



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 30

HYDROXYCHLOROQUINE : REVUE DE LITTÉRATURE ET ETUDE DES INTERACTIONS AVEC LES PROTEASES EN COMPARAISON AVEC D AUTRES QUINOLEINES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Mantala KONATE

Né le 05 Novembre 1992 à Kayes (MALI)

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Hydroxychloroquine; Quinoléine; ArgusLab; COVID-19; Protéases

Membres du Jury :

Monsieur Azeddine IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mohammed OULAD BOUYAHYA IDRISI

Professeur de Chimie Analytique

Monsieur M'hammed ANSAR

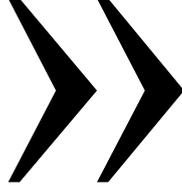
Professeur de Chimie Organique

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la
Coopération** Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

FMFA

Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Saïd
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
(Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURLARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUIJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique
AVRIL 2006	
Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina
Marr.	
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
*Enseignant militaire	
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie
Octobre 2007	
Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUMI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie

Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

*Enseignant militaire

Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
AVRIL 2013	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
MARS 2014	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
*Enseignant militaire

Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale

Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*

Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

*Enseignant militaire

O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR



Dédicaces

A mes très chers parents,

KONATE DJIGUIBA ET DIAKITE NIELEKORO

*Mes chers parents, beaucoup de mots me viennent en esprit
mais aucun ne semble assez profond pour témoigner
de tout l'amour que j'ai pour vous.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mes sentiments les plus forts, mon profond respect
et ma plus grande gratitude.*

*Qu'ALLAH dans sa miséricorde vous accorde longévité,
santé afin que vous soyez encore plus fiers de moi.*

A mes très chers frères et sœurs

Kani, Fatoumata, Samba , Kandé

J'aimerais à travers ce modeste travail vous remercier pour votre soutien indéfectible, pour votre amour sans commune mesure et pour la patience dont vous avez fait montre malgré les obstacles qui se sont dressés sur mon chemin.

Qu'ALLAH vous bénisse, et me permette de me montrer digne de toute l'affection que je reçois au quotidien.

A mon frère d'une autre mère

Dr NANAKASSE

Merci pour toute l'aide que tu as eu à apporter à mes parents à mon absence, un véritable ami est celui sur qui on peut compter en toute circonstance.

A mon cher Tonton Issa NTRAORE

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour
que vous me portez depuis mon enfance. Merci pour votre présence,
merci d'avoir été un exemple pour moi ; un exemple
de courage, d'exigence et de réussite.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur
et longévité afin que la boussole que vous êtes puisse
continuer à me guider.*

A la famille DOUMBIA

*Vous avez été une deuxième famille pour moi,
et m'avez offert gîte et couvert. Merci pour tout !*

A mes chers amis :

*Khadija , Adam , Saliou , Amadou , Théo , Mathieu, Cheick
Hamala, Fadimata TOURE, Niamaa, Amra, Mouna , Lass ,
Ana, Kowido, Azary, Dija , Rokia DIARRA , Adam ,
Denon, Jean-Marie*

A toute ma promotion de la FMPP



Remerciements

A Notre Maître et Président de jury

M. le Professeur Azeddine IBRAHIMI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Nous sommes conscients du privilège que vous nous accordez en posant un regard d'expert sur ce modeste travail.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent vos compétences, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

M. le Professeur Jaouad EL HARTI

*Je vous remercie pour la confiance que vous
m'avez accordée en acceptant de m'accompagner sur
ce sujet de thèse, pour votre disponibilité et votre patience.*

*Vous m'avez tendu la main au moment
où j'en avais le plus besoin.*

*Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde
gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés
afin que ce travail puisse aboutir.*

*Cher maître, Merci et qu'ALLAH dans sa miséricorde
vous le rende au centuple.*

*A Notre Maître et juge de thèse,
M. le Professeur M'Hammed ANSAR*

*C'est un grand honneur pour nous de vous avoir
dans notre jury de thèse*

Merci pour l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

*Nous sommes conscients de la chance qu'est nôtre d'avoir un
éminent professeur comme vous dans notre jury.*

*Permettez-nous, cher maître, de vous adresser nos sincères
remerciements.*

*A Notre Maître et juge de thèse,
M. le Professeur Mohammed Oulad Bouyahya IDRISSE*

*Professeur, le fait que vous ayez accepté de siéger dans
ce jury nous est allé droit au cœur.*

*Cela ne nous a guère surpris, car votre investissement
dans la bonne formation des étudiants est de notoriété publique.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir comme
juge de thèse.*

*Cher maître, veuillez agréer l'expression
de notre profonde gratitude.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

HCQ	: Hydroxychloroquine
HCQS	: Sulfate d'hydroxychloroquine
CQ	: Chloroquine
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
GR	: Globule Rouge
C-jun	: Protéine c-jun
UVB	: Ultraviolet B
APS	: Antipaludéen de Synthèse
4AQ	: 4-Aminoquinoléine
CYP	: Enzyme du Cytochrome
RAC	: racémique
Cellules RPE	: cellules primaires de l'épithélium pigmentaire rétinien
LS	: Lupus Systémique
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARMM	: Antirhumatismal modificateur de la maladie
COVID	: Corona Virus Disease (Maladie à coronavirus)
SRAS	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
USP	: United States Pharmacopeia (Pharmacopée Américaine)
FDA	: Food and Drug Administration (Administration Américaine des Drogues et de la nourriture)
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
AZ	: Azithromycine
ECG	: Electrocardiogramme
AU	: Acide urique
m/z	: Rapport masse sur charge



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Structure chimique de la Quinine.....	3
Figure 2: Structure chimique de base des 4-AQ.....	3
Figure 3: Synthèse de Skraup.....	5
Figure 4: Synthèse de l'hydroxychloroquine.....	6
Figure 5: Stratégie de protection deprotection de la chloracetone.....	7
Figure 6: Elimination de l'étape de protection deprotection.....	7
Figure 7: Optimisation de la réaction d'amination réductrice.....	8
Figure 8: Dernière étape de la synthèse d'HCQ.....	8
Figure 9: Synthèse des énantiomères d'HCQ.....	9
Figure 10: Formule développée de l'HCQ.....	10
Figure 11: Spectre d'absorption UV d'HCQ.....	11
Figure 12: Spectre Infrarouge de l'HCQ.....	12
Figure 13: Spectre RMN ¹³ C d'HCQ.....	13
Figure 14: spectre RMN d'HCQ.....	15
Figure 15: Spectre de masse d'HCQ.....	16
Figure 16: Mécanisme de fragmentation spectrale de masse pour HCQ.....	17
Figure 17: Stéréo-isomères d'HCQ.....	18
Figure 18: spectres de masse de HCQ et de l'étalon interne.....	21
Figure 20: Impuretés de HCQ (C) HCQ I (D) HCQ II.....	22
Figure 19: Spectres de masse d'HCQ et ses impuretés.....	22
Figure 21: Séparation Chromatographique d'HCQ et ses métabolites.....	23
Figure 22 : Résultats de l'analyse Chromatographique.....	24
Figure 23: Voltammogrammes différentiels d'impulsions pour HCQ.....	26
Figure 24: Résultats de la Voltampérométrie (HCQ).....	28
Figure 25: Résultats obtenus avec l'électrode GC/PAPA SAM.....	30
Figure 26: Courbes de titrage potentiométriques.....	31
Figure 27: Groupements fonctionnels d'HCQ.....	35
Figure 28: Mécanismes moléculaires potentiels de l'HCQ pendant l'auto-immunité.....	37
Figure 29: Mécanismes moléculaires potentiels de l'HCQ pendant l'auto-immunité.....	39
Figure 30: Effets cellulaires potentiels de l'HCQ pendant l'auto-immunité.....	41
Figure 31: Propriétés pharmacocinétiques de l'HCQ et de la CQ.....	44

Figure 32: les métabolites d'HCQ.....	47
Figure 33: Biotransformation du racémique d'HCQ.....	47
Figure 34 : Risque de Toxicité suite à l'utilisation d'HCQ.....	51
Figure 35: œil droit d'une patiente atteinte d'un syndrome de Sharp, traitée par HCQ.....	53
Figure 36: Tomographie en cohérence optique (OCT),.....	53
Figure 37: Imagerie multimodale de la maculopathie en « œil de bœuf » induite par l'HCQ.....	56
Figure 38: Electrocardiogrammes d'une patiente sous HCQ.....	58
Figure 39: Physiopathologie des manifestations cliniques de la cardiotoxicité induite par l'HCQ.....	59
Figure 40: Pigmentation maculaire gris-bleutée sur les cuisses.....	60
Figure 41: Structure de la Chloroquine.....	63
Figure 42: Structure de l'Amodiaquine.....	64
Figure 43: structure de l'Amopyroquine.....	65
Figure 44: Structures de l'Amodiaquine et de l'Isoquine.....	65
Figure 45: Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5 et de l'effet de l'HCQ.....	72
Figure 46 : lacunes dans les connaissances et programme de recherche.....	83
Figure 47: Structure de la protéase.....	91
Figure 48: Vue prospective de la conformation active d'HCQ.....	92
Figure 49: Vue prospective de la conformation active de la Chloroquine.....	92
Figure 50: Vue prospective de la conformation active d'Amodiaquine.....	93
Figure 51: Vue prospective de la conformation active de Primaquine.....	93
Figure 52 : Vue prospective de la conformation active de la Nitroxoline.....	94
Figure 53 : Vue prospective de la conformation active de Dictamnine.....	94
Figure 54: Interactions cible-ligand Hydroxychloroquine.....	96
Figure 55: Interactions cible-ligand de la Chloroquine.....	97
Figure 56: Interactions cible-ligand de l'Amodiaquine.....	98
Figure 57: Interactions cible-ligand de la primaquine.....	99
Figure 58 : Interactions cible-ligand de la Nitroxoline.....	100
Figure 59 : Interactions cible-ligand de la Dictamnine.....	101

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Longueur d'onde (cm^{-1}) et Transmittance (T%).....	12
Tableau II: Droite d'étalonnage pour la détermination quantitative d'HCQ par DPV et spectrophotométrie UV	27
Tableau III: Comparaison des Caractéristiques des Capteurs	32
Tableau IV: Comparaison de la méthode d'électrode sélective ionique HCQ proposée avec les méthodes publiées	34
Tableau V: Excrétion des 4-aminoquinoléines	48
Tableau VI: Mise à jour des recommandations de dépistage de la maculopathie toxique aux A.P.S..	55
Tableau VII: Indications d'hydroxychloroquine	66
Tableau VIII: Critères 1982 modifiés en 1997 pour la classification du L.E.S.....	69
Tableau IX: Indications et doses traditionnelles pour l'usage HCQ.....	78
Tableau X: Résultats du Docking en fonction des molécules étudiées	102
Tableau XI: Détails des Interactions hydroxychloroquine-protéases	103
Tableau XII : Détails des Interactions Chloroquine-protéases	104
Tableau XIII: Détails des Interactions Amodiaquine-protéases	105
Tableau XIV: Détails des Interactions Primaquine-protéases.....	106
Tableau XV : Détails des Interactions Nitroxoline-protéases	106
Tableau XVI : Détails des Interactions Dictamnine-protéases	107



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	4
A. ETUDE CHIMIQUE :	5
I. Synthèse Chimique	5
1) Synthèse du noyau Quinoléine :	5
2) Synthèse de l'Hydroxychloroquine :	6
a) Méthode De Surrey et al :.....	6
b) Méthode de synthèse en flux continu :.....	7
3) Synthèse des énantiomères :	9
II. Propriétés physico-chimiques :	10
1) Spectrophotométrie UV-visible :	11
2) Spectrométrie Infrarouge :	12
3) Spectroscopie RMN :.....	13
4) Spectrométrie de masse :	16
5) Stéréo-isomérie:	18
III. Méthodes d'identification et de dosage :	19
1) Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) :	19
a/ Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem quadripôle (lc-sm/sm) :.....	20
b) HPLC couplé à un détecteur fluorimétrique (HPLC-FL).....	23
c) HPLC couplé à un détecteur UV (HPLC-UV) :.....	24
2) Techniques Electrochimiques :	25
a) Differential Pulse Voltammetry (DPV) la Voltampérométrie à Impulsions Différentielles :.....	25
b) Échantillon pur; b) 3,5 / 105; c) 6,9 / 105; et (d) 1/104mol l ⁻¹	26
c) Voltampérométrie Cyclique (Square Wave Voltammetry SWV).....	28
d) Usage de capteurs potentiométriques :	29
B. ETUDE PHARMACOLOGIQUE	35
I. Relation Structure-Activité (RSA) :	35

II. Mécanismes d'action :	36
1) Effets moléculaires :	36
2) Effets cellulaires :	40
3) Effets schizonticide :	41
4) Effets antimicrobiens :	42
5) Effets hématologiques :	42
6) Effets métaboliques :	43
a. Effets sur la glycémie :	43
b. Effets sur le profil lipidique :	43
7) Effets de « photoprotection » :	43
III. Pharmacocinétique :	44
1) Absorption :	45
2) Distribution :	45
3) Métabolisme :	46
4) Elimination :	48
5) érosélectivité :	49
IV. Effets indésirables :	49
1) Rétinopathie :	49
a. Mécanisme de la toxicité rétinienne :	49
b. Facteurs de risque :	50
e. Couches rétiniennes atteintes :	52
f. Pronostic visuel :	54
g. Recommandations de dépistage de la toxicité rétinienne :	54
2) Cardiotoxicité :	57
a) Mécanisme de la toxicité cardiaque :	57
b) Diagnostic de la toxicité cardiaque :	57
3) Effets indésirables cutanés :	60
4) Surdité :	61
5) Effets indésirables psychiatriques :	61
6) Syndrome DRESS :	62

7) Affections du système nerveux et affections hématologiques :.....	62
8) Effets indésirables gastro-intestinaux et hépatobiliaires :.....	62
V. Analogues structuraux :	63
1) Chloroquine :	63
2) Amodiaquine et dérivés :	63
a. Amodiaquine :.....	63
b. Amopyroquine :.....	64
c. Isoquine :.....	65
C. ETUDES THERAPEUTIQUES	66
I. Indications et Usages cliniques :	66
1) Troubles rhumatologiques :	67
a. Lupus systémique ou lupus érythémateux aigu disséminé	67
b. Polyarthrite rhumatoïde :	70
c. Syndrome de SJOGREN :.....	70
d. Syndrome des antiphospholipides :	71
2) Applications en oncologie :	73
3) Maladies infectieuses :.....	73
a. Le VIH :	73
b. La fièvre Q :.....	74
c. Maladie de WHIPPLE :	74
d. Malaria :.....	75
e. Infections fongiques :.....	75
f. Autres maladies infectieuses :	75
4) Application dans les maladies neurologiques :.....	76
5) Application dans divers autres troubles :	76
a. La sarcoïdose	76
b. Porphyrie cutanée tardive :	76
c. Stomatite ulcéreuse chronique :.....	77
d. Eruption de lumière polymorphe :.....	77
II. Contre-indications :	79

III. Interactions médicamenteuses :	79
IV. Grossesse et allaitement.....	80
D. PERSPECTIVES :	82
PARTIE PRATIQUE : ETUDE DES INTERACTIONS DE L’HYDROXYCHLOROQUINE AVEC LES PROTEASES EN COMPARAISON AVEC D’AUTRES QUINOLEINES	84
A. ACTUALITÉ (PLACE DE L’HCQ DANS LA LUTTE CONTRE LA COVID-19).....	86
I. Presentation de la maladie :	86
II. Traitement « supposé » de la COVID19 par l’HCQ :	87
B. MATÉRIELS ET MÉTHODES :	91
C. RÉSULTATS ET DISCUSSION :	95
CONCLUSION GENERALE	108
RESUMES.....	108
BIBLIOGRAPHIE.....	108



L'hydroxychloroquine est une 4-aminoquinoléine appartenant au groupe des antipaludéens de synthèse[1, 2]. Elle dérive du noyau quinoléine de la quinine qui elle-même est un composé de l'écorce de quinquina[3].

