AtWt/>) », sur *www.chem.qmul.ac.uk*.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, « *Évaluations Globales de la Cancérogénicité pour l'Homme, Groupe 3 : Inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme* (<http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/crthgr03list.php>) », sur *monographs.iarc.fr*, CIRC, 16 janvier 2009 (consulté le 22 août 2009).
- (en) David J Browning, Deborah Ewing-Wilson, Samuel M. Chou et Hiroshi Mitsumoto, « Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity », *Internet Advance publication at ajo.com* April 24, 2002. », *American Journal of Ophthalmology*, vol. 133, n<sup>o</sup> 5,‎ 1<sup>er</sup> mai 2002, p. 649–656 (ISSN 0002-9394 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0002-9394>), DOI 10.1016/S0002-9394(02)01392-2 (<https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394%2802%2901392-2>), lire en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939402013922>), consulté le 19 mars 2020).
- (en) Melinda L. Estes, Deborah Ewing-Wilson, Samuel M. Chou et Hiroshi Mitsumoto, « Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective », *The American Journal of Medicine*, vol. 82, n<sup>o</sup> 3,‎ 1<sup>er</sup> mars 1987, p. 447–455 (ISSN 0002-9343 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0002-9343>), DOI 10.1016/0002-9343(87)90444-X (<https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343%2887%2990444-X>), lire en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000293438790444X>), consulté le 19 mars 2020).
- Wittes R (1987), *Adverse reactions to chloroquine and amodiaquine as used for malaria prophylaxis: a review of the literature* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2218695/pdf/canfamphys00189-0214.pdf>), *Canadian family physician*, 33, 2644.
- (en) M Frisk-Holmberg, Y Bergqvist et U Englund, « Chloroquine intoxication [letter] », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 15, n<sup>o</sup> 4,‎ avril 1983, p. 502–503 (PMID 6849790 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6849790>), PMID PMC1427797 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1427797>), DOI 10.1111/j.1365-2125.1983.tb01540.x (<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb01540.x>), lire en ligne (<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.1983.tb01540.x>), consulté le 19 mars 2020).
- Adeeko, A.O. et Dada, O.A (1998), *Chloroquine reduces fertilizing capacity of epididymal sperm in rats*, *Afr. J. Med. Sci.*, 27(1-2):63-64.
- Pasadhika S et Fishman G.A (2010), *Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures*, *Eye (Lond)*, 24(2): 340-6.
- « *Cinchona officinalis* Lojabark PFAF Plant Database (<https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Cinchona+officinalis>) », sur *pfaf.org* (consulté le 18 mars 2020).
- V. Kouznetsov, Vladímir (2008), *Antimalarials: construction of molecular hybrids based on chloroquine* (<http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v13n3/v13n3a10.pdf>) [PDF], Universitas Scientiarum: 1 – via scielo.
- René Benton, *Le paludisme en Italie : aperçu historique sur sa prophylaxie depuis l'antiquité jusqu'à nos jours*, Lyon, Anciens établissements Legendre, 1920, 60 p. (BNF 45328956 (<https://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb453289564.public>), lire en ligne (<https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9800012z/f36.image>)), p. 30.
- Fiammetta Rocco, *L'Écorce miraculeuse. Le remède qui changea le monde*, Noir sur blanc, 2003.
- Chimiothérapie du paludisme* ([http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO\\_MONO\\_27\\_%28ed%29\\_%28part1%29\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO_MONO_27_%28ed%29_%28part1%29_fre.pdf)), sous la direction de R. H. Black, Craig J. Canfield, D. F. Clyde, W. Peters et W. H. Wernsdorfer, 2<sup>e</sup> éd., Organisation mondiale de la santé, Genève, 1984, p. 41.
- Saving Lives, *Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance*.

15. Steven R. Meshnick et Mary J. Dobson, *The History of Antimalarial Drugs*, dans *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*, P. J. Rosenthal Humana Press, Lire en ligne ([http://www.beck-shop.de/fachbuch/leseprobe/9780896036703\\_Excerpt\\_001.pdf](http://www.beck-shop.de/fachbuch/leseprobe/9780896036703_Excerpt_001.pdf)), sur *beck-shop.de*
16. Leo B. Slater, *War and Disease, Biomedical Research on Malaria in the Twentieth*, Rutgers University Press, février 2009, p. 157.
17. Document du D<sup>r</sup> Decourt (<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1982x017xspec1/HSMx1982x017xspec1x0282.pdf>), sur *biusante.parisdescartes.fr*.
18. David Greenwood, *Antimicrobial Drugs Chronicle of a twentieth century medical triumph*, Oxford University Press, mars 2008, p. 298.
19. *The History of Malaria, an Ancient Disease* (<https://www.cdc.gov/malaria/history/index.htm#chloroquine>). Centers for Disease Control. 29 July 2019. Archived from the original on 28 August 2010.
20. Kristine Krafts, Ernst Hempelmann et Agnieszka Skórska-Stania, « From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy », *Parasitology Research*, vol. 111, n<sup>o</sup> 1, juillet 2012, p. 1–6 (ISSN 1432-1955 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1432-1955>), PMID 22411634 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411634>), DOI 10.1007/s00436-012-2886-x (<https://dx.doi.org/10.1007/s00436-012-2886-x>), lire en ligne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411634>), consulté le 18 mars 2020).
21. Renato da Silva et Gilberto Hochman, « [A method called Pinotti: medicated salt, malaria, and international health (1952-1960)] », *Historia, Ciências, Saude--Manguinhos*, vol. 18, n<sup>o</sup> 2, 1<sup>er</sup> juin 2011, p. 519–543 (ISSN 1678-4758 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1678-4758>), PMID 21779697 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21779697>), DOI 10.1590/s0104-59702011000200012 (<https://dx.doi.org/10.1590/s0104-59702011000200012>), lire en ligne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21779697>), consulté le 17 mars 2020).
22. Lire en ligne ([http://www.malariasite.com/malaria/history\\_treatment.htm](http://www.malariasite.com/malaria/history_treatment.htm)), sur *malariasite.com*.
23. Le paludisme dans les troupes onusiennes en Somalie lors des opérations humanitaires "Restore Hope" et "Unosom" (<http://www.santetropicale.com/Resume/5401.pdf>)
24. Mission d'information( sur les conditions d'engagement des militaires français ayant pu les exposer, au cours de la guerre du Golfe et des opérations conduites ultérieurement dans les Balkans, à des risques sanitaires spécifiques (<http://www.assemblee-nationale.fr/rap-info/i3055-05.asp>)
25. Santé publique France: Surveillance du paludisme en Corse, 1999 - 2002
26. Zaïre: L'assistance militaire technique (<http://matpara.wifeo.com/zaire.php>)
27. Le paludisme: Prévention et traitement (<https://www.routard.com/dossier-pratique-sur-le-voyage/cid135755-paludisme-voyage-tropique.html?page=4>)
28. NIVAQUINE 100mg , Comprimé (<http://www.pharmapresse.ma/content/nivaquine-100mg-comprim%C3%A9>)
29. Kuntzer, T. (2003), *Neuropathies nutritionnelles et alcooliques* (<https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2436/22958>), *Rev. Med. Suisse*, 1, 22958.
30. Marill, A. F., Delyfer, M. N., Renard, J. P. et Korobelnik, J. F. (2014), *Amaurose bilatérale aiguë par surdosage accidentel en quinine : intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare*, *Journal français d'ophtalmologie*, 37(6), 429-433 (résumé (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0181551214001727>))
31. Dargan P.I et Jones A.L (2005), *Chloroquinine and quinine* (Graduate School of medicine - Papers) ([1] (<https://ro.uow.edu.au/medpapers/263/résumé>))
32. (en) Jhih-Siang Syu, Takashi Baba, Jyun-Yuan Huang et Hidesato Ogawa, « Lysosomal activity maintains glycolysis and cyclin E1 expression by mediating Ad4BP/SF-1 stability for proper steroidogenic cell growth », *Scientific Reports*, vol. 7, n<sup>o</sup> 1, décembre 2017, p. 240 (ISSN 2045-2322 (<https://portal.issn.org/resource/issn/2045-2322>), PMID 28325912 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325912>), PMCID PMC5428257 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428257>), DOI 10.1038/s41598-017-00393-4 (<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-00393-4>), lire en ligne (<http://www.nature.com/articles/s41598-017-00393-4>), consulté le 16 décembre 2022)
33. (en) Alf S. Alving, Lillian Eichelberger, Branch Craige et Ralph Jones, « Studies on the chronicité toxicity of chloroquinine (SN-7618) », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 27, n<sup>o</sup> 3, 1<sup>er</sup> mai 1948, p. 60–65 (ISSN 0021-9738 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0021-9738>), PMID 16695637 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16695637>), DOI 10.1172/JCI101974 (<https://dx.doi.org/10.1172/JCI101974>), lire en ligne (<https://www.jci.org/articles/view/101974>), consulté le 19 mars 2020).
34. Grupper C (1959), « Les incidents et les accidents de la Chloroquine ou Nivaquine dans le traitement du lupus érythémateux » (<https://www.karger.com/Article/PDF/386877>). Dans *Festschrift zum 70. Geburtstag von Wilhelm Lutz* (vol. 1, p. 509-522), Karger Publishers.
35. Ruther, K. ; Forester, J. ; Berndt, S. *et al.*, *Chloroquine / hydroxychloroquine: variability of retinotoxic cumulative doses*, *Ophthalmologie*, 104: 875-879, 2007.
36. Aurélie SERVONNET, Hervé DELACOUR, Hélène THEFENNE, Véronique GARDE, *Annales de Toxicologie Analytique*, vol XVII, Fédération de Biologie Clinique, Hôpital d'Instruction des Armées, 2005 (lire en ligne (<http://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2005/02/ata2005204.pdf>)), p. 88, 89