Dans les années 1600, les Jésuites qui ont fait du prosélytisme au Chili ont découvert chez les Incas que l'écorce du Quinquina pouvait guérir le paludisme[4, 5]. Lorsque l'armée Japonaise a occupé Java pendant la seconde guerre mondiale, l'approvisionnement naturel en quinine a été perdu et la synthèse des Antipaludéens s'est poursuivie aux Etats Unis[6] . La Quinacrine a été utilisée, mais a eu l'effet secondaire désagréable de tacher la peau. La Chloroquine a été synthétisée pour la première fois en 1934, et l'Hydroxychloroquine en 1946 et proposée comme alternative plus sûre à la chloroquine en 1955[7].

Bien qu'initialement synthétisés pour traiter le paludisme, la reconnaissance des bienfaits des antipaludéens dans d'autres maladies à l'exception du paludisme remonte à 1894, lorsque Payne a rapporté que la quinine était efficace dans le lupus cutané[1] .

En plus des propriétés anti malariques, l'hydroxychloroquine s'est avérée avoir d'autres propriétés notamment anti-inflammatoire, immunomodulatrice, de photoprotection , antithrombotique et bien d'autres[8] . Nonobstant ces nombreuses propriétés, l'hydroxychloroquine peut entraîner de façon non rare des troubles gastro-intestinaux, beaucoup plus rarement des effets secondaires plus sévères avec au premier plan la rétinopathie[9].

L'hydroxychloroquine en cette année 2020 s'est retrouvée au premier plan de l'actualité pour le potentiel qu'il aurait à traiter la COVID 19 causée par le SARSCOV 2[10].

Ce travail qui est constitué d'une partie théorique et une autre complémentaire pratique vise à apporter notre contribution pour mieux faire connaître cette molécule, explorer des études pharmaceutiques et évaluer les interactions de l'hydroxychloroquine avec les protéases en comparaison avec d'autres quinoléines .

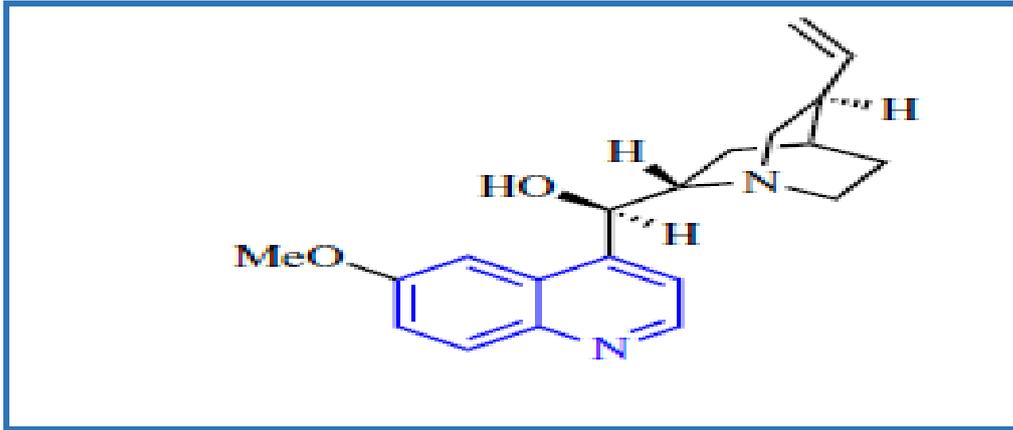


Figure 1: Structure chimique de la Quinine

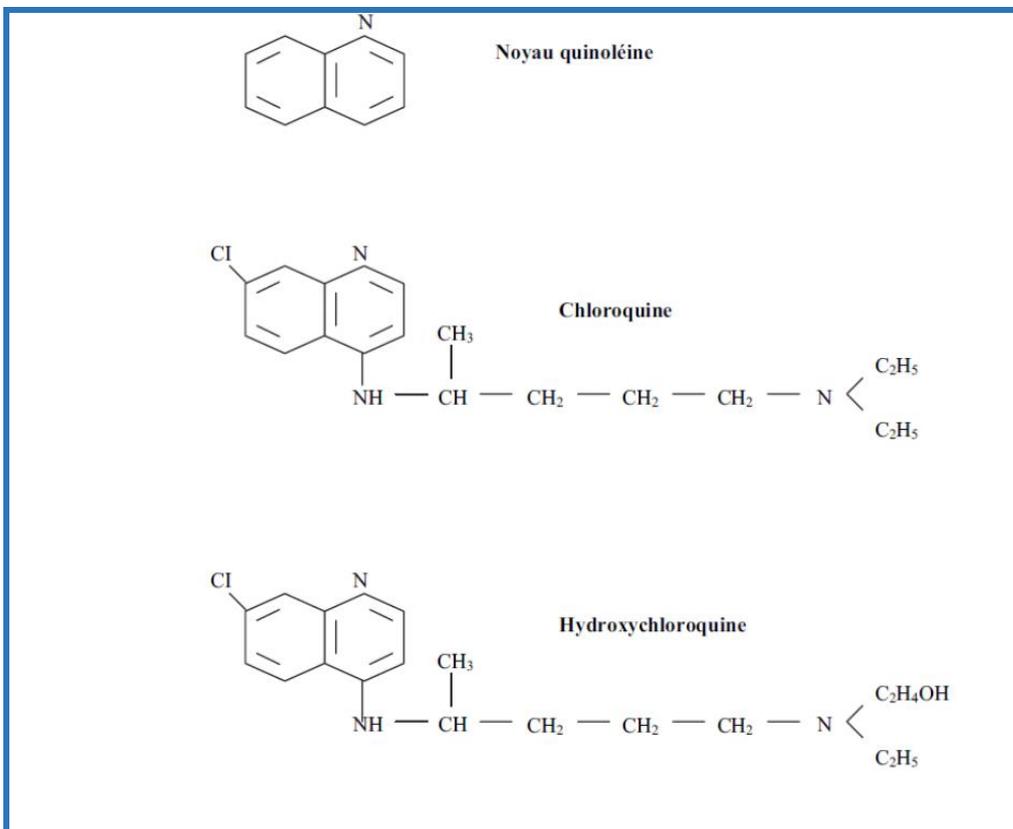


Figure 2: Structure chimique de base des 4-AQ



A. ETUDE CHIMIQUE :

I.Synthèse Chimique

1) Synthèse du noyau Quinoléine :

Une méthode de synthèse très efficace, a été développée par Skraup et al.[11] . Ainsi, ils ont étudié la synthèse de la quinoléine, en faisant réagir l'aniline avec du glycérol en présence de l'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène. Un chauffage à 100°C est nécessaire.

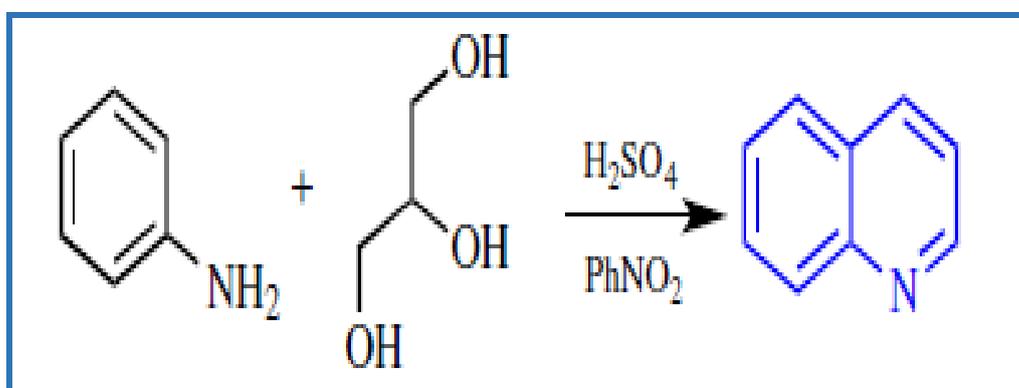


Figure 3: Synthèse de Skraup

Les auteurs ont montré dans cet exemple, que le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant. Du sulfate ferreux peut être ajouté afin de réduire la violence de la réaction [12].

2) Synthèse de l'Hydroxychloroquine :

a) Méthode De Surrey et al :

La méthode développée par Surrey et al[13, 14] s'effectue en plusieurs temps (voir figure 4)

- 1^{ère} réaction : la 1-halo-4-pentanone (A), de préférence la 1-chloroacétone, est traitée avec de la 2-éthylaminoéthanol (B) pour donner du 5-(N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl) amino) pentan-2-one (C)
- 2^{ème} réaction : L'amination de façon réductrice, du composé (C) pour donner la chaîne latérale basique, on obtient ainsi le 5-(N-éthyl-N-2-hydroxyéthylamino)-2-pentylamine ou hydroxynovoldiamine (D)
- 3^{ème} réaction : la dernière étape consiste à la condensation de cette chaîne basique avec la 4,7-dichloroquinoléine (E), pour obtenir le produit désiré 7-chloro-4-5 (N-éthyl-N-2-hydroxyéthylamino) -2-pentyl) aminoquinoleine (F).

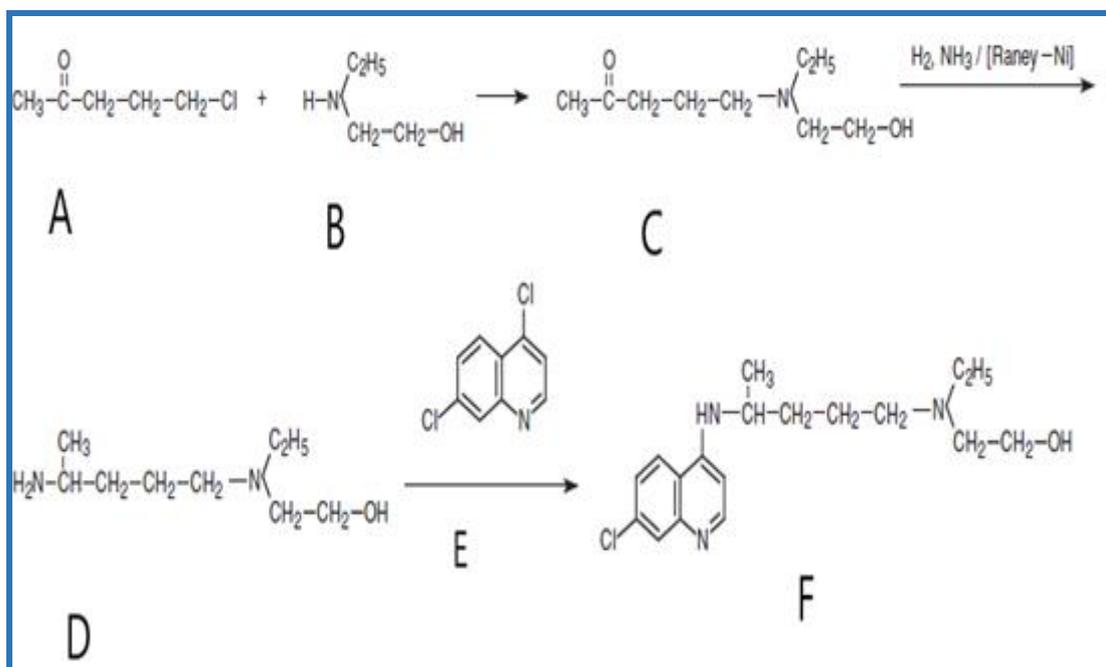


Figure 4: Synthèse de l'hydroxychloroquine

b) Méthode de synthèse en flux continu :

C'est une variante de la précédente méthode, permettant d'optimiser la synthèse d'intermédiaires clés.

Dans un premier temps, elle permet de faire fi d'un facteur de coût important dans la première méthode ; car la réaction permettant la synthèse de la 5- (N-éthyle(2-hydroxyéthyl) amino) pentan-2-one est un facteur de coût important car elle nécessite une stratégie de protection-déprotection de la chloracétone de départ[15, 16].

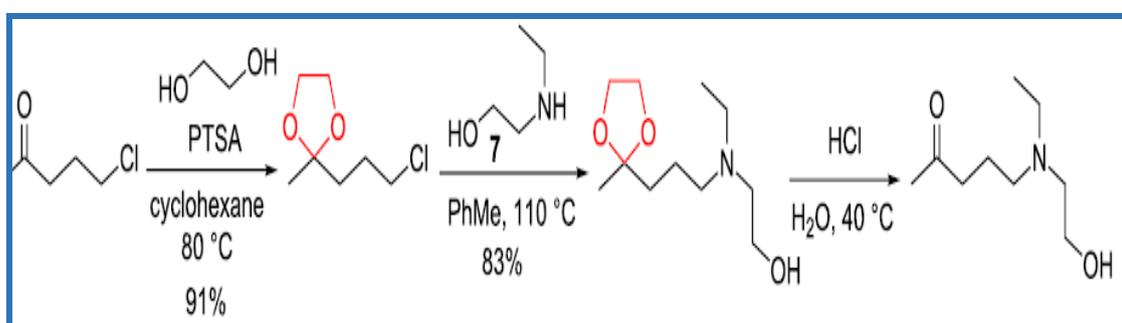


Figure 5: Stratégie de protection -déprotection de la chloracétone

La présente méthode permet ainsi d'éliminer ces étapes de protection -déprotection

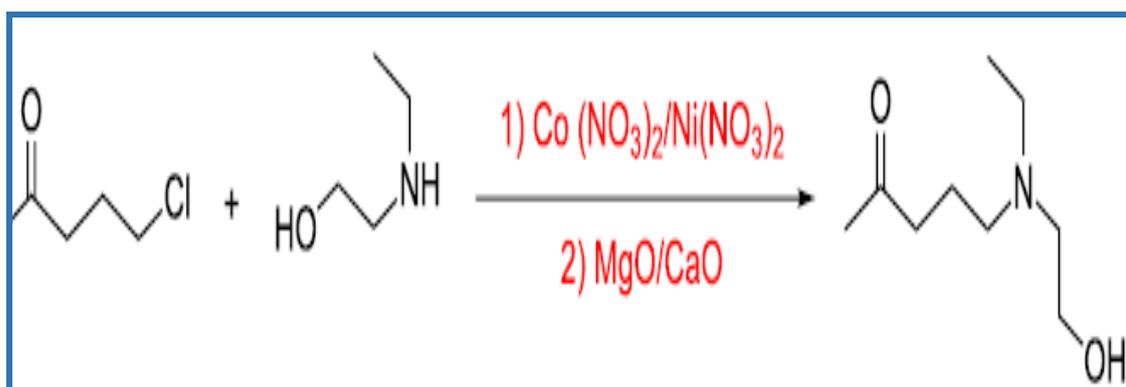


Figure 6: Elimination de l'étape de protection-déprotection

Dans un second temps, optimiser la réaction d'amination réductrice. Pour cela Li et al.[16] ont développé des conditions de chimie de flux utilisant le nickel de Raney comme catalyseur dans la synthèse du composé 5-(N-éthyl-N-2-hydroxyéthylamino)-2-pentylamine dans un réacteur à cuve à agitation à continue.