37. Al- Jassabi, L. ; Azirun, S.M. et Saad.A. (2011), *Biochemical Studies on the Role of Curcumin in the Protection of Liver and Kidney Damage by Anti-Malaria Drug*, AETJS, 3(1):17-22.
38. Jordan, P. ; Brookes, J.G. ; Nikolic, G. *et al.* (1999), *Hydroxychloroquine overdose: toxicokinetics and management*, *Clin. Toxicol.*, 37(7): 861-864.
39. Smith et Klein-Schwartz <sup>[source insuffisante]</sup>.
40. El Shishtawy, M. A., Hassan, K. H., Ramzy, R., Berri, F., Mortada, M., Nasreddine, S. et Ezzedine, M. (2014), *Comparative toxicity study of chloroquine and hydroxychloroquine on adult albino rats* ([https://www.researchgate.net/profile/Liswani\\_Simasiku/publication/272494825\\_Teaching\\_subject\\_matter\\_through\\_English\\_as\\_the\\_medium\\_of\\_instruction\\_in\\_the\\_Namibian\\_English\\_Second\\_Language\\_classrooms/links/54e6c7690cf2cd2e0290694b/Teaching-subject-matter-through-English-as-the-medium-of-instruction-in-the-Namibian-English-Second-Language-classrooms.pdf#page=409](https://www.researchgate.net/profile/Liswani_Simasiku/publication/272494825_Teaching_subject_matter_through_English_as_the_medium_of_instruction_in_the_Namibian_English_Second_Language_classrooms/links/54e6c7690cf2cd2e0290694b/Teaching-subject-matter-through-English-as-the-medium-of-instruction-in-the-Namibian-English-Second-Language-classrooms.pdf#page=409)). Dans : 2nd Mediterranean interdisciplinary forum on social sciences and humanities, MIFS 2014 (voir p. 399).
41. Stokkermans T.J. et Trichonas G., *Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity* (<https://europepmc.org/article/NBK/NBK537086#article-19439.r3>), Review from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 7 février 2019.
42. Vincent Danel et Patrick Barriot, *Intoxications aiguës en réanimation*, 2<sup>e</sup> éd.
43. A. Saussine, M. -A. Lorient, C. Picard et V. Lecerf, « Cardiotoxicité après un traitement au long cours par chloroquine chez deux patientes lupiques », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 136, n<sup>o</sup> 6, 1<sup>er</sup> juin 2009, p. 530–535 (ISSN 0151-9638 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0151-9638>), DOI 10.1016/j.annder.2009.01.016 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2009.01.016>), lire en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963809002026>), consulté le 18 mars 2020).
44. B Queyriaux, R Carlioz, E Perrier et P Micaelli, « Les effets cardiovasculaires liés à l'utilisation de la chloroquine », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 50, n<sup>o</sup> 5, 1<sup>er</sup> septembre 2001, p. 285–292 (ISSN 0003-3928 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0003-3928>), PMID 21220626 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220626>), DOI 10.1016/S0003-3928(01)00029-4 (<https://dx.doi.org/10.1016/S0003-3928%2801%2900029-4>), lire en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003392801000294>), consulté le 18 mars 2020).
45. Queyriaux, B., Carlioz, R., Perrier, E., Micaelli, P., Gressard, A., Deroche, J., ... et Burlaton, J. P. (septembre 2001), *Les effets cardiovasculaires liés à l'utilisation de la chloroquine*. Dans *Annales de cardiologie et d'angiologie*, vol. 50, n<sup>o</sup> 5, p. 285-292, Elsevier Masson.
46. Ernst Tönnemann, Reinhard Kandolf et Thorsten Lewalter, « Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature », *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, vol. 35, n<sup>o</sup> 3, juin 2013, p. 434–442 (ISSN 1532-2513 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1532-2513>), PMID 23635029 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635029>), DOI 10.3109/08923973.2013.780078 (<https://dx.doi.org/10.3109/08923973.2013.780078>), lire en ligne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635029>), consulté le 18 mars 2020).
47. S. El aichaoui, B. Amine, B. Saoud et N. Guedira, « Bloc auriculoventriculaire complet au cours d'un traitement par chloroquine », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 28, n<sup>o</sup> 2, 1<sup>er</sup> février 2007, p. 134–136 (ISSN 0248-8663 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0248-8663>), PMID 21220626 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220626>), DOI 10.1016/j.revmed.2006.10.331 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2006.10.331>), lire en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866306007521>), consulté le 18 mars 2020).
48. C. A. Gleiser, W. W. Bay, T. W. Dukes et R. S. Brown, « Study of chloroquine toxicity and a drug-induced cerebrosplinal lipodystrophy in swine. », *The American Journal of Pathology*, vol. 53, n<sup>o</sup> 1, juillet 1968, p. 27–45 (ISSN 0002-9440 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0002-9440>), PMID 4297587 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4297587>), PMID 2013449 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/2013449>), lire en ligne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2013449/>), consulté le 19 mars 2020).
49. H. Artaguine, O. Hocar, K. Laissaoui et N. Akhadari, « P 37 : Accès psychotique aigu induit par la Chloroquine », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 30 Congrès de l'Association des Dermatologistes Francophones, 20-23 avril 2016 - Abidjan, Côte d'Ivoire, vol. 143, n<sup>o</sup> 4, Supplement 1, 1<sup>er</sup> avril 2016, S48–S49 (ISSN 0151-9638 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0151-9638>), PMID 21220626 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220626>), DOI 10.1016/S0151-9638(16)30212-5 (<https://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638%2816%2930212-5>), lire en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963816302125>), consulté le 18 mars 2020).
50. Planche, F. et Mora, G. (2001), *Épisode psychotique aigu chez un patient ayant suivi un traitement anti paludéen prophylactique (chloroquine et proguanil)*, *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, 5(45), 55-56
51. J. M. Léger, H. Puifoulloux, S. Dancea et J. J. Hauw, « [Chloroquine neuromyopathies: 4 cases during antimalarial prevention] », *Revue Neurologique*, vol. 142, n<sup>o</sup> 10, 1986, p. 746–752 (ISSN 0035-3787 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0035-3787>), PMID 3029852 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3029852>), PMID 2013449 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/2013449>), lire en ligne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3029852>), consulté le 19 mars 2020).
52. Whisnant, J. P., Espinosa, R. E., Kierland, R. R. et Lambert, E. H. (1963), *Chloroquine neuromyopathy*. Dans *Proceedings of the staff meetings*, Mayo Clinic (novembre, vol. 38, p. 501-513).