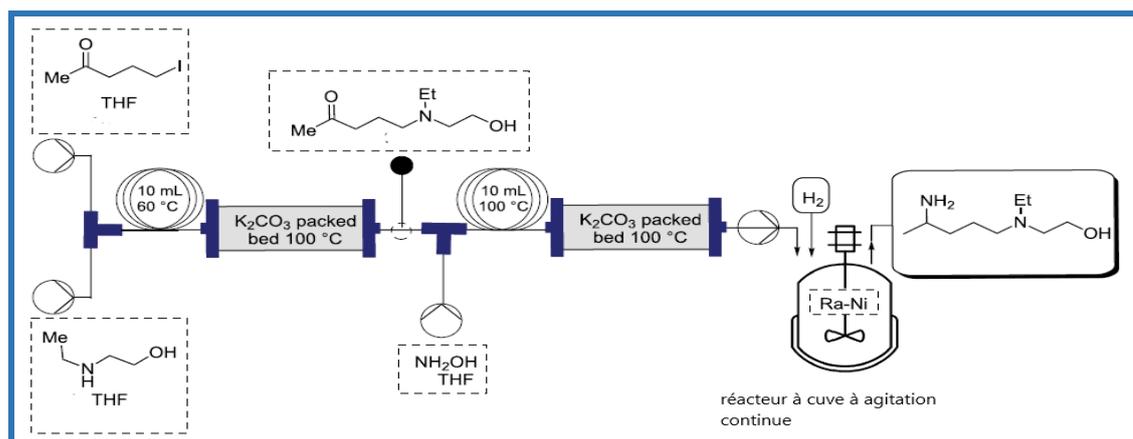


Figure 7: Optimisation de la réaction d'amination réductrice

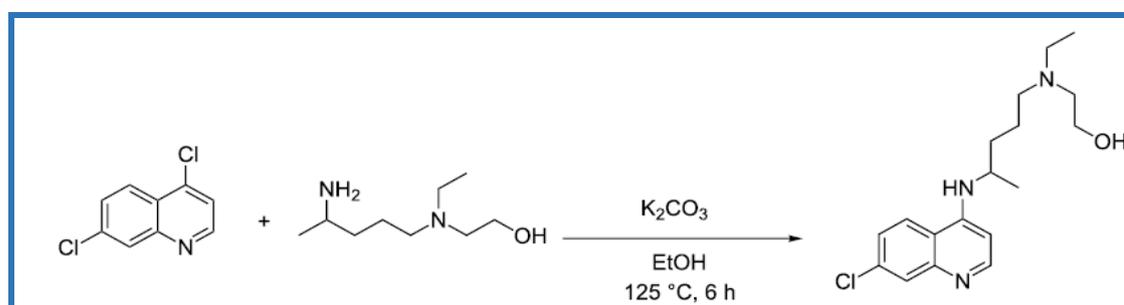


Figure 8: Dernière étape de la synthèse d'HCQ

Ces optimisations ont ainsi permis de fournir un procédé à flux continu pour la synthèse d'HCQ, et cela à partir de matières premières facilement disponibles. Le processus continu utilise une combinaison de réacteurs à lit tassé et de réacteurs à cuve agitée continue pour la conversion directe des matières de départ en produit. Ce processus efficace a le potentiel d'augmenter l'accès mondial à ce médicament d'importance stratégique[15].

3) Synthèse des énantiomères :

La synthèse des énantiomères (R) et (S) de l'hydroxychloroquine est résumée dans la (figure 9). La diamine racémique *rac-2* est résolu par cristallisation de son sel avec de l'acide S (+) mandélique. Le couplage ultérieur avec la 4,7dichloroquinoléine donne la S (+) hydroxychloroquine ((S)-1a). De même, en utilisant l'énantiomère opposé de l'acide mandélique, le produit obtenu en présence de la 4,7 dichloroquinoléine donne la R (-) hydroxychloroquine ((R) -1a)[17].

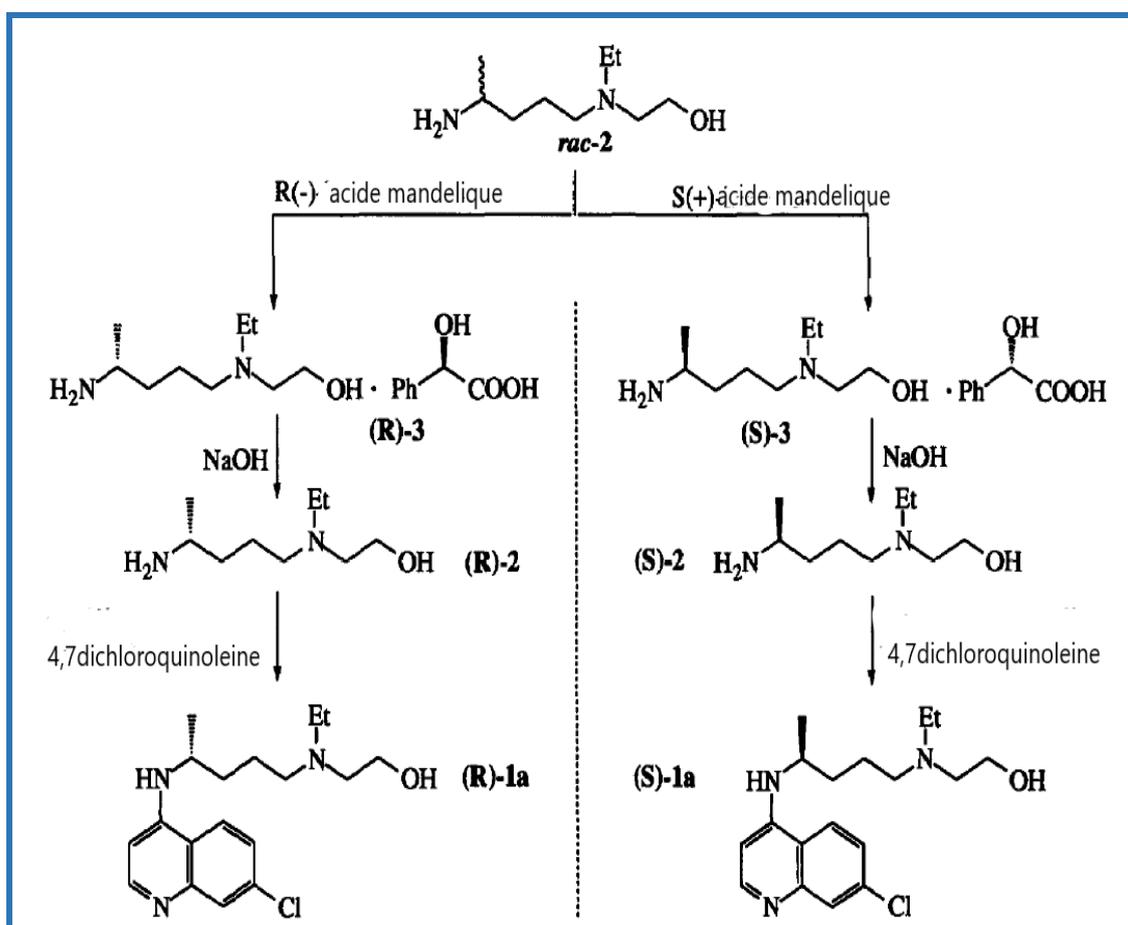


Figure 9: Synthèse des énantiomères d'HCQ

II. Propriétés physico-chimiques :

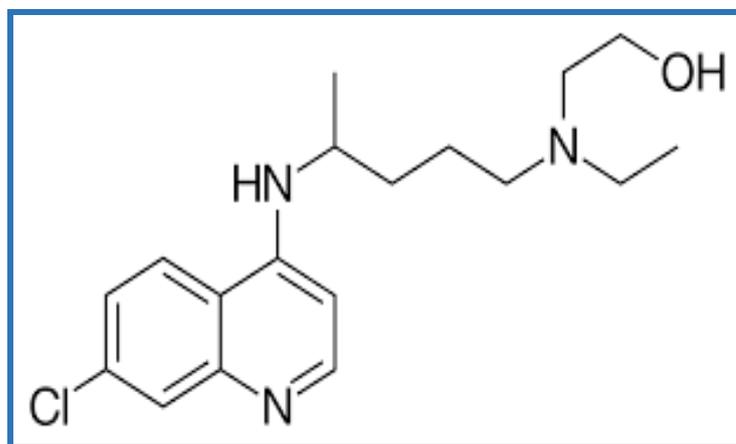


Figure 10: Formule développée de l'HCQ

- DCI : Hydroxychloroquine
- Nom scientifique : 2-[4-[(7-chloroquinolin-4-yl) amino]pentyl-ethylamino]ethanol
- Classe pharmaceutique : 4-aminoquinoléine
- Formule développée : voir figure 10
- Poids moléculaire : 335.872 g/mol
- Point de fusion : 89-91°C[18]

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des bases diprotiques faibles, les deux sont solubles dans l'eau, mais, ayant un groupe hydroxyle, l'hydroxychloroquine est évidemment plus soluble[19]. L'hydroxychloroquine a une solubilité de 0,0261mg/ml dans l'eau, des valeurs de constantes de dissociation pK_{a1} 9,67 et pK_{a2} 8,27, un coefficient de partage $\text{Log}_{10}(\text{Kow})$ de 3.84, un log D (pH 7.4) de 0,66 et un log D pH (5.2) de -3.67[20]. L'hydroxychloroquine est surtout utilisée sous la forme de sel (sulfate d'hydroxychloroquine), qui est une poudre cristalline blanche blanchâtre, soluble dans l'eau, presque insoluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther[21].

1) Spectrophotométrie UV-visible :

La technique de spectrophotométrie est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption.

Le domaine UV s'étale entre 100 et 400 nm mais la plupart des spectroscopes ont comme limites 190 à 400 nm. De plus, ces appareils permettent aussi d'accéder aux longueurs d'ondes visibles, entre 400 et 750 nm.

Les mesures spectrophotométriques de HCQ dans 0,01 mol /l de HCl dans la gamme 200/400 nm a montré une absorbance à trois maxima : 257, 329 et 343 nm (Figure 11) [22]. L'absorbance la plus élevée a été obtenue à 343 nm. Selon la littérature, l'absorption dans cette longueur d'onde est attribuée au groupe quinoléinium [22].

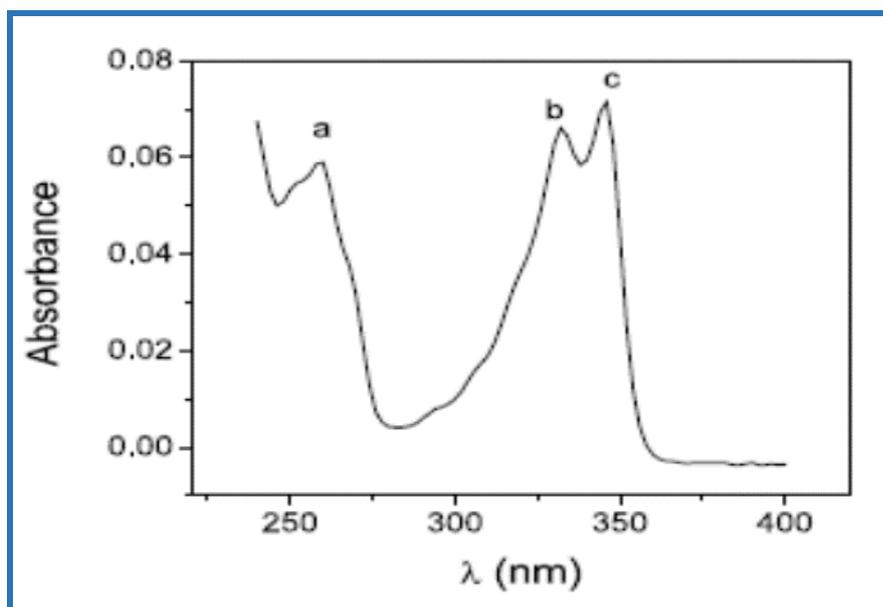


Figure 11: Spectre d'absorption UV d'HCQ

2) Spectrométrie Infrarouge :

Le spectre infrarouge de HCQ nous a ainsi donné les valeurs suivantes (voir figure 12)

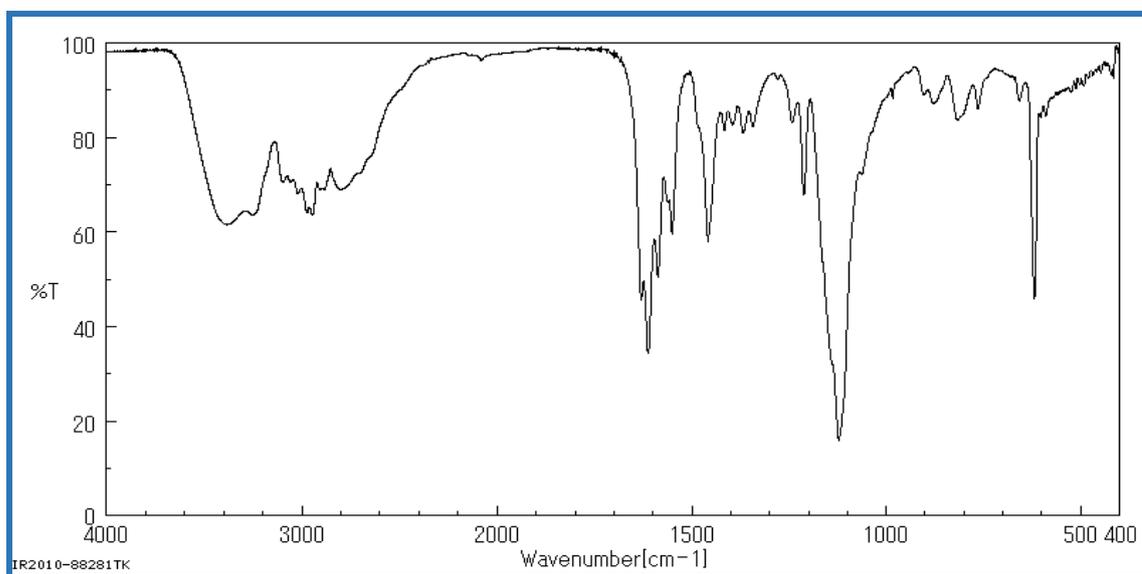


Figure 12: Spectre Infrarouge de l'HCQ

TABLEAU I : Longueur d'onde (cm⁻¹) et Transmittance (T%)

3380 62	2799 69	1458 58	1242 83	764 86
3249 64	1630 46	1416 81	1212 68	656 88
3095 71	1613 34	1396 83	1122 16	619 46
3019 68	1587 51	1369 81	876 87	
2945 64	1551 60	1342 82	816 84	

- *Les longueurs d'onde d'absorption vers 1100 cm^{-1} , sont dues aux liaisons existantes entre molécules de carbone saturées (-C-C-).
- *Celles vers 3400 cm^{-1} sont imputables à la présence d'un groupe hydroxyle dans la molécule
- *Les longueurs d'onde d'absorption entre 1450 et 1600 cm^{-1} témoignent de la présence dans la molécule de liaisons insaturées de type benzénique
- Longueurs d'onde comprises entre 1020 et 1220 cm^{-1} nous indiquent la présence d'une amine secondaire.

3) Spectroscopie RMN :

La spectroscopie RMN consiste à observer les transitions entre 2 niveaux d'énergie très proches d'un noyau soumis à un champ magnétique. L'intérêt principal de la RMN en chimie est de déterminer la structure d'une molécule.

- ❖ Le spectre RMN¹³C de l'hydroxychloroquine nous donne les valeurs caractéristiques suivantes :

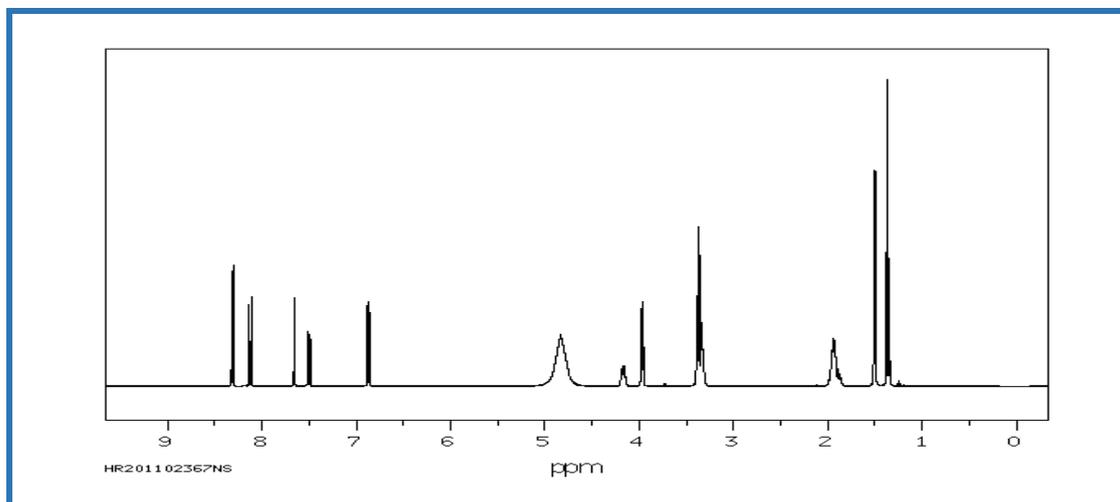
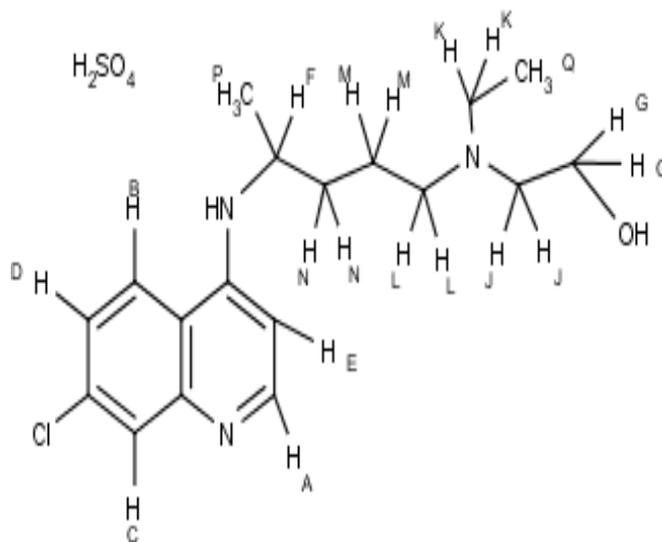


Figure 13: Spectre RMN¹³C d'HCQ

INTERPRETATIONS

Désignation Déplacement chimique (ppm)

A	8.311
B	8.123
C	7.653
D	7.498
E	6.867
F	4.164
G	3.961
J	3.37
K	3.352
L	3.35
M	1.93
N	1.90
P	1.493
Q	1.353



Nous avons recensé 14 groupes de protons équivalents dans la molécule d'hydroxychloroquine. Des protons sont dits équivalents si leur environnement chimique est le même.