53. Teixeira R.A, Filho M.M, Benvenuti L.A *et al.* (2002), *Cardiac damage from chronic use of chloroquine. A case report and review of the literature*, *Arq Bras. Cardiol.*, 79(1):85-8.
54. Cooper R.G et Magwere T (2008), *Chloroquine: Novel uses & manifestations*, *Indian J. Med. Res.*, 127(4): 305-316
55. Schneider P, Korolenko T.A et Busch U (1997), *A review of druginduced lysosomal disorders of the liver in man and laboratory animals*. *Microsc. Res. Tech.*, 36(4): 253-75.
56. Zhao H, Cai Y, Santi S *et al.* (2005), *Chloroquine mediated radiosensitization is due to the destabilization of the lysosomal membrane and subsequent induction of cell death by necrosis*, *Radiat. Res.*, 164(3): 250-7,
57. Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, Kim T, Mah FS, Rapuano CJ et Ulrich RG, *Drug-induced corneal epithelial changes*, *Surv. Ophthalmol.*, mai-juin 2017, 62(3):286-301
58. Yam JC et Kwok AK, *Ocular toxicity of hydroxychloroquine*, *Hong Kong Med. J.*, aout 2006, 12(4):294-304 (résumé (<http://europepmc.org/article/MED/16912357>))
59. Cabral RTS, Klumb EM, Couto MINN et Carneiro S. *Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography*, *Arq. Bras. Oftalmol.*, janvier-février 2019, 82(1):12-17
60. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. *Hydroxychloroquine retinopathy*, *Eye (Lond)*, juin 2017, 31(6):828-845.
61. Ullberg S, Lindquist NG et Sjöstrand SE, *Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye*, *Nature*, 19 septembre 1970, 227(5264):1257-8
62. Kolotova A. et Ermakov N.V, « *Toxic lesions of the organ of vision caused by chloroquine derivatives*, *Vestnik oftalmologii*, 119(1), 39-42 (<https://europepmc.org/article/med/12608045>) », 2003 (consulté le 18 mars 2020).
63. Francis P, Michaelides M, Niamh S et Weleber R, *Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine* (<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=426800>), *Arch. Ophthalmol.*, 2011, 129:30-9
64. Kellner U, Lai T, Lyons J, Marmor M et Mieler W, *Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy* (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642010012091>), *Ophthalmology*, 2011, 118:415-22
65. Michel Michaelides, Niamh B. Stover, Peter J. Francis et Richard G. Weleber, « *Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy* », *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, vol. 129, n° 1, janvier 2011, p. 30–39 (ISSN 1538-3601 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1538-3601>), PMID 21220626 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220626>), DOI 10.1001/archophth.2010.321 (<https://dx.doi.org/10.1001/archophth.2010.321>), lire en ligne (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220626>), consulté le 18 mars 2020).
66. Looareesuwan S, White N.J, Chanthavanich P *et al.* (1986), *Cardiovascular toxicity and distribution kinetics of intravenous chloroquine*, *Br J Clin. Pharmacol.*, 22(1): 31-6.
67. « *Aralen Chloroquine Phosphate, USP* ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/006002s0431bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/006002s0431bl.pdf)) » (consulté le 5 novembre 2015).
68. Bercovici, J.P. ; Khoury, S. ; Maudelonde, T *et al.* (1998), *Interstitial testicular estrogen-secreting tumors and chloroquine*, *Lancet*, 2(8302), 817.
69. Izunya A.M, Nwaopara A.O, Anyanwa L.C *et al.* (2011), *Effect of chronic oral administration of chloroquine on the histology of the liver in Wistar rats*, *BJPT*, 2 (3): 97-103,
70. Amin N'Cho C (2019), *Dosage des spécialités et génériques pharmaceutiques de la chloroquine par chromatographie liquide haute performance*.
71. A. A. Ajayi et B. Warburton, « *Mechanisms of chloroquine-induced pruritus* », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 68, n° 3, septembre 2000, p. 336 (ISSN 0009-9236 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0009-9236>), PMID 11014416 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014416>), DOI 10.3109/02652049409051114 (<https://dx.doi.org/10.3109/02652049409051114>), lire en ligne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014416>), consulté le 18 mars 2020).
72. Melles RB, Marmor MF. *Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity*. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):110-6.
73. « *Achromotrichie due à la chloroquine : Étude ultrastructurale* (<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2770041>) », sur *cat.inist.fr* (consulté le 21 octobre 2009).
74. World Health Organization (2004) *A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region*. In *A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region*.
75. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C (2001) *The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas*. *Am J Trop Med Hyg* 64(1–2 Suppl):28–35
76. Bricaire F, Danis M & Gentilini M (1993) *Paludisme et grossesse*. *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, 3(4), 289-292 (résumé ([https://www.jle.com/fr/revues/san/e-docs/paludisme\\_et\\_grossesse\\_270377/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/san/e-docs/paludisme_et_grossesse_270377/article.phtml))).

77. J. A. Randriambelomanana, H. Rakotoarisoa, S. A. Herinirina et B. A. Zafindravola, « Comparaison de l'efficacité de la chloroquine versus sulfadoxine-pyriméthamine dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte dans la région de Toamasina (Madagascar) », *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, vol. 104, n° 4, 4 août 2011, p. 243 (ISSN 1961-9049 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1961-9049>), DOI 10.1007/s13149-011-0151-7 (<https://dx.doi.org/10.1007/s13149-011-0151-7>), lire en ligne (<https://doi.org/10.1007/s13149-011-0151-7>), consulté le 8 avril 2020)
78. Likwela, J. L., d'Alessandro, U., Lokwa, B. L., Sorongane, E. M., Gasana, G., Kakoma, J. B., & Wilmet, M. D. (2010). Effet du traitement préventif intermittent (TPI) de la femme enceinte à la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) sur le poids de naissance des enfants dans un milieu à résistance élevée du Plasmodium falciparum à la SP à l'Est de la République Démocratique du Congo (RDC) ([https://www.researchgate.net/profile/Joris\\_Likwela/publication/257651563\\_Effet\\_du\\_traitement\\_preventif\\_intermittent\\_TPI\\_de\\_la\\_femme\\_enceinte\\_a\\_la\\_sulfadoxine-pyrimethamine\\_SP\\_sur\\_le\\_poids\\_de\\_naissance\\_des\\_enfants\\_dans\\_un\\_milieu\\_a\\_resistance\\_elevee\\_du\\_Plasmodium\\_falciparum\\_/links/0046352594d52dc116000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Joris_Likwela/publication/257651563_Effet_du_traitement_preventif_intermittent_TPI_de_la_femme_enceinte_a_la_sulfadoxine-pyrimethamine_SP_sur_le_poids_de_naissance_des_enfants_dans_un_milieu_a_resistance_elevee_du_Plasmodium_falciparum_/links/0046352594d52dc116000000.pdf)). Revue Médicale Rwandaise, 68(4).
79. « Hydroxychloroquine - Grossesse et allaitement (<https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=chloroquine>) », sur *lecrat.fr* (consulté le 11 avril 2020)
80. « Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition: Protozoaires: Paludisme: Chloroquine (<https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2923f/2.5.1.html>) », sur *apps.who.int* (consulté le 11 avril 2020)
81. Ostensen, M. : Antirheumatic therapy and reproduction. The influence on fertility, pregnancy and breast feeding. *Z. Rheumatol.*, 65(3): 17-20, 222-4, 2006.
82. (en) G. Vawda et A. I. and \*Saade, « Effects of chloroquine on male fertility in Wistar rats », *South African Journal of Science*, vol. 83, n° 8, 1<sup>er</sup> août 1987, p. 489 (ISSN 0038-2353 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0038-2353>) et 1996-7489 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1996-7489>), lire en ligne ([https://journals.co.za/content/sajsci/83/8/AJA00382353\\_5977](https://journals.co.za/content/sajsci/83/8/AJA00382353_5977)), consulté le 20 mars 2020).
83. (en) C. A. Hargreaves, S. Rogers, F. Hills et F. Rahman, « Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxicillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. », *Human Reproduction*, vol. 13, n° 7, 1<sup>er</sup> juillet 1998, p. 1878–1886 (ISSN 0268-1161 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0268-1161>), DOI 10.1093/humrep/13.7.1878 (<https://dx.doi.org/10.1093/humrep/13.7.1878>), lire en ligne (<https://academic.oup.com/humrep/article/13/7/1878/624299>), consulté le 20 mars 2020).
84. (en) E. I. Ette, J. I. Ogonor et E. E. Essien, « Gonadotoxicity Evaluation of Oral Artemisinin Derivative in Male Rats - SciAlert Responsive Version », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 26, n° 2, 1988, p. 179–182 (ISSN 1365-2125 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1365-2125>), PMID 3207554 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3207554>), PMCID PMC1386525 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1386525>), DOI 10.1111/j.1365-2125.1988.tb03384.x (<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03384.x>), lire en ligne (<https://scialert.net/fulltextmobile/?doi=jms.2005.303.306>), consulté le 20 mars 2020).
85. Ekaluo U.B, Udokpoh A.E. Ikpeme E.V et Peter E.U (2008), *Effect of chloroquine treatments on sperm count and weight of testes in male rats* (<https://www.ajol.info/index.php/gjpas/article/download/16793/31690>). Global Journal of Pure and Applied Sciences, 14(2), 175-177.
86. Ketaki R. Desai, Jignasa J. Dattani, Dhruvad K. Rajput et Nilofar Moid, « Role of curcumin on chloroquine phosphate-induced reproductive toxicity », *Drug and Chemical Toxicology*, vol. 35, n° 2, 1<sup>er</sup> avril 2012, p. 184–191 (ISSN 0148-0545 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0148-0545>), PMID 21774738 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21774738>), DOI 10.3109/01480545.2011.589846 (<https://dx.doi.org/10.3109/01480545.2011.589846>), lire en ligne (<https://doi.org/10.3109/01480545.2011.589846>), consulté le 20 mars 2020).
87. (en) Timothy P. Endy, Paul B. Keiser, Don Cibula et Mark Abbott, « Effect of Antimalarial Drugs on the Immune Response to Intramuscular Rabies Vaccination Using a Postexposure Prophylaxis Regimen », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 221, n° 6, 2 mars 2020, p. 927–933 (ISSN 0022-1899 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0022-1899>), DOI 10.1093/infdis/jiz558 (<https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz558>), lire en ligne (<https://academic.oup.com/jid/article/221/6/927/5611063>), consulté le 18 mars 2020).
88. Tsai TF *et al.*, *Chloroquine does not adversely affect the antibody response to yellow fever vaccine*, *J. Infect. Dis.*, 1986;154:726.
89. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP). *MMWR* 2002;51(RR-17):1:10.
90. Ostensen M (2006) *Antirheumatic therapy and reproduction. The influence on fertility, pregnancy and breast feeding*. *Z. Rheumatol.*, 65(3): 17-20, 222-4.
91. Michaelides, M. ; Stover, N.B. ; Francis, P.J. *et al.* (2011), *Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy*, *Arch. Ophthalmol.*, 129: 30-39
92. Riou, B. ; Barriot, P. ; Rimailho, A. *et al.* (1988), *Treatment of severe chloroquine poisoning*, *N. Engl. J. Med.*, 318(1): 1-6

93. A. Vaziri et B. Warburton, « Slow release of chloroquine phosphate from multiple taste-masked W/O/W multiple emulsions », *Journal of Microencapsulation*, vol. 11, n° 6, novembre 1994, p. 641–648 (ISSN 0265-2048 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0265-2048>), PMID 7884629 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884629>), DOI 10.3109/02652049409051114 (<https://dx.doi.org/10.3109/02652049409051114>), lire en ligne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884629>), consulté le 18 mars 2020).
94. Ramiro Picoli Nippes, Paula Derksen Macruz, Gabriela Nascimento da Silva et Mara Heloisa Neves Olsen Scaliante, « A critical review on environmental presence of pharmaceutical drugs tested for the covid-19 treatment », *Process Safety and Environmental Protection: Transactions of the Institution of Chemical Engineers, Part B*, vol. 152, août 2021, p. 568–582 (ISSN 0957-5820 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0957-5820>), PMID 34226801 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34226801>), PMCID 8243632 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/8243632>), DOI 10.1016/j.psep.2021.06.040 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.psep.2021.06.040>), lire en ligne (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226801>), consulté le 16 décembre 2022)
95. FDA (2013), Fiche ARALEN / Chloroquine phosphate ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/006002s043lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/006002s043lbl.pdf)), Ref ID:3402523 ; pour les interactions, voir p. 4 du [pdf] et concernant la grossesse, voir p. 3.
96. « Chloroquine et hydroxychloroquine (<https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>) », sur *RFCRPV* (consulté le 16 décembre 2022)
97. (en) A Chauhan et A Tikoo, « The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection: Chloroquine reprogrammes HIV infection », *HIV Medicine*, vol. 16, n° 10, novembre 2015, p. 585–590 (DOI 10.1111/hiv.12295 (<https://dx.doi.org/10.1111/hiv.12295>), lire en ligne (<http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12295>), consulté le 19 mars 2020).
98. (en) David J. Vigerust, Jonathan A. McCullers, Joseph Prescott et Andrea Marzi, « Chloroquine is effective against influenza A virus in vitro but not in vivo », *Influenza and Other Respiratory Viruses*, vol. 1, n°s 5-6, septembre 2007, p. 189–192 (ISSN 1750-2640 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1750-2640>) et 1750-2659 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1750-2659>), PMID 19453426 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453426>), PMCID PMC4941887 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941887>), DOI 10.1111/j.1750-2659.2007.00027.x (<https://dx.doi.org/10.1111/j.1750-2659.2007.00027.x>), lire en ligne (<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1750-2659.2007.00027.x>), consulté le 19 mars 2020).
99. (en) Nicholas I Paton, Lawrence Lee, Ying Xu et Eng Eong Ooi, « Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 11, n° 9, septembre 2011, p. 677–683 (ISSN 0066-4804 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0066-4804>) et 1098-6596 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1098-6596>), PMID 19506054 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506054>), PMCID PMC2715625 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2715625>), DOI 10.1016/S1473-3099(11)70065-2 (<https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2811%2970065-2>), lire en ligne (<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309911700652>), consulté le 19 mars 2020).
100. (en) Yiwu Yan, Zhen Zou, Yang Sun et Xiao Li, « Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model », *Cell Research*, vol. 23, n° 2, février 2013, p. 300–302 (ISSN 1001-0602 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1001-0602>) et 1748-7838 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1748-7838>), PMID 23208422 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208422>), PMCID PMC3567830 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3567830>), DOI 10.1038/cr.2012.165 (<https://dx.doi.org/10.1038/cr.2012.165>), lire en ligne (<http://www.nature.com/articles/cr2012165>), consulté le 19 mars 2020).
101. (en) Adrea Savarino, John R Boelaert, Antonio Cassone et Giancarlo Majori, « Table 1: The Single Nucleotide Polymorphisms in cathepsin B protein mined from literature PMID 16492714. », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3, n° 11, novembre 2003, p. 722–727 (DOI 10.1016/S1473-3099(03)00806-5 (<https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2803%2900806-5>), lire en ligne (<https://dx.doi.org/10.7717/peerj.7425/table-1>), consulté le 18 mars 2020).
102. (en) K. Coombs, E. Mann, J. Edwards et D. T. Brown, « Effects of chloroquine and cytochalasin B on the infection of cells by Sindbis virus and vesicular stomatitis virus. », *Journal of Virology*, vol. 37, n° 3, 1<sup>er</sup> mars 1981, p. 1060–1065 (ISSN 0022-538X (<https://portal.issn.org/resource/issn/0022-538X>) et 1098-5514 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1098-5514>), PMID 6262524 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6262524>), PMCID PMC4941887 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941887>), DOI 10.1111/j.1750-2659.2007.00027.x (<https://dx.doi.org/10.1111/j.1750-2659.2007.00027.x>), lire en ligne (<http://jvi.asm.org/content/37/3/1060>), consulté le 19 mars 2020).
103. (en) Ilenia Delogu et Xavier de Lamballerie, « Chikungunya disease and chloroquine treatment », *Journal of Medical Virology*, vol. 83, n° 6, juin 2011, p. 1058–1059 (DOI 10.1002/jmv.22019 (<https://dx.doi.org/10.1002/jmv.22019>), lire en ligne (<http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.22019>), consulté le 19 mars 2020).
104. R. K. Maheshwari, V. Srikantan et D. Bhartiya (1991), *Chloroquine enhances replication of Semliki Forest virus and encephalomyocarditis virus in mice*, *J. Virol.*, p. 992-995