❖ Le spectre RMN 1H de l'hydroxychloroquine nous donne les valeurs suivantes :

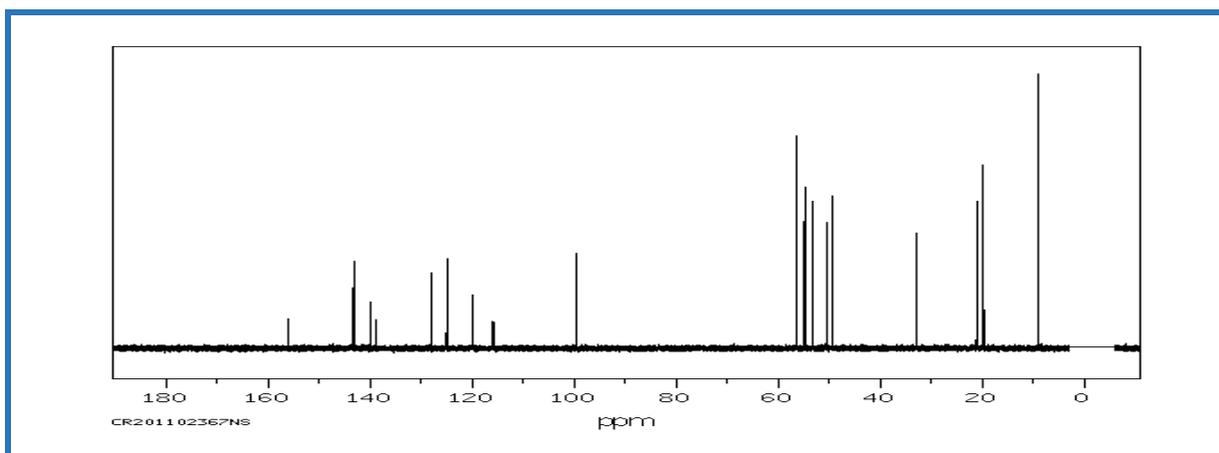
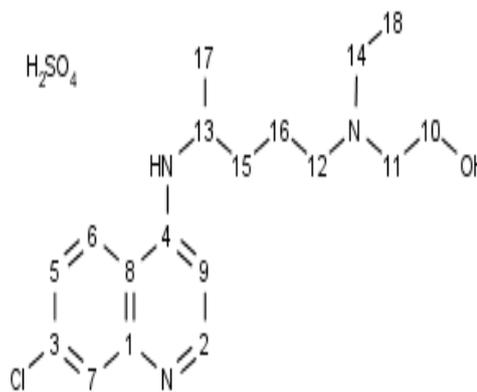


Figure 14: spectre RMN d'HCQ

INTERPRETATION DU SPECTRE

DEPLACEMENT CHIMIQUE(PPM)	INTENSITE	ASSIGNATION
156.05	108	1
143.27	318	2
139.97	169	3
138.88	103	4
128.07	275	5
124.99	325	6
119.84	195	7
115.90	100	8
99.59	347	9
56.34	775	10
54.81	587	11
53.13	535	12
50.51	459	13
49.37	553	14
32.85	420	15
21.06	534	16
19.72	667	17
8.92	1000	18



4) Spectrométrie de masse :

La spectrométrie de masse est une technique analytique utilisée pour déterminer la masse d'atomes ou de molécules. Par la fragmentation des ions, elle donne également des informations structurales [23].

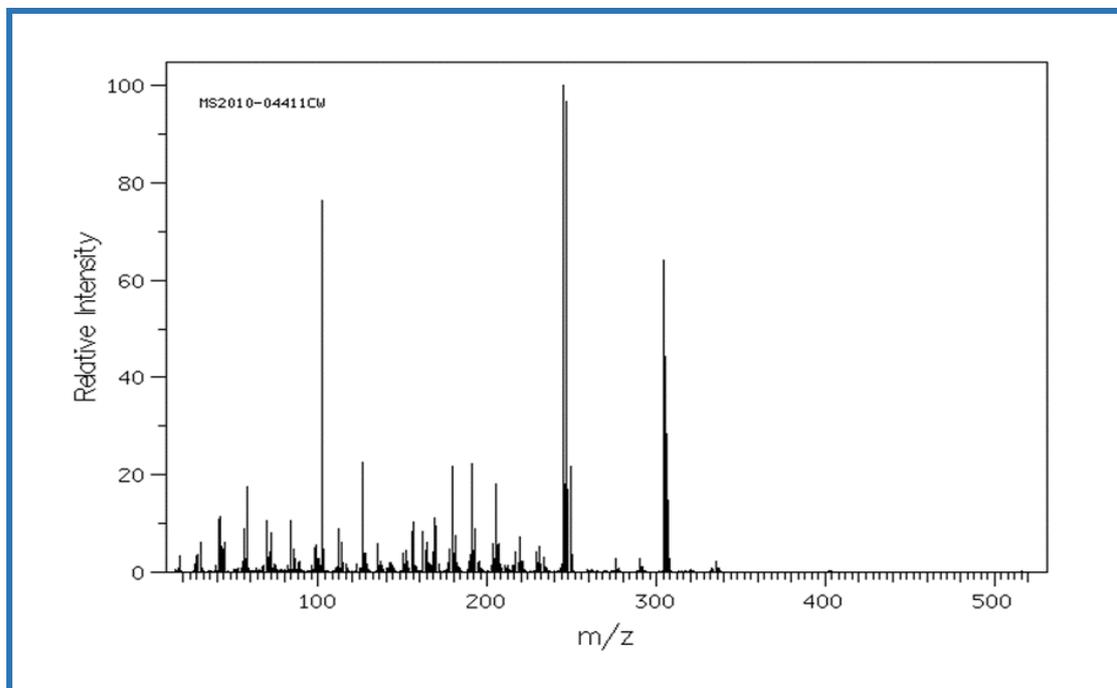


Figure 15: Spectre de masse d'HCQ

L'hydroxychloroquine a été détectée à m/z 336 comme ion parent $[M + H]^+$ dans le spectre MS1 correspondant à sa masse moléculaire de 335 Da. La Fragmentation de l'ion parent dans MS2 a produit un fragment de m/z 292 avec d'autres fragments de m/z 318, 247 et 179. Une différence de 18 Da entre l'ion parent et l'ion fragment le plus lourd (m/z 318) suggère que ce dernier a été formé par la perte d'une molécule d'eau. Un fragment de m/z 292 a pu se former par la perte de l'oxirane du groupe 2-hydroxyléthyle. Le fragment de m/z 247 s'est formé par désamination de l'azote tertiaire, comme indiqué dans MS2 de HCQ par Dongre et al. [24]. Le fragment de m/z 179 peut être dû à l'ion 4-amino-7-chloroquinolinium formé par la perte de la chaîne aliphatique de l'ion parent[25].(voir figure 16)

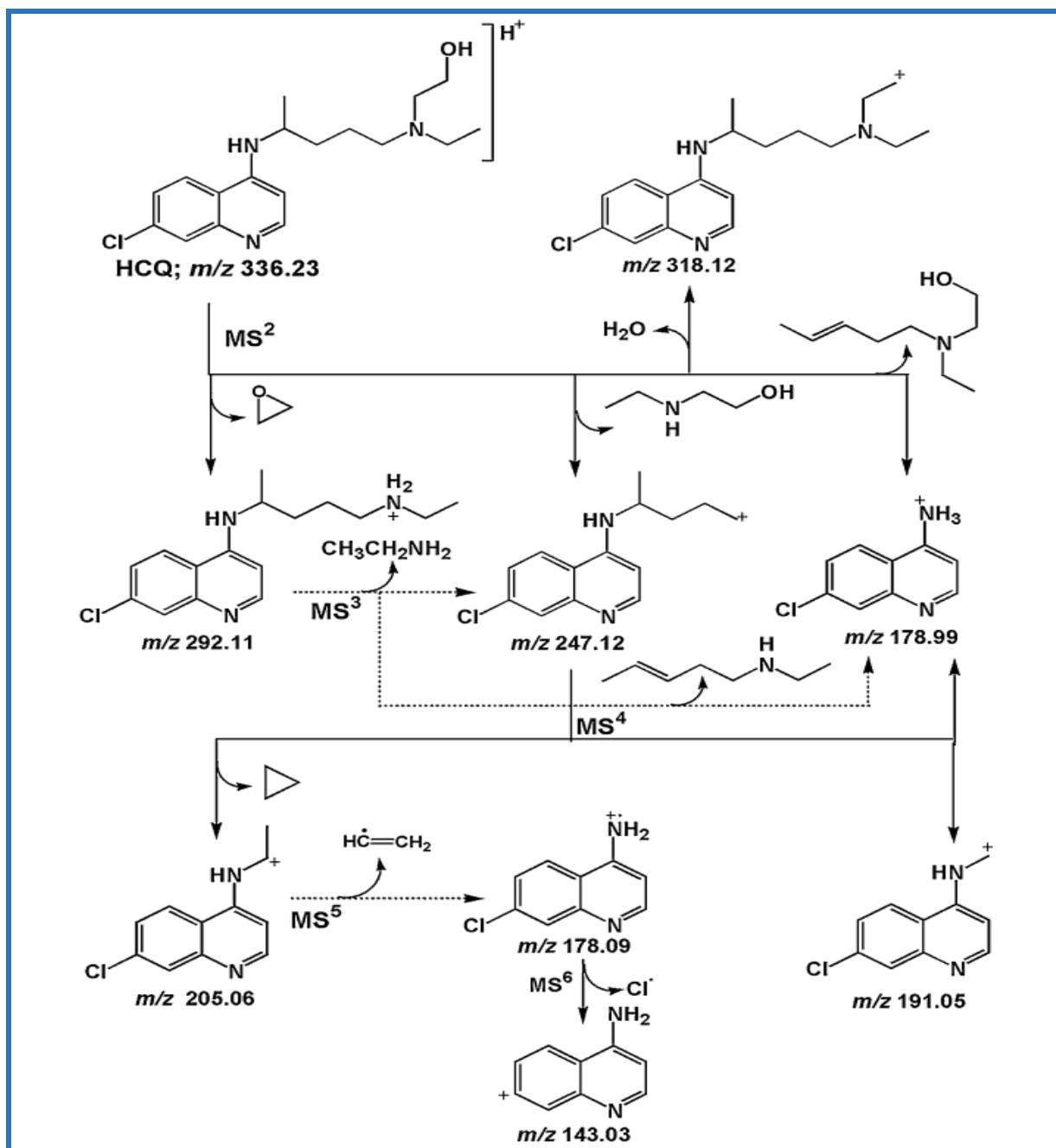
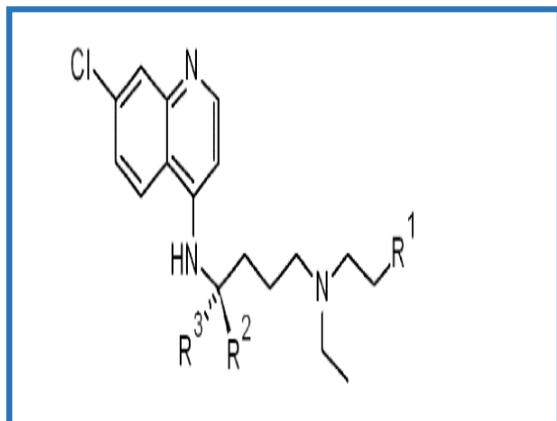


Figure 16: Mécanisme de fragmentation spectrale de masse pour HCQ

5) Stéréo-isomérisme:



R1: OH R2: CH₃ R3: H (R)-HCQ

R1: H R2: CH₃ R3: OH (S)-HCQ

Figure 17: Stéréo-isomères d'HCQ

La molécule d'HCQ a un atome de carbone chiral (voir figure17), les énantiomères R (la configuration stéréochimique « rectus ») et S (la configuration stéréochimique « sinister ») sont des images miroirs l'un de l'autre, mais ont différentes activités optiques ; les énantiomères peuvent interagir différemment avec des biomolécules et peuvent donc avoir différentes activités biologiques et éventuellement cliniques [26].

III. Méthodes d'identification et de dosage :

La détermination de ce composé était basée jadis sur l'extraction suivie de la titrimétrie en milieu non aqueux[27], ou les méthodes spectrophotométriques basées sur des réactions avec l'iodure[28], quinones [29, 30] et thiocyanate de cobalt [31]. A cause de la non spécificité de la plupart de ces réactions, un certain nombre de méthodes HPLC ont été proposées pour la détermination de l'HCQ dans les fluides biologiques en utilisant différentes techniques de détection spectrophotométrique[32] ou de fluorescence[33, 34].

Les méthodes USP actuelles [35] utilisent une préparation d'échantillons simple analysés à l'aide d'un système HPLC isocratique avec détection UV.

Pour la quantification de HCQ dans les comprimés pharmaceutiques, la Pharmacopée britannique recommande l'utilisation de titrage potentiométrique en milieu non aqueux [32].

1) Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

Différents types de détecteur peuvent être utilisés, donnant ainsi naissance à différentes techniques

a/ Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem quadripôle (LC-SM/SM) :

Cette méthode offre beaucoup d'avantages : une durée d'exécution plus courte, sensibilité améliorée, sélectivité, excellente linéarité de 5 à 2000 ng/ml.

Elle est utilisée pour la détermination d'hydroxychloroquine dans différents milieux.

- Lhing-zi et al.[36] ont développé une méthode LC-SM/SM simple, nouvelle, rapide et spécifique pour la quantification de HCQ dans le sang humain. Cette méthode a été validée selon les directives de la FDA.

L'hydroxychloroquine-d4 a été utilisée comme étalon interne. La séparation chromatographique des analytes a été obtenue à l'aide d'une colonne HPLC analytique Agilent ZORBAX Eclipse XDB - C8 (50 mm × 2,1 mm, 5 m). La phase mobile contenant de l'eau 0,1% d'acide formique – acétonitrile (94: 6, v / v) a été livrée isocraquement à un débit de 0,5 ml / min. L'effluent de la colonne a été détecté par un triple quadripôle API 4000 spectromètre de masse utilisant l'ionisation par électro spray (ESI) et surveillé par une surveillance de réactions multiples avec mode positif. Le précurseur des transitions ioniques de produit de m / z 336 → 247 et m / z 340 → 251 étaient utilisés pour mesurer l'analyte et l'étalon, respectivement.

Le test a démontré une bonne plage dynamique linéaire de 5–2000 ng/ml pour l'hydroxychloroquine dans le sang humain.