114. <sup>(en)</sup> Stuart D. Dowall, Andrew Bosworth, Robert Watson et Kevin Bewley, « Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model », *Journal of General Virology*, vol. 96, n° 12, 1<sup>er</sup> décembre 2015, p. 3484–3492 (ISSN 0022-1317 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0022-1317>) et 1465-2099 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1465-2099>), PMID 26459826 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26459826>), PMCID PMC5410110 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410110>), DOI 10.1099/jgv.0.000309 (<https://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000309>), lire en ligne (<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000309>), consulté le 19 mars 2020).
115. <sup>(en)</sup> Darryl Falzarano, David Safronetz, Joseph Prescott et Andrea Marzi, « Lack of Protection Against Ebola Virus from Chloroquine in Mice and Hamsters », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 21, n° 6, juin 2015, p. 1065–1067 (ISSN 1080-6040 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1080-6040>) et 1080-6059 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1080-6059>), PMID 25988934 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988934>), PMCID PMC4451918 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451918>), DOI 10.3201/eid2106.150176 (<https://dx.doi.org/10.3201/eid2106.150176>), lire en ligne ([https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/6/15-0176\\_article.htm](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/6/15-0176_article.htm)), consulté le 19 mars 2020).
116. <sup>(en)</sup> John Arnst, « Could an old malaria drug help fight the new coronavirus? (<https://www.asbmb.org/asbmb-today/science/020620/could-an-old-malaria-drug-help-fight-the-new-coron>) », sur *asbmb.org*, *ASBMB Today*, 6 février 2020 (consulté le 18 mars 2020).
117. <sup>(en)</sup> E. Keyaerts, S. Li, L. Vijgen et E. Rysman, « Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 53, n° 8, 1<sup>er</sup> août 2009, p. 3416–3421 (ISSN 0066-4804 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0066-4804>) et 1098-6596 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1098-6596>), PMID 19506054 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506054>), PMCID PMC2715625 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2715625>), DOI 10.1128/AAC.01509-08 (<https://dx.doi.org/10.1128/AAC.01509-08>), lire en ligne (<http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01509-08>), consulté le 19 mars 2020).
118. <sup>(en)</sup> Andrea Cortegiani, Giulia Ingoglia, Mariachiara Ippolito et Antonino Giarratano, « A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 », *Journal of Critical Care*, mars 2020, S0883944120303907 (DOI 10.1016/j.jcrc.2020.03.005 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>), lire en ligne (<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944120303907>), consulté le 19 mars 2020).
119. <sup>(en)</sup> Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P et Raoult D, « Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 », *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, p. 105932 (PMID 32145363 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145363>), DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>)).
120. <sup>(en)</sup> Jianjun Gao, Zhenxue Tian, Xu Yang et Giancarlo Majori, « Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies ([https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14\\_2020.01047/\\_pdf-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf-char/en)) », *BioScience Trends*, vol. 14, n° 1, 2020, p. 72–73 (DOI 10.5582/bst.2020.01047 (<https://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01047>), lire en ligne ([https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14\\_2020.01047/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_article)), consulté le 18 mars 2020).
121. <sup>(en)</sup> Franck Touret et Xavier de Lamballerie, « Of chloroquine and COVID-19 », *Antiviral Research*, vol. 177, 1<sup>er</sup> mai 2020, p. 104762 (ISSN 0166-3542 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0166-3542>), DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104762 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>), lire en ligne (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220301145>), consulté le 17 mars 2020).
122. « La chloroquine, une piste pour lutter contre le SARS-CoV-2 », *Le Monde*, 17 mars 2020 (lire en ligne ([https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/03/17/la-chloroquine-une-piste-pour-lutter-contre-le-sars-cov-2\\_6033364\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/03/17/la-chloroquine-une-piste-pour-lutter-contre-le-sars-cov-2_6033364_1650684.html)), consulté le 17 mars 2020).
123. <sup>(en)</sup> « Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies ([https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub\\_2020.01047/\\_pdf-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub_2020.01047/_pdf-char/en)) », sur *jstage.jst.go.jp*, 2020 (consulté le 27 février 2020).
124. <sup>(en)</sup> Jianjun Gao, Zhenxue Tian, Xu Yang et Xiao Li, « Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies », *BioScience Trends*, vol. 14, n° 1, 2020, p. 72–73 (ISSN 1001-0602 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1001-0602>) et 1748-7838 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1748-7838>), PMID 23208422 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208422>), PMCID PMC3567830 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3567830>), DOI 10.5582/bst.2020.01047 (<https://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01047>), lire en ligne ([https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14\\_2020.01047/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_article)), consulté le 19 mars 2020).
125. <sup>(en)</sup> Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W et Xiao G., « Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro », *Cell Research*, vol. 30, n° 3, 2020, p. 269–271 (DOI 10.1038/s41422-020-0282-0 (<https://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>), lire en ligne (<https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0#citeas>)).