Le spectre suivant (voir figure18) fut ainsi obtenu :

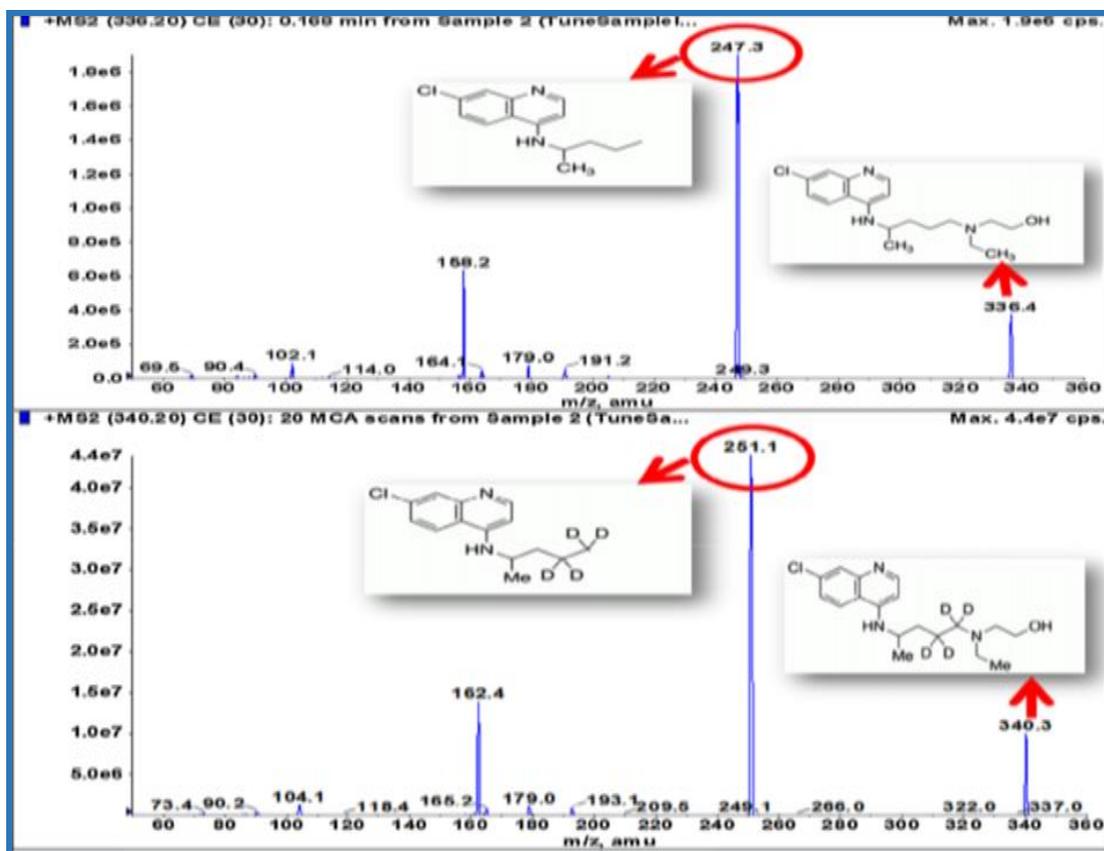


Figure 18: spectres de masse de HCQ et de l'étalon interne

- Cette méthode a été utilisée aussi pour les études pharmacocinétiques et de bioéquivalence des comprimés d'HCQ chez des volontaires sains chinois[37].
- Elle a également été utilisée aussi pour la caractérisation et l'identification d'impuretés dans les échantillons d'HCQ en vrac [24].

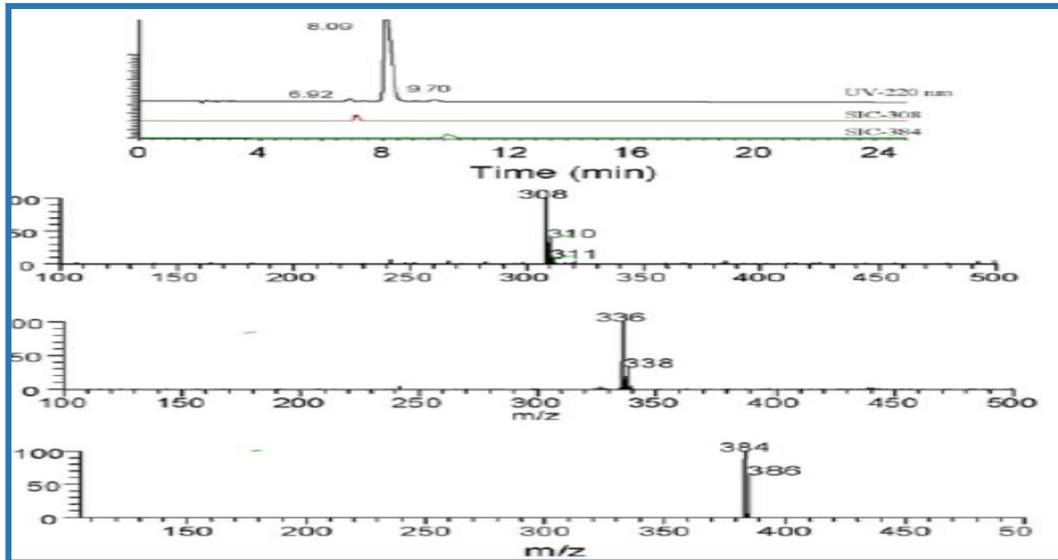


Figure 19: Spectres de masse d'HCQ et ses impuretés

Et les impuretés retrouvées étaient HCQI ET HCQII (voir figure 20)

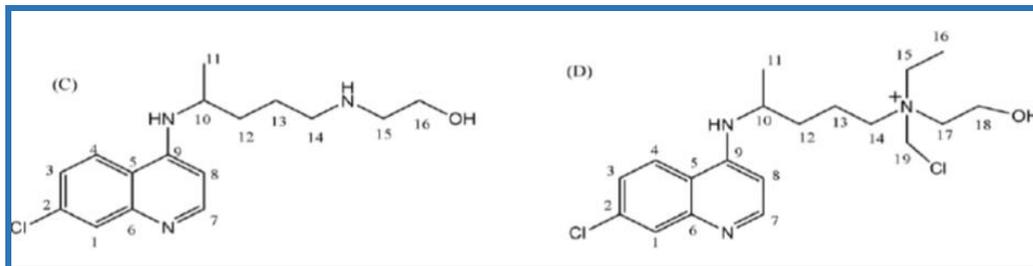


Figure 20: Impuretés de HCQ (C) HCQ I (D) HCQ II

Une variante de cette méthode existe et utilise la technique de Chromatographie Liquide à Flux turbulent. Dans le TFLC, les particules sont séparées en fonction de leurs tailles en choisissant une colonne de la bonne taille et en fonctionnant au bon débit. Cette technique a été utilisée pour la quantification de l'hydroxychloroquine dans le sang [38].

b. HPLC couplé à un détecteur fluorimétrique (HPLC-FL)

Il peut être utilisé pour la détermination de HCQ et ses métabolites dans le sang.

L'illustration est donnée par Charlier et al.[39], ils ont utilisé les conditions suivantes: une phase mobile comprenant un mélange eau, méthanol, acétonitrile (47 :10 :43 v / v / v) contenant 3,2 mM de SDS. Le pH a été ajusté à 9,4 avec 25% d'ammoniac (NH₃) et 25% d'acide orthophosphorique. La séparation a été réalisée par élution isocratique avec un débit de 1,0 ml min. Les analytes ont été révélés avec un détecteur de fluorescence ; l'excitation et les longueurs d'onde d'émission ont été fixées respectivement à 320 et 370 nm. Les composés étaient identifiés en comparant leurs temps de rétention aux normes commerciales disponibles.

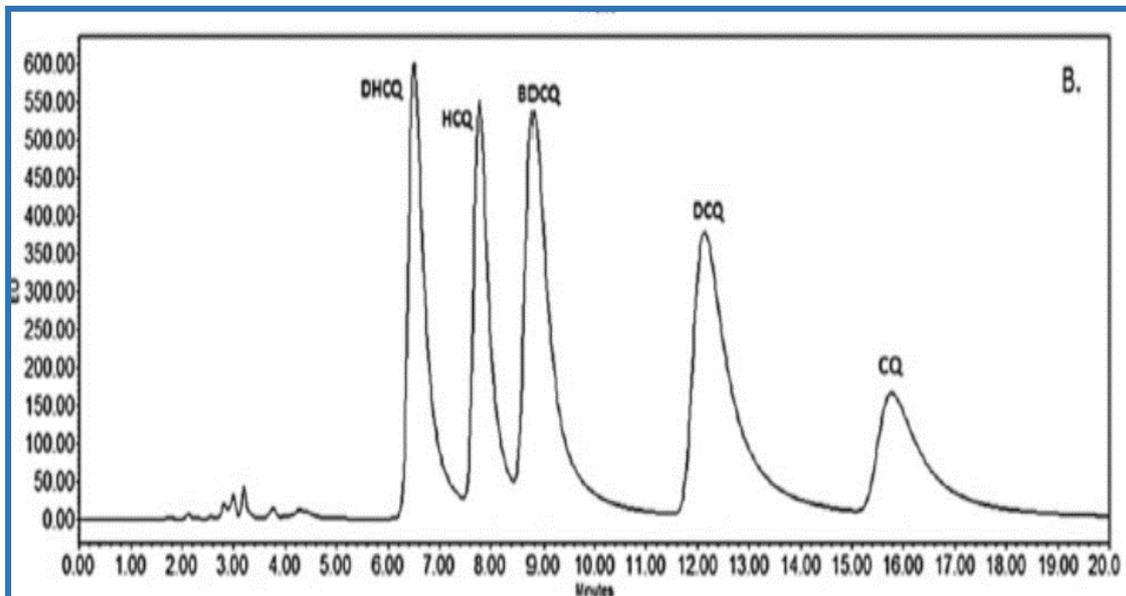


Figure 21: Séparation Chromatographique d'HCQ et ses métabolites

Cette méthode a les inconvénients de nécessiter une phase préparatoire chère et dure au moins 15 minutes [40, 41]

c) HPLC couplé à un détecteur UV (HPLC-UV) :

Joanna Iredale et al[42] ont utilisé cette méthode pour la détermination des stéréoisomères d'hydroxychloroquine et ses principaux métabolites dans le plasma et l'urine suivant une administration singulière orale du racémique HCQ.

Une étape clé en pharmacocinétique et pharmacodynamique (études des composés racémiques) est la mise au point d'analyses stéréo sélectives pouvant être utilisées pour déterminer les concentrations de la cible énantiomère dans les matrices biologiques. Les solutés ont été détectés à l'aide d'un détecteur programmable VV / VIS Spectraphysics VV2000 avec une absorbance $A = 320 \text{ nm}$

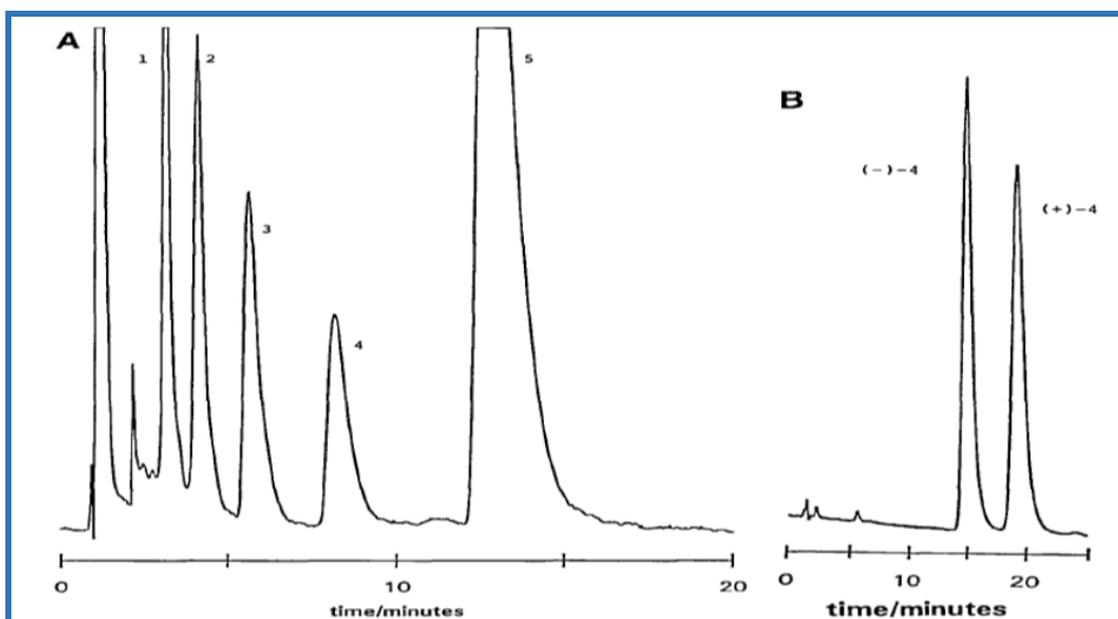


Figure 22 : Résultats de l'analyse Chromatographique

A : Analyse chromatographique d'un échantillon d'urine contenant 100ng/ml d'HCQ et ses principaux métabolites 1 est le BDCQ. 2 DHCQ; 3 est DCa ; 4 HCQ et 5 est la chloroquine (standard interne).

B : séparation chromatographique des énantiomères d'un mélange racémique

2) Techniques Electrochimiques :

Les méthodes électrochimiques présentent généralement certains avantages par rapport aux méthodes chromatographiques, comme une consommation plus faible de produits chimiques, des temps d'analyse plus courts et des coûts d'instrumentation réduits[43].

On peut ainsi citer :

a) Differential Pulse Voltammetry (DPV) la Voltampérométrie à Impulsions Différentielles :

Les techniques d'impulsion ont été utilisées avec succès dans la détermination analytique de plusieurs composés chimiothérapeutiques, en raison de sa meilleure discrimination entre le courant d'électrolyte de fond et courant faradique [44, 45].

Arguelho et al.[22] ont mené des investigations sur le sujet dont l'objectif principal était de développer une méthode électrochimique visant à détecter l'HCQ dans les formulations pharmaceutiques. Sur la base du comportement voltampérométrique de HCQ, une méthode quantitative a été développée. Afin de sélectionner la meilleure méthode électrochimique, une comparaison a été ainsi faite entre les pics cathodiques obtenus par DVP, onde carrée et voltampérométrie linéaire et le meilleur rapport entre les courants de pointe et de fond était obtenu par voltampérométrie différentielle à impulsions.

Le meilleur résultat du courant a été obtenu à pH 4.0. Lorsque le milieu est très acide, ce processus électrochimique est affecté par la réduction d'hydrogène. L'influence du taux de balayage dans la DVP a été étudiée dans l'intervalle 2 à 20 mV/s. Les meilleurs résultats ont été obtenus au scan entre 2 et 8 mv/s. D'autre part, l'augmentation du temps d'impulsion favorise une réduction du courant anodique parallèle à la diminution de la résolution maximale, le temps de 5 ms étant le plus adapté.

Nous avons ainsi eu le résultat suivant (voir figure23)

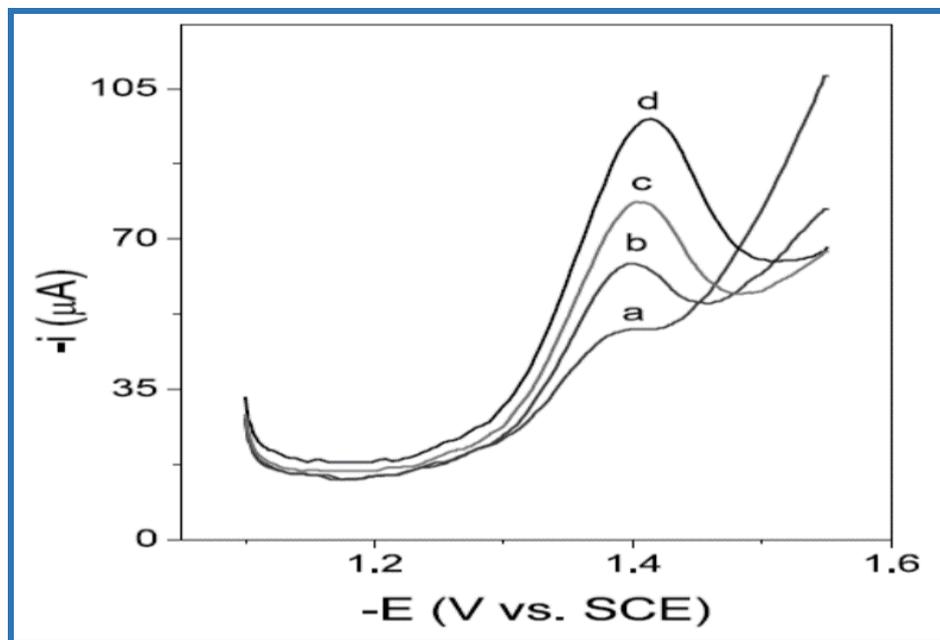


Figure 23: Voltammogrammes différentiels d'impulsions pour HCQ

En B-R tampon 4,0), $n / 8 \text{ mV s}^{-1}$, $DE / 5 \text{ mV}$ et $t / 5 \text{ ms}$.

b) Échantillon pur; b) 3,5 / 105; c) 6,9 / 105; et (d) 1/104mol l⁻¹

Les résultats voltampérométriques différentiels d'impulsions obtenus dans ce travail ont permis de proposer une méthode efficace pour déterminer l' HCQ dans les comprimés. Cette méthode est simple, précise et abordable ; elle ne nécessite également aucun prétraitement complexe du principe actif à déterminer. La procédure et son application à la forme pharmaceutique de HCQ représente une bonne alternative dans la routine de l'analyse de laboratoire.

TABLEAU II: Droite d'étalonnage pour la détermination quantitative d'HCQ par DPV et spectrophotométrie UV

Paramètres	DPV	Spectrophotométrie
Intervalle limite mol/l	2.10^{-5} à 5.10^{-4}	4.10^{-6} à 2.10^{-5}
Pente(b)	$1,3.10^{-2}$	$2,4.10^4$
Point d'intersection (a)	$2,9.10^{-7}$	1.10^{-2}
Déviati on standard de la pente (Syx)	$2,6.10^{-5}$	146,3
Déviati on standard du point d'intersection (Sa)	$6,5.10^{-9}$	2.10^{-3}
Erreur déviati on standard (Sb)	$1,310^{-8}$	2.10^{-3}
Limite de détection $\mu\text{g.mol}^{-1}$	11,2+ou- 2,6	0 ,01+ ou- 1
Coefficient de corrélation	0,9999	0,9999
Numéro de données	6	5

c) Voltampérométrie Cyclique (Square Wave Voltammetry SWV)

La nouvelle procédure développée par Deroco et al.[43] a donné une limite de détection inférieure (0,06 mol/l) et une meilleure sensibilité (1,24 A mol/ l) que celles d'une méthode DPV rapportées par Arguelho et al.[22], sans aucun traitement préalable de l'échantillon. Cette limite de détection est la meilleure atteinte à ce jour en utilisant une électrode non modifiée. De plus, les résultats obtenus pour la détermination de HCQ dans un échantillon pharmaceutique (comprimés) par la méthode SWV est équivalente à ceux obtenus à l'aide d'une méthode de référence spectrophotométrique, à un niveau de confiance de 95%.

Toutes les mesures voltampérométriques ont été effectuées à l'aide d'un potentiostat / galvanostat Autolab PGSTAT-12 (Ecochemie) contrôlé par le logiciel GPES 4.9, couplé à un système électrochimique à trois électrodes, en utilisant une électrode BDD (0,25 cm² zone exposée) comme électrode de travail, un fil Pt comme contre-électrode et une électrode Ag / AgCl(3.0 mol L⁻¹ KCl) électrode de référence.

Enfin, il convient de noter que la méthode proposée présente certains avantages par rapport aux méthodes chromatographiques, le moindre coût, le temps d'analyse plus rapide et aucun besoin de prétraitement d'échantillon. La méthode peut être appliquée aux échantillons d'urine.

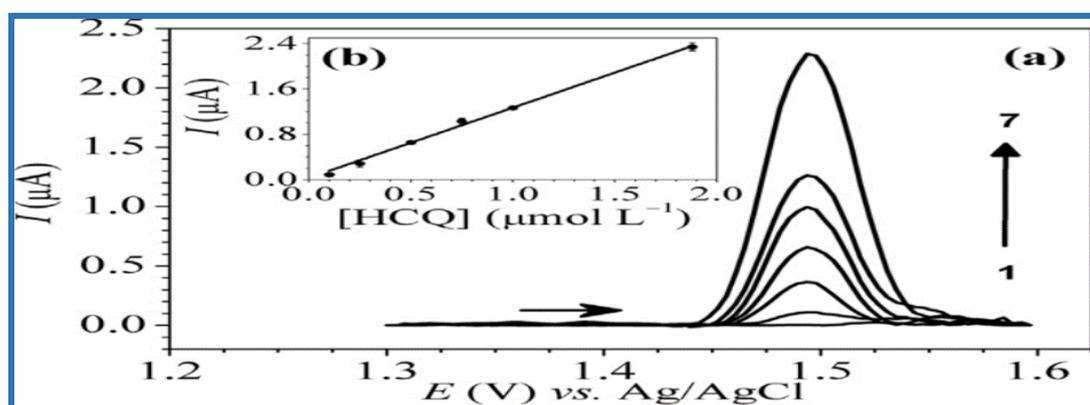


Figure 24: Résultats de la Voltampérométrie (HCQ)

(a) Courbes voltampérométriques à onde carrée pour différentes concentrations de HCQ dans 0,1 mol/l H₂SO₄: (1) à blanc, (2) 0,1, (3) 0,3, (4) 0,5, (5) 0,8, (6) 1,0 et (7) 1,9 mol/l. (b) Courbe analytique

d) Usage de capteurs potentiométriques :

Les méthodes analytiques basées sur la détection potentiométrique avec des électrodes sélectives d'ions (ISE) peuvent être une bonne alternative pour déterminer l'ion hydroxychloroquine[46]. Les capteurs potentiométriques sont une classe importante de capteurs électrochimiques, qui détectent la relation entre l'activité des espèces à analyser et la réponse potentielle observée avec le système à deux électrodes comprenant une électrode indicatrice et une électrode de référence[47].

En fait, les capteurs potentiométriques jouent un rôle efficace dans l'analyse pharmaceutique; en raison de leur conception et de leur fonctionnement simples, de leur sélectivité, de leur réponse dynamique rapide et de leur interface possible avec des systèmes automatisés et informatisés [48, 49]. Les principaux inconvénients associés aux matériaux d'électrodes classiques pour la détection électrochimique de ces composés sont une mauvaise sélectivité due aux chevauchements des pics d'oxydation et une faible reproductibilité [50].

❖ Le capteur GC / PAPA SAM :

Un nanocapteur électrochimique très sensible a été développé à l'aide de la modification de l'électrode de carbone vitreux (GCE) par auto-assemblage d'une nouvelle base de Schiff. Ce nanocapteur a été développé pour la détermination de HCQ en présence d'acide urique[51].

La N-[(E)-1-(2-pyridyl)méthylidène]-N(3-[(E)-1-(2-pyridyl)méthylidène]aminopropyl)amine (PAPA) comme nouvelle base de Schiff, a été préparée selon les procédures déjà connues .

En utilisant la DPV, une relation linéaire a ainsi été rapportée dans l'intervalle de concentration $7,4 \times 10^{-8}$ - $11,9 \times 10^{-6}$ M avec une limite de détection de $4,7 \times 10^{-9}$ M pour la détermination de HCQ en présence d'UA dans les conditions optimisées (voir figure 25) [51].

Le capteur développé a été appliqué avec succès pour la détermination de HCQ dans le sérum sanguin humain.

Les avantages qui sont : une préparation facile du capteur, une instrumentation simple et une faible limite de détection rendent le système utile dans la fabrication de dispositifs simples pour la détermination de HCQ en présence d'UA[51].

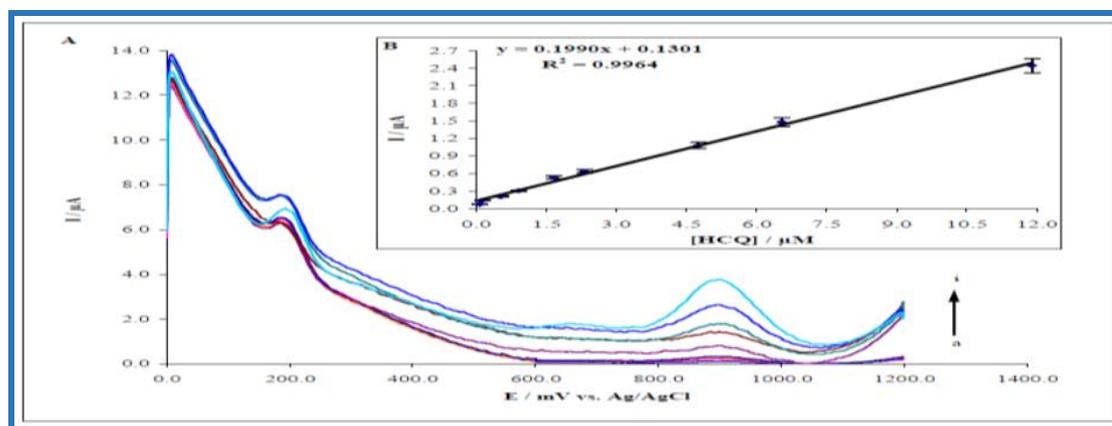


Figure 25: Résultats obtenus avec l'électrode GC/PAPA SAM

(A) Voltammogrammes d'électrode modifiée GC / PAPA SAM I (μA) en fonction de E (mV)

(B): I (μA) en fonction de la concentration de HCQ (μM).

❖ **Capteurs potentiométriques basés sur une paire d'ions hydroxychloroquine-phosphotungstate et ionophore β -cyclodextrine :**

M. Khalil et al.[46] ont travaillé sur le sujet. Dans cette approche, deux capteurs de pâte de carbone modifiés ont été construits pour la détermination du sulfate d'hydroxychloroquine (HCQS). Un capteur est basé sur une paire d'ions hydroxychloroquine-phosphotungstate (HCQ-PTA) appelé capteur I et le second capteur basé sur l'ionophore β -cyclodextrine (β -CD) appelé capteur II.

La pâte de carbone, c'est-à-dire un mélange de poudre de carbone (graphite) et d'un liant (liquide de collage), est devenue l'un des matériaux de capteurs populaires utilisés pour la préparation en laboratoire de divers capteurs et détecteurs au cours des 5 dernières décennies[52, 53]. La β -cyclodextrine (β -CD) est un oligosaccharide cyclique avec sept α -molécules de glucopyranose. C'est un hôte moléculaire en forme de seau qui a la capacité de faire des complexes d'inclusion ; en raison du fait que sa cavité hydrophobe peut accueillir des molécules invitées de taille appropriée.

Des aliquotes des solutions d'échantillons, contenant 0,5 à 17,36 mg de HCQS, ont été titrées par rapport à une solution standardisée de NaTPB [54]. Les capteurs développés ont été appliqués pour la détermination de la teneur en HCQS sous forme pure et la préparation pharmaceutique selon les méthodes standard d'addition et de titrage potentiométrique.

Lors du titrage potentiométrique, des aliquotes de la solution médicamenteuse contenant des poids différents de médicament HCQS ont été transférées dans un bécher de 25 ml. Une solution standard de NaTPB a été utilisée comme titrant et le titrage est contrôlé en utilisant les électrodes proposées comme électrodes indicatrices conjuguées à Ag / AgCl comme électrode de référence. Les valeurs potentielles ont été tracées en fonction du volume du titrant ajouté et les points finaux ont été déterminés à partir des courbes en forme de S.

Les capteurs étudiés présentaient une réponse Nernstienne (voir figure 26) pour HCQS dans la plage de concentration de $1,0 \times 10^{-6}$ à $1,0 \times 10^{-2}$ mol/l

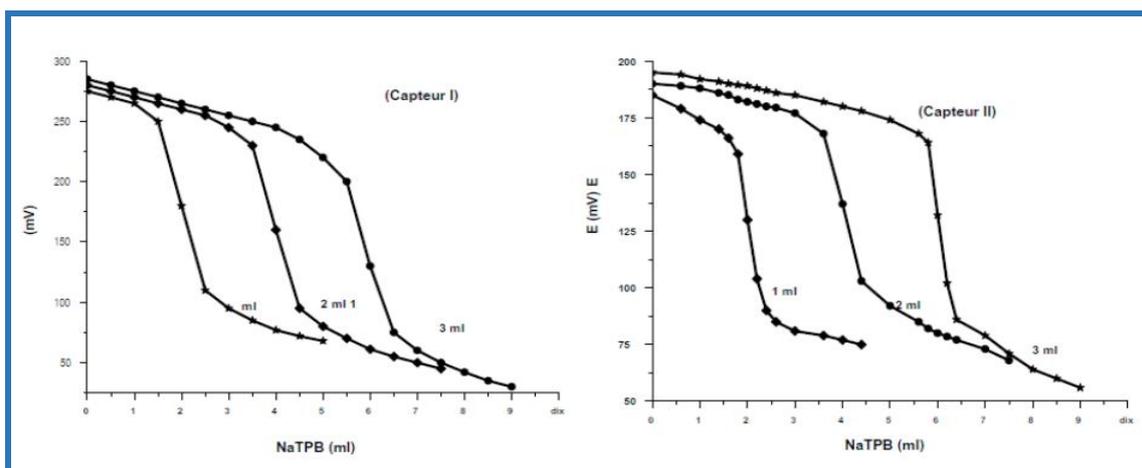


Figure 26: Courbes de titrage potentiométriques

De 1, 2 et 3 ml de 10^{-2} mol L⁻¹ HCQS utilisant les capteurs proposés et 10^{-2} mol L⁻¹ NaTPB comme titrant

TABLEAU III: Comparaison des Caractéristiques des Capteurs

Paramètres	Capteur I	Capteur II
Pente (mV décade-1)	30,8	31,5
Coefficient de corrélation (r ²)	0,999	0,999
Limite de détection (mol/l)	$7,8 \cdot 10^{-7}$	$4,6 \cdot 10^{-7}$
Limite de quantification (mol/l)	$2,6 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-6}$
Temps de réponse	6s	5s
Intervalle de travail (pH)	3-8	2,5-8,5
Temps de vie (jours)	58	65
Intervalle d'utilisation	$1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-2}$
SD de pente (mVdecade-1)	0,45	0,32
RSD (%)	0,85	0,74

Les données (voir tableau III) ont montré que le capteur de pâte de carbone modifié à base de β -cyclodextrine (β -CD) comme ionophore avait une large plage de concentration, une excellente pente potentiométrique, une large plage de pH, une faible limite de détection et une sélectivité adéquate. Cette étude indique que le capteur basé sur β -CD est une méthode alternative appropriée pour la détermination de HCQS sous forme pure, des préparations pharmaceutiques et des échantillons d'urine.

❖ Electrode en pate de carbone (CPE) modifiée et électrode à membrane polymère :

Les électrodes en pâte de carbone (CPE) sont considérées comme un type important d'électrodes sélectives d'ions qui comportent des avantages sur les électrodes membranaires telles que l'inertie chimique, la robustesse, le renouvellement, réponse stable, faible résistance ohmique, pas besoin de solution interne et aptitude à une variété d'applications et de détection [55, 56].

M.khalil et al. ont développé une méthode de dosage d'HCQ dans les préparations pharmaceutiques et dans les fluides biologiques comme les échantillons d'urine, ladite méthode est basée sur l'usage d'électrodes à pate carbone et à membrane polymère modifiée avec du sodium tetraphenylborate (NaTPB) ou de l'ammonium reineckate (Rt) comme matériel de détection.