126. (en) Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang et Xinglou Yang, « Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro », *Cell Research*, vol. 30, n<sup>o</sup> 3, mars 2020, p. 269–271 (ISSN 1001-0602 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1001-0602>) et 1748-7838 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1748-7838>), PMID 32020029 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>), PMCID PMC7054408 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408>), DOI 10.1038/s41422-020-0282-0 (<https://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>), lire en ligne (<http://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>), consulté le 18 mars 2020).
127. Registre chinois des essais cliniques, ou ChiCTR, acronyme de *Chinese Clinical Trial Register* ; références des essais : ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029741, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, ChiCTR2000029542
128. (ch) Ruiyuan Cao, Leike Zhang et Xinglou Yang, The multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus Pneumonia, « Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia », *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, vol. 43, n<sup>o</sup> 00, 20 février 2020, E019–E019 (ISSN 1001-0939 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1001-0939>) et 1748-7838 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1748-7838>), PMID 32020029 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>), PMCID PMC7054408 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408>), DOI 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019 (<https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019>), lire en ligne (<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm>), consulté le 18 mars 2020).
129. (en) Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P et Raoult D, « Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 », *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, p. 105932 (PMID 32145363 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145363>), DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>)).
130. Florian Gouthière, « Covid-19 : la chloroquine a-t-elle été utilisée pour soigner les malades en Chine ? ([https://www.liberation.fr/checknews/2020/03/25/covid-19-la-chloroquine-a-t-elle-ete-utilisee-pour-soigner-les-malades-en-chine\\_1782990](https://www.liberation.fr/checknews/2020/03/25/covid-19-la-chloroquine-a-t-elle-ete-utilisee-pour-soigner-les-malades-en-chine_1782990)) », sur *Libération.fr*, 25 mars 2020 (consulté le 27 mars 2020)
131. (en) Franck Touret et Xavier de Lamballerie, « Of chloroquine and COVID-19 », *Antiviral Research*, vol. 177, mai 2020, p. 104762 (ISSN 0166-3542 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0166-3542>), DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104762 (<https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>), lire en ligne (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220301145>), consulté le 19 mars 2020).
132. Unité des Virus Émergents (UVE), université d'Aix-Marseille, IRD 190, Inserm 1207, IHU Méditerranée Infection.
133. « De Marseille à Fox News : comment les essais de Didier Raoult sur la chloroquine ont convaincu Donald Trump (<https://www.marianne.net/politique/de-marseille-fox-news-comment-les-essais-de-didier-raoult-sur-la-chloroquine-ont-convaincu>) », sur *Marianne*, 20 mars 2020 (consulté le 22 mars 2020).
134. (en-GB) David Smith, « Trump sows confusion with claim coronavirus drug will be ready soon », *The Guardian*, 19 mars 2020 (ISSN 0261-3077 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0261-3077>), lire en ligne (<https://www.theguardian.com/us-news/2020/mar/19/coronavirus-drug-trump-confusion-malaria-treatment-readiness>), consulté le 22 mars 2020).
135. « Pandémie. Coronavirus : Trump sème la confusion en promettant un traitement *presque immédiatement* (<https://www.courrierinternational.com/article/pandemie-coronavirus-trump-seme-la-confusion-en-promettant-un-traitement-presque>) », sur *Courrier international*, 20 mars 2020 (consulté le 22 mars 2020).
136. (en-CA) News, « Arizona man dies, wife in critical condition after taking aquarium cleaner containing malaria drug for coronavirus (<https://nationalpost.com/news/arizona-man-dies-after-taking-chloroquine-for-coronavirus>) », sur *National Post*, 24 mars 2020 (consulté le 24 mars 2020).
137. « Coronavirus : un homme meurt après avoir avalé du phosphate de chloroquine, un produit pour aquarium (<https://www.lavoixdunord.fr/730574/article/2020-03-24/coronavirus-un-homme-tue-apres-avoir-avale-du-phosphate-de-chloroquine>) », sur *LA VDN*, 24 mars 2020 (consulté le 24 mars 2020).
138. « Des cas d'empoisonnement à la chloroquine (<https://www.tvanouvelles.ca/2020/03/23/des-cas-dempoisonnement-a-la-chloroquine>) », sur *TVA Nouvelles* (consulté le 25 mars 2020).
139. « COVID-19 : les ordonnances de chloroquine et d'hydroxychloroquine jugées inappropriées (<http://www.cmq.org/page/fr/covid-19-les-ordonnances-de-chloroquine-et-d-hydroxychloroquine-jugees-inappropriees.aspx>) », sur *Collège des médecins du Québec* (consulté le 24 mars 2020).
140. « Chloroquine pour la COVID-19 : des ordonnances *inappropriées et non indiquées* (<https://www.lesoleil.com/actualite/sante/chloroquine-pour-la-covid-19-des-ordonnances-inappropriees-et-non-indiquees-8751babb0b5173e4f65286bb3fe6b6bd>) », sur *Le Soleil*, 23 mars 2020 (consulté le 24 mars 2020).
141. Lindzi Wessel, « ‘It’s a nightmare.’ How Brazilian scientists became ensnared in chloroquine politics », *Science*, 22 juin 2020 (ISSN 0036-8075 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0036-8075>) et 1095-9203 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1095-9203>), DOI 10.1126/science.abd4620 (<https://dx.doi.org/10.1126/science.abd4620>), lire en ligne (<https://www.sciencemag.org/news/2020/06/it-s-nightmare-how-brazilian-scientists-became-ensnared-chloroquine-politics>), consulté le 25 juin 2020)
142. <https://www.medicalfacts.nl/2020/04/15/chloroquine-studie-afgeblazen-na-onregelmatig-hartritmestoornissen/>