Les électrodes proposées ont montré des pentes Nernstiennes avec limites de détection basses, temps de réponse rapide (10 s) et longue durée de vie opérationnelle dans la plage de concentration de $5,0 \times 10^{-6}$ à $1,0 \times 10^{-2}$ mol/l. La caractérisation de ces électrodes a montré que les électrodes de pâte de carbone modifiées peuvent détecter des concentrations de l'ordre de $5,0 \times 10^{-6}$ mol/l d'HCQ avec une stabilité thermique élevée d'environ (0,0010 mV ° C - 1) pour une longue durée de vie (54 jours). Cela peut ainsi attester de la supériorité des électrodes de pâte de carbone modifiées sur des électrodes à membrane polymère. Les électrodes construites ont montré une sensibilité élevée, sélectivité raisonnable, réponse statique rapide, stabilité à long terme, applicabilité sur une large gamme de pH avec un prétraitement minimal pour l'échantillon, en plus d'autres avantages par rapport aux méthodes précédemment rapportées. (Voir tableau IV)

TABLEAU IV: Comparaison de la méthode d'électrode sélective ionique
 HCQ proposée avec les méthodes publiées

Méthode	Plage de travail (mol/l)	Limite de détermination (mol/l)	Coefficient de corrélacion (r^2)	RSD%
Spectrophotométrie	4.10^{-6} - 2.10^{-5}	$2,3.10^{-8}$	0,9999	0,36
DVP	2.10^{-5} - 5.10^{-4}	$2,6.10^{-5}$	0,9999	0,46
Electrode sélective d'ions				
PME1	1.10^{-5} - 1.10^{-2}	$7,9.10^{-6}$	0,9999	0,68
PME2	1.10^{-5} - 1.10^{-2}	$8,2.10^{-6}$	0,9999	0,70
CPE1	1.10^{-5} - 1.10^{-2}	$6,5.10^{-6}$	0,9999	0,44
CPE2	1.10^{-5} - 1.10^{-2}	5.10^{-6}	0,9999	1,30

B. ETUDE PHARMACOLOGIQUE

I. Relation Structure-Activité (RSA) :

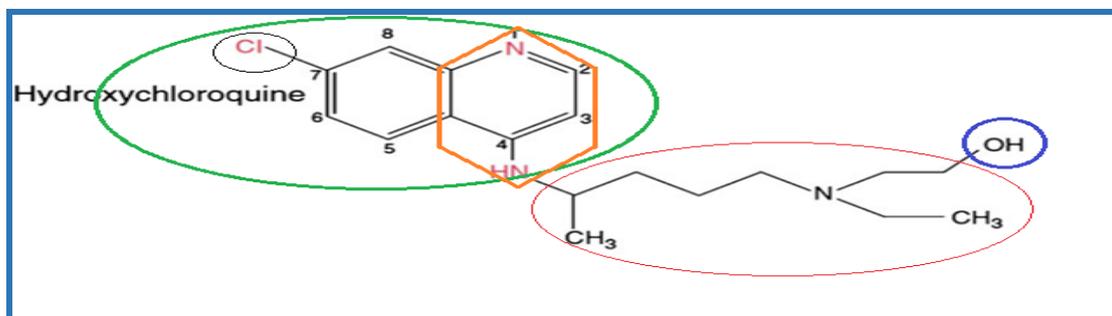


Figure 27: Groupements fonctionnels d'HCQ

- La présence d'un atome de chlore en position 7 du noyau quinoléine : Il a été reporté que lorsque le groupe 7-chloro est remplacé par un groupe donneur d'électrons comme NH₂ ou OCH₃ ou un attracteur d'électrons comme NO₂, l'activité anti malarique est réduite à cause d'une hausse ou d'une baisse du pKa de l'atome d'azote du noyau quinoléine, cela suggère que le 7-chloro est plus adapté à l'activité anti malarique[57-59].
- Le noyau 7-chloro-4-amino-quinoléine est obligatoire pour l'activité antimalarique, particulièrement l'inhibition de la formation de la Beta hématine et l'accumulation de la drogue dans la zone cible [60, 61].
- La Sous-structure 4-aminopyridine joue un rôle important pour la liaison à l'hématine[62].
- La chaîne latérale de base contribue à l'accumulation de ces médicaments dans les compartiments intracellulaires, en particulier les compartiments lysosomaux [63]. L'augmentation du nombre de carbone de la chaîne latérale (plus de 5 atomes de carbone) diminue les propriétés thérapeutiques et augmente la toxicité [64]. Un groupe aryle au lieu d'un groupe alkyl en chaîne latérale baisse le rapport thérapeutique.
- La présence d'un groupement OH : confère une plus grande solubilité [19] ; diminue sa toxicité tout en conservant son efficacité[65]. La substitution du groupe hydroxyéthyle au groupement éthyle sur la chaîne latérale de la 4-aminoquinoléine lui confère une action anti-inflammatoire et antalgique[66].

II. Mécanismes d'action :

Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'HCQ sont pratiquement les mêmes[67].

1) Effets moléculaires :

❖ Inhibition de l'activité lysosomale et de l'autophagie :

Un mode d'action important de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine est l'interférence avec l'activité lysosomale et l'autophagie.

Il est largement admis que l'hydroxychloroquine s'accumule dans les lysosomes « lysosomotropisme » et inhibe leur fonction. L'interférence de l'activité lysosomale pourrait inhiber la fonction des lymphocytes et avoir des effets immunomodulateurs voire anti-inflammatoires [63].

Un mécanisme par lequel ces médicaments pourraient avoir des effets anti-inflammatoires consiste à altérer la présence d'antigènes par la voie lysosomale[68]. Les lysosomes contiennent des enzymes hydrolytiques et coopèrent avec d'autres vésicules pour digérer la cargaison (comme les organites et le matériel de l'intérieur de la cellule (dans un processus appelé autophagie) ou le matériel de l'extérieur de la cellule (via la voie de l'endocytose ou de la phagocytose)). Les lysosomes participent au traitement des antigènes et la présentation du CMH classe II, favorisant indirectement l'activation immunitaire [68].

L'autophagie est également impliquée dans la présentation des antigènes et l'activation immunitaire [69, 70]. Par exemple, les données d'une étude suggèrent que l'autophagie est importante pour la présentation des auto antigènes médiée par le CMH de classe II par les cellules présentant l'antigène aux cellules T CD4 + [71]. Le pH des lysosomes étant optimal pour les enzymes lysosomales impliquées dans l'hydrolyse, en augmentant le pH des compartiments endosomaux [72], la chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent altérer la maturation des lysosomes, des auto phagosomes et inhiber la présentation de l'antigène le long de la voie lysosomale .

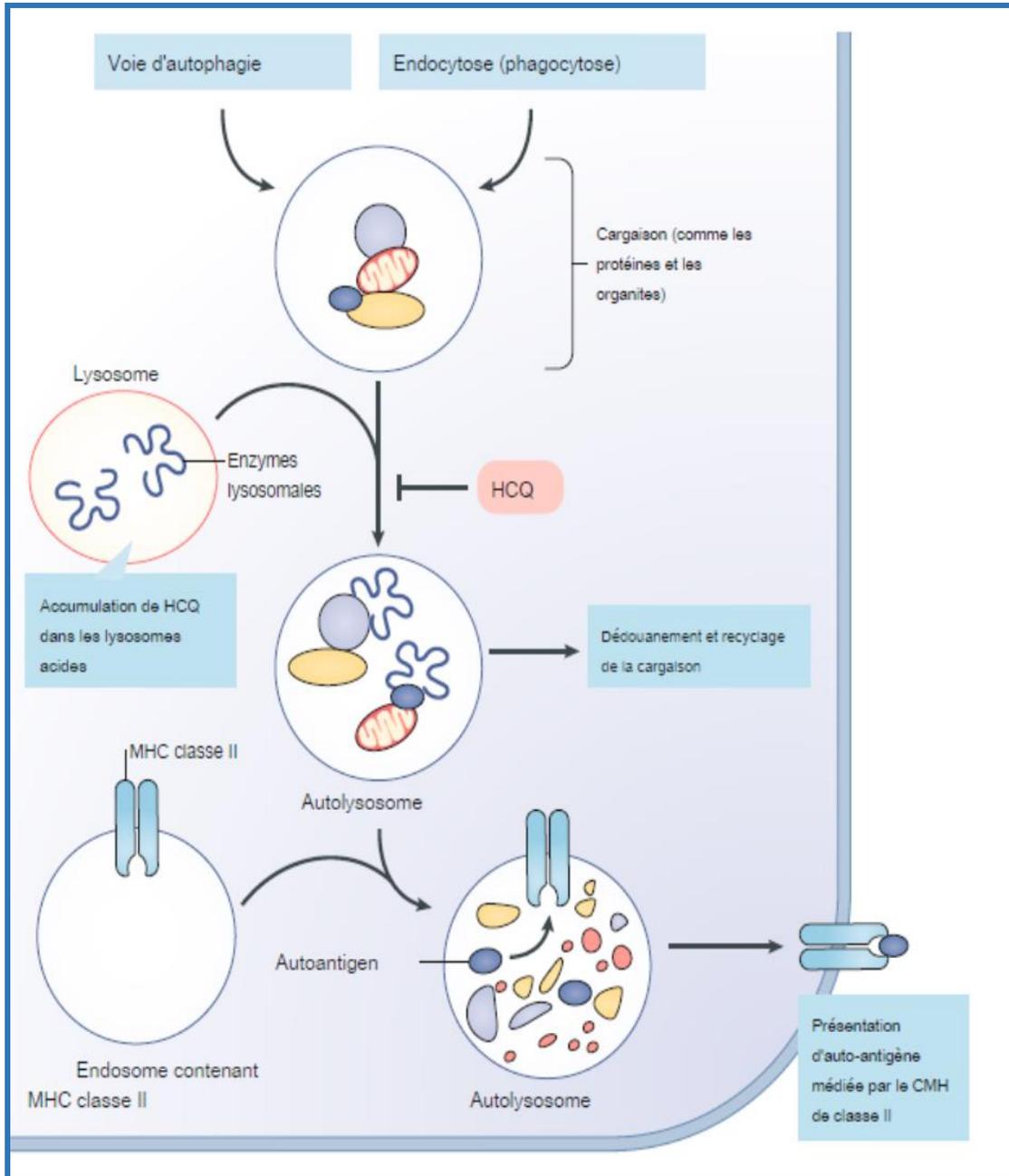


Figure 28: Mécanismes moléculaires potentiels de l'HCQ pendant l'auto-immunité

❖ Inhibition des voies de signalisation

L'hydroxychloroquine et la chloroquine peuvent également interférer avec la signalisation des Toll like receptor (TLR). Par exemple, les changements du pH endosomal peuvent interférer avec le traitement des TLR9 et TLR7 , et par conséquent, ces médicaments pourraient empêcher l'activation du TLR lors de stimuli extracellulaires en médiant les changements du pH local [73]. La chloroquine ou l'hydroxychloroquine peuvent également se lier directement aux acides nucléiques et donc bloquer la signalisation du TLR9 au niveau intracellulaire en inhibant les interactions TLR – ligand (blocage stérique). Cette dernière hypothèse est étayée par une analyse basée sur la résonance plasmonique de surface et la spectroscopie de fluorescence montrant que les médicaments antipaludéens peuvent inhiber directement les interactions CpG – TLR9 [74, 75].

Un autre mode d'action potentiel de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine est l'interférence avec l'activité cyclique de l'AMP GMP (cGAMP) synthase (cGAS) en inhibant la liaison au ligand. Le stimulateur cGAS des gènes IFN (STING) est une source majeure de réponse IFN de type I. L'ADN cytosolique se lie au cGAS et au deuxième messenger cGAMP pour médier la transcription dépendante de STING des IFN de type I par le biais du facteur de transcription IFN régulateur facteur 3 (IRF3) [63], l'hydroxychloroquine peut réduire la production de cytokines pro-inflammatoires, y compris les interférons de type I.

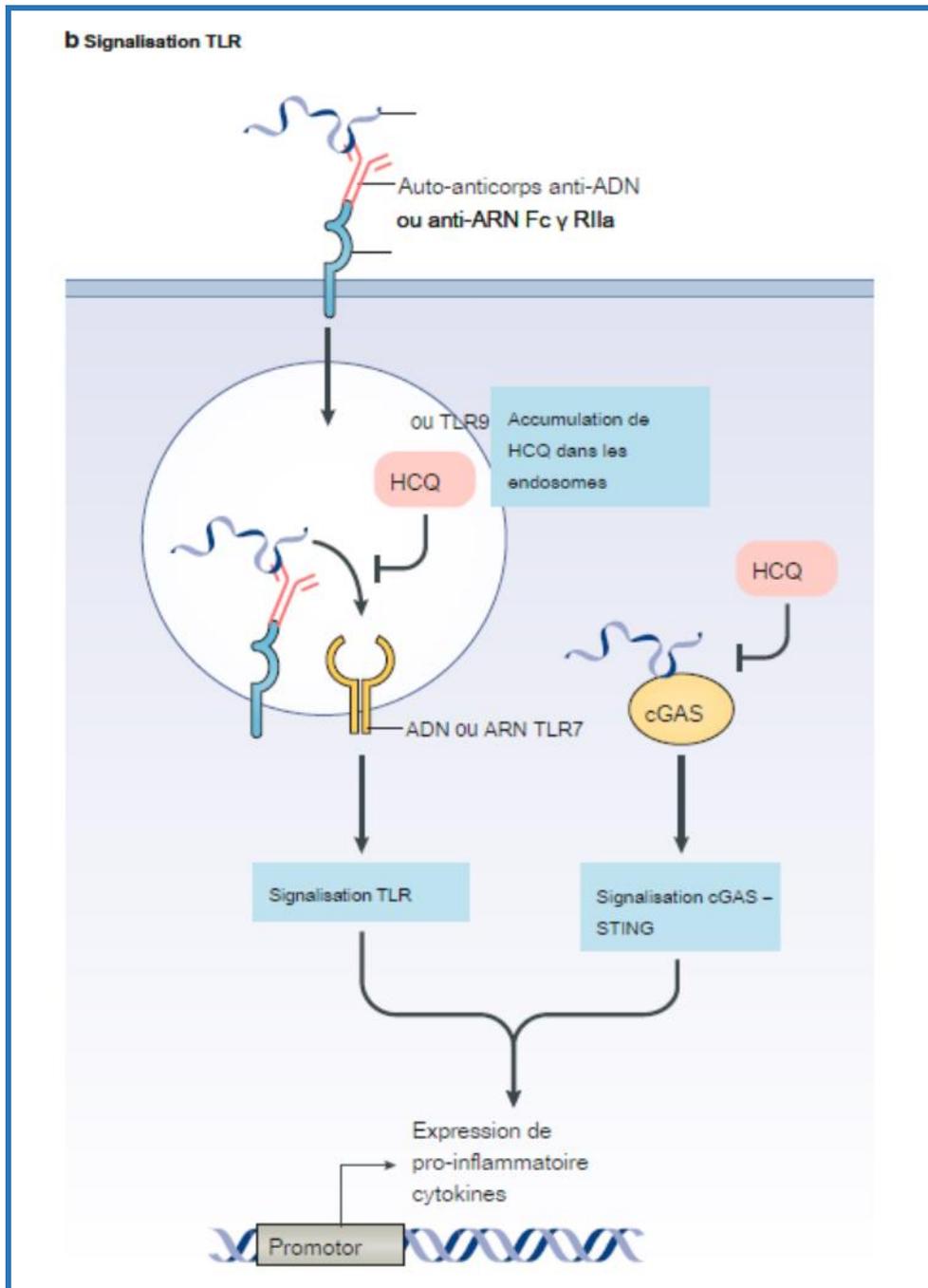


Figure 29: Mécanismes moléculaires potentiels de l'HCQ pendant l'auto-immunité

2) Effets cellulaires :

❖ Production de cytokines et activation immunitaire.

L'hydroxychloroquine et la chloroquine peuvent indirectement réduire la production de cytokines anti-inflammatoires par différents types de cellules. In vitro, l'hydroxychloroquine et la chloroquine inhibent la production d'IL1, IL6, TNF et IFN γ par les cellules mononucléaires [76]. De plus, le traitement par l'hydroxychloroquine inhibe la production de TNF, IFN α , IL6 et la protéine CCL4(également connu sous le nom de MIP1 β) dans les pDC (cellules dendritiques plasmacytoïdes) et les co-cultures de cellules NK(Natural Killer) stimulées avec de l'ARN contenant des complexes immuns [77, 78] .