143. (en) <https://www.theguardian.com/science/2020/may/22/hydroxychloroquine-trumps-covid-19-cure-increases-deaths-global-study-finds>
144. Danielle Messenger, « L'étude du Lancet sur la chloroquine suscite des questions de scientifiques (<https://www.franceinter.fr/sciences/l-etude-du-lancet-sur-la-chloroquine-suscite-des-questions-de-scientifiques>) », sur *France inter*, 30 mai 2020
145. (en) Andrea Savarino, Mothanje B Lucia, Flavio Giordano et Roberto Cauda, « Risks and benefits of chloroquine use in anticancer strategies », *The Lancet Oncology*, vol. 7, n<sup>o</sup> 10, octobre 2006, p. 792–793 (ISSN 1001-0939 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1001-0939>) et 1748-7838 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1748-7838>)), PMID 32020029 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>), PMCID PMC7054408 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408>), DOI 10.1016/S1470-2045(06)70875-0 (<https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045%2806%2970875-0>), lire en ligne (<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204506708750>), consulté le 18 mars 2020).
146. (en) Andrea Savarino, Mothanje B Lucia, Flavio Giordano et Roberto Cauda, « Adding Chloroquine to Conventional Chemotherapy and Radiotherapy for Glioblastoma Multiforme », *Annals of Internal Medicine*, vol. 144, n<sup>o</sup> 5, 7 mars 2006, p. 1–31 (ISSN 0003-4819 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0003-4819>) et 1748-7838 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1748-7838>)), PMID 32020029 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>), PMCID PMC7054408 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054408>), DOI 10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00004 (<https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00004>), lire en ligne (<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00004>), consulté le 18 mars 2020).
147. « Disseminated Primary Cutaneous CD8+ Small/Medium-sized Pleomorphic T-cell Lymphoma Responding to Hydroxychloroquine (<http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2002>) », sur *medicaljournals.se* (DOI 10.2340/00015555-2002 (<https://dx.doi.org/10.2340/00015555-2002>), consulté le 20 mars 2020).
148. (en) Spiros Vlahopoulos et Elena Critselis, « New Use for Old Drugs? Prospective Targets of Chloroquines in Cancer Therapy (<http://www.eurekaselect.com/123346/article>) », sur *Current Drug Targets*, 31 juillet 2014 (DOI 10.2174/1389450115666140714121514 (<https://dx.doi.org/10.2174/1389450115666140714121514>), consulté le 20 mars 2020).
149. (en) Julie Ducharme et Robert Farinotti, « Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Chloroquine », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 31, n<sup>o</sup> 4, 1<sup>er</sup> octobre 1996, p. 257–274 (ISSN 1179-1926 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1179-1926>)), DOI 10.2165/00003088-199631040-00003 (<https://dx.doi.org/10.2165/00003088-199631040-00003>), lire en ligne (<https://doi.org/10.2165/00003088-199631040-00003>), consulté le 20 mars 2020).
150. (en) « WHO Model List of Essential Medicines ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML\\_18\\_eng.pdf?ua=1%20WHO Model List of Essential Medicines,%202018th list](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1%20WHO%20Model%20List%20of%20Essential%20Medicines,%202018th%20list)) », sur *who.int*, avril 2013 (consulté le 5 avril 2020).
151. (en) Lyndal R. Emerson, Martin E. Nau, Rodger K. Martin et Dennis E. Kyle, « Relationship between Chloroquine Toxicity and Iron Acquisition in *Saccharomyces cerevisiae* », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 46, n<sup>o</sup> 3, 1<sup>er</sup> mars 2002, p. 787–796 (ISSN 0066-4804 (<https://portal.issn.org/resource/issn/0066-4804>) et 1098-6596 (<https://portal.issn.org/resource/issn/1098-6596>)), PMID 11850263 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850263>), DOI 10.1128/AAC.46.3.787-796.2002 (<https://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.3.787-796.2002>), lire en ligne (<https://aac.asm.org/content/46/3/787>), consulté le 19 mars 2020).

## Voir aussi

Sur les autres projets Wikimedia :

*Chloroquine* (<https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Chloroquine?uselang=fr>), sur Wikimedia Commons

### Articles connexes

- Neil Hamilton Fairley
- Mario Pinotti (en)
- Méfloquine
- Paludisme
- Antipaludique
- Famar Lyon

### Liens externes

- 
- Ressources relatives à la santé : ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL76>) · DrugBank (<https://www.drugbank.ca/drugs/DBDB00608>) · International Union of Pharmacology (<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?ligandId=5535>) · Medical Subject Headings (<https://mesh.b.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D002738>) · National Drug File (<http://bioportal.bioontology.org/ontologies/NDFRT?p=classes&conceptid=N0000147767>) · PatientLikeMe (<https://www.patientslikeme.com/treatments/show/chloroquine>) · Store medisinske leksikon (<https://sml.snl.no/klorokin>)
- Notice dans un dictionnaire ou une encyclopédie généraliste : *Britannica* (<https://www.britannica.com/science/chloroquine>)
- Notices d'autorité : LCCN (<http://id.loc.gov/authorities/sh93001667>) · Japon (<https://id.ndl.go.jp/auth/ndlna/00577021>) · Israël ([http://olduli.nli.org.il/F/?func=find-b&local\\_base=NLX10&find\\_code=UID&request=987007551569205171](http://olduli.nli.org.il/F/?func=find-b&local_base=NLX10&find_code=UID&request=987007551569205171))
- RFCPV, « Chloroquine – Point d'information (<https://www.rfcpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>) », sur *Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance*, 5 mars 2020 (consulté le 17 mars 2020)
- Compendium suisse des médicaments : spécialités contenant Chloroquine (<http://compendium.ch/search/all/Chloroquine/startwith/fr>)
- Spectre UV, visible et spectre de masse (<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=54-05-7&Units=SI>) sur NIST
- Lire en ligne (<http://history.amedd.army.mil/booksdocs/wwii/infectiousdisvolii/chapter18.htm>), sur *history.amedd.army.mil*

---

Ce document provient de « <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chloroquine&oldid=215667088> ».