L'hydroxychloroquine (HCQ) peut interférer avec l'activation immunitaire à divers niveaux cellulaires en inhibant divers processus immunitaires innés et adaptatifs. Pendant l'auto-immunité, les débris cellulaires peuvent activer les Toll-like receptor 7 (TLR7) et les voies de signalisation TLR7 dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et d'autres cellules immunitaires présentant des antigènes (APC), y compris les monocytes, les macrophages et les cellules B, entraînant l'activation de plusieurs types de cellules et sécrétion de diverses cytokines pro- inflammatoires. Dans les CPA, l'hydroxychloroquine interfère potentiellement avec la liaison des ligands TLR7 et TLR9 et la signalisation TLR (par inhibition lysosomale et signalisation MyD88 réduite), ce qui inhibe l'activation cellulaire médiée par TLR et la production de cytokines[63]. Dans les APC, tels que les pDC et les cellules B, ce médicament inhibe également le traitement de l'antigène et la présentation ultérieure du CMH de classe II aux cellules T, empêchant l'activation des cellules T, la différenciation et l' expression de molécules co-stimulantes (comme le CD154) et réduisant également la production des cytokines (telles que IL-1, IL-6 et TNF) par les cellules T et les cellules B. BAFF, facteur d'activation des cellules B[63].(voir figure 30)

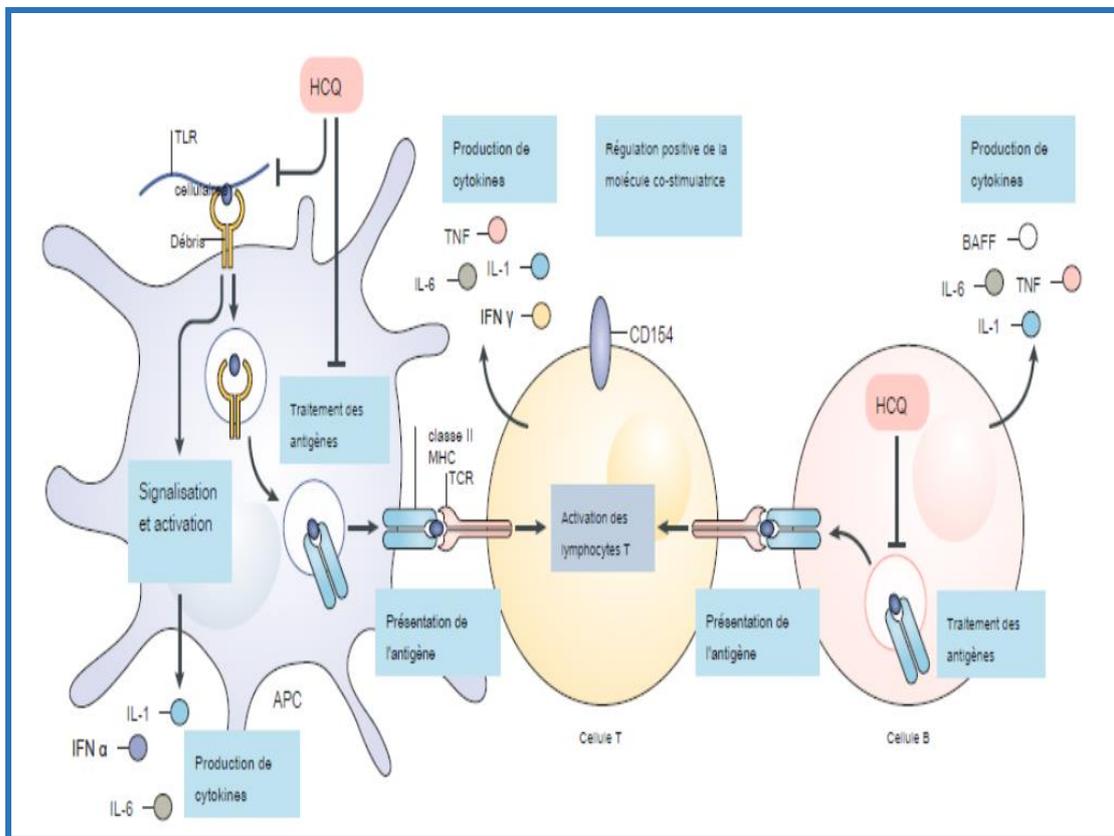


Figure 30: Effets cellulaires potentiels de l'HCQ pendant l'auto-immunité.

3) Effets schizonticide :

Les 4-aminoquinoléines agissent sur la forme érythrocytaire asexuée de tous les plasmodies. Ils ont peu d'action sur leurs formes sporozoïtes et sur leurs stades exo-érythrocytaires. Le mécanisme exact de l'activité antipaludéenne n'est pas totalement élucidé. Les 4-aminoquinoléines empêcheraient l'incorporation du phosphore dans les nucléoprotéines ce qui entraînerait une inhibition de la biosynthèse de certaines enzymes du parasite [79].

4) Effets antimicrobiens :

En plus de son effet antipaludique, l' HCQ s'est révélé efficace contre les infections bactériennes et virales. Ses effets antibactériens et antiviraux sont attribués à l'alcalinisation des organites acides intracellulaires infectés par des bactéries et à l'inhibition des étapes d'entrée et de la glycosylation des protéines virales [80].

Dans le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), HCQ s'est avérée inhiber la réplication du virus dans les cellules T, en inhibant la glycoprotéine d'enveloppe de surface 120 [81-84]. Paton et al. [85] ont montré que le traitement combiné avec HCQ, hydroxyurée et la didanosine chez les patients VIH avec une faible charge virale, diminuait la réplication virale et augmentait le nombre de CD4. Cependant, à l'ère de la thérapie antirétrovirale hautement active contre le VIH, l'utilisation de médicaments non antirétroviraux tels que le HCQ est probablement redondante.

5) Effets hématologiques :

L'HCQ possède de multiples mécanismes hématologiques qui peuvent contribuer à son bénéfice en tant qu'agent anti thrombotique, y compris une réduction de l'agglutination des GR, de la viscosité du sang et de l'agrégation plaquettaire.

Une réduction de l'agglutination de globules rouges avec l'utilisation de HCQ a été trouvée chez des singes, puis chez l'homme avec une maladie vasculaire [86]. Une réduction de la viscosité du sang a été observée dans certaines études [87].

Les antipaludiques peuvent réduire l'induction de l'agrégation plaquettaire par l'adénosine di phosphate en inhibant l'association du fibrinogène avec les plaquettes [88]. Plusieurs études ont confirmé la réduction de l'agrégation plaquettaire suite à l'utilisation de HCQ [89, 90].

L'HCQ inverse également l'agrégation plaquettaire induite par les anticorps antiphospholipides [91]. De plus, il réduit la liaison de l'anti- β 2-glycoprotéine I aux bicouches phospholipidiques [92]. Il protège le « bouclier » de l'annexine V contre les perturbations anticorps antiphospholipides [93]. Ce bénéfice antithrombotique et antiplaquettaire se produit sans aucun effet sur le temps de saignement [90]

6) Effets métaboliques :

a. Effets sur la glycémie :

L'effet hypoglycémique de la chloroquine a été démontré pour la première fois chez un patient présentant une résistance à l'insuline en 1984 [94]. Plus tard, un essai clinique de patients diabétiques non insulino-dépendants ayant été traités avec de la chloroquine a montré une amélioration significative de la tolérance au glucose chez ces patients [95]. Quand HCQ a été combiné avec de l'insuline pendant 6 mois, l'hémoglobine glyquée a diminué de manière significative par rapport au placebo, et la dose d'insuline a dû être réduite de 30% dans le groupe HCQ [96].

Dans une autre étude, les patients diabétiques qui n'ont pas répondu à la sulfonylurée ont été traités avec succès avec HCQ et leur hémoglobine glyquée a été réduite de 1% [97]. Le mécanisme antidiabétique présumé de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine est une diminution de la clairance de l'insuline et du taux de dégradation et une augmentation de la sécrétion de peptide C [98, 99] .

b. Effets sur le profil lipidique :

L'hydroxychloroquine s'est également révélée avoir un effet favorable sur le profil lipidique chez les patients atteints de maladies rhumatismales. Wallace et al. [100] ont montré que dans la PR et le LED, le traitement par HCQ abaissait les niveaux de cholestérol, de triglycérides et de LDL, indépendamment de l'administration concomitante de stéroïdes, du régime alimentaire ou du poids.

7) Effets de « photoprotection »

Les APS ont une affinité particulière pour les cellules contenant de la mélanine et s'accumulent ainsi dans les mélanocytes. In vitro, on retrouve des concentrations de chloroquine dans les mélanocytes près de 10 fois supérieure à celles retrouvées dans les kératinocytes [101]. S'ils existent, les mécanismes par lesquels ces molécules protègent des rayonnements ultraviolets sont cependant encore largement méconnus, Ils pourraient reposer sur une limitation de l'apoptose cellulaire induite par ces rayonnements [102], ainsi que sur une activation de la transcription de gènes liés à la réparation cellulaire après agression par les ultraviolets, tel que c-jun [103]. Enfin, l'HCQ limite l'infiltration dermique lymphocytaire et macrophagique induite par les rayonnements UVB [104].

III. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique, parfois désignée sous le nom de « l'ADME » et qui suit la phase biopharmaceutique, a pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine (voir figure31) sont complexes en raison du large volume de distribution et de sa longue demi-vie[105].

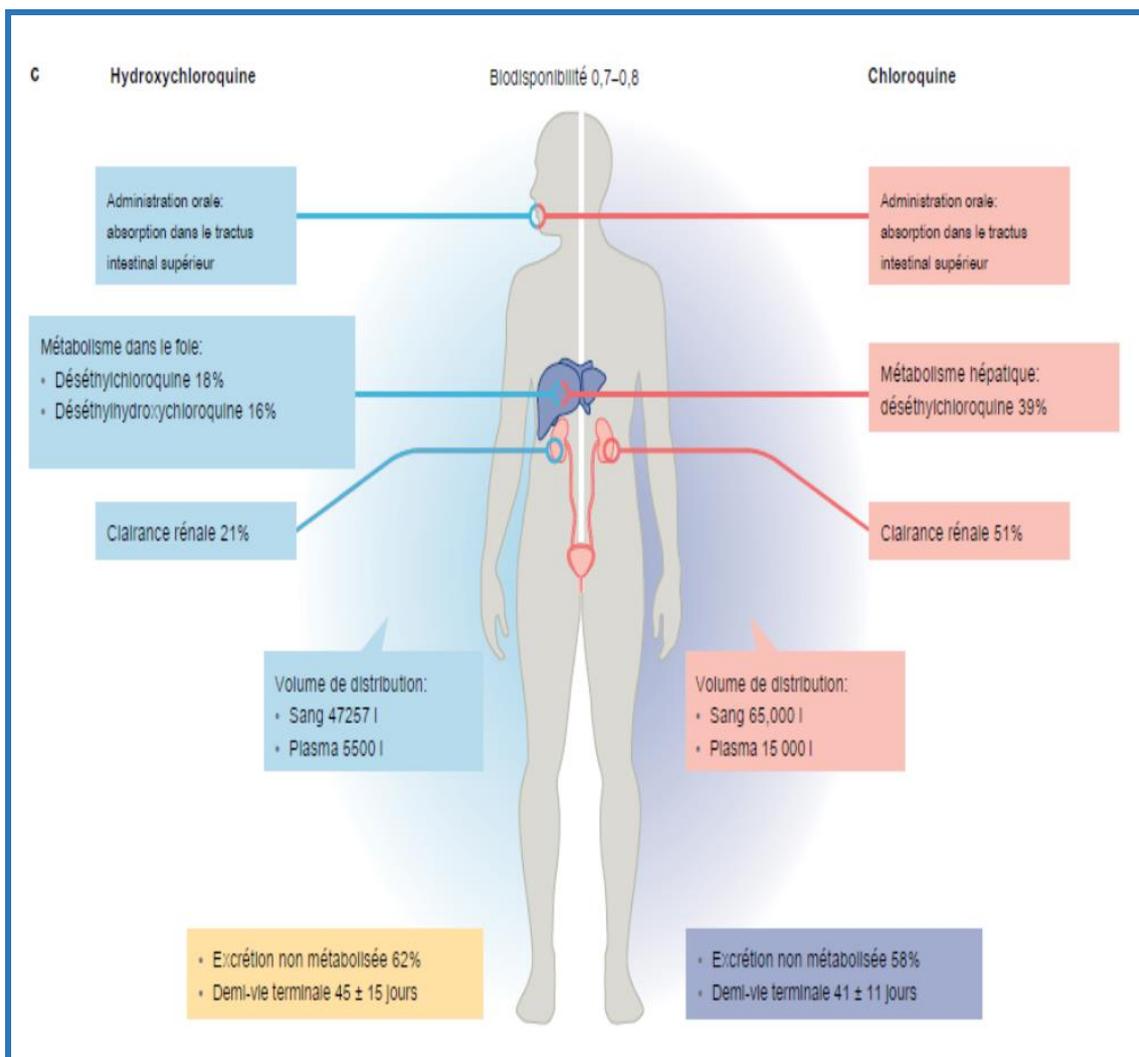


Figure 31: Propriétés pharmacocinétiques de l'HCQ et de la CQ

1) Absorption :

L'absorption presque complète des 4AQ après une dose orale se produit dans les 2 à 4 heures [106, 107]. Les deux médicaments sont généralement absorbés dans le tractus intestinal supérieur [108]. Chez les sujets à jeun, l'absorption de la chloroquine orale était de $89 \pm 16\%$ et de l'hydroxychloroquine était de $74 \pm 13\%$ [106, 109]. L'absorption n'est relativement pas affectée par l'ingestion concomitante de nourriture. Cependant, une variabilité intersubjective de 30 à 100% a été rapportée dans l'étendue de l'absorption, ce qui peut expliquer en partie la variabilité individuelle de l'efficacité et de la toxicité des 4AQ [109-111].

2) Distribution :

Les 4AQ ont un grand volume de distribution (V) en raison de la séquestration étendue des médicaments par les tissus. Des volumes de distribution allant jusqu'à 65 000 L pour la chloroquine et 44 257 L pour l'hydroxychloroquine ont été rapportés [109, 112, 113].

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont largement distribuées dans l'organisme, en particulier dans le foie et le rein en ce qui concerne l'hydroxychloroquine. Ladite molécule a une affinité particulière pour les cellules contenant de la mélanine ce qui peut partiellement expliquer certains de ses effets secondaires (particulièrement oculaires). L'hydroxychloroquine passent faiblement dans le lait maternel [114].

Dans le plasma, 30 à 50 p. 100 de ces molécules sont fixés sur les protéines, albumine comme gammaglobulines [105]. La demi-vie plasmatique de l'HCQ est longue, elle est de 20 à 40 jours . Ces demi-vies varient largement en fonction des patients et des doses quotidiennes reçues. On note cependant qu'il faut plusieurs semaines pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. La disposition des médicaments se déroule en trois phases : distribution du sang aux tissus, équilibrage entre le sang et les tissus et libération des tissus dans le sang [115]. Ces phases ont respectivement des demi-vies de 3 à 8, 40 à 216 h et 30 à 60 jours [106, 108, 113]

3) Métabolisme :

Le métabolisme de CQ et HCQ en déséthyl et autres métabolites a été largement étudié chez le rat et les humains notamment par Fürst et al [116] , McChesney 1983 [117] etc.

Le métabolisme semble être le principal moteur de la clairance de l'HCQ. Il se produit dans le foie par le biais de la désalkylation pour former la déséthyl hydroxychloroquine, la déséthyl chloroquine et la bisdéséthylchloroquine [26] (voir figure 32) .

Les enzymes CYP catalysent la désalkylation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine en métabolites pharmacologiquement actifs [116-118].

L'hydroxychloroquine est métabolisée en un métabolite majeur, la N-déséthyl hydroxychloroquine, par les enzymes CYP2D6, CYP2C8, CYP3A4 et CYP3A5 (enzymes du cytochrome P450) par la voie de la N-déséthylation. Une relation a été établie entre les taux sanguins de N-déséthyl hydroxychloroquine et l'efficacité du traitement par l'hydroxychloroquine [112] .

Une étude a suggéré que la déséthyl hydroxychloroquine pourrait avoir un rapport thérapeutique plus élevé que le composé parent hydroxychloroquine [112].

La biotransformation de l'hydroxychloroquine diffère de celle de la chloroquine en ce que HCQ produit deux métabolites de premier stade. Les deux métabolites de HCQ de première étape conduisent à leur tour à l'amine primaire, qui a une demi-vie très courte [117]. Le sort du noyau quinoléine est peu clair et peut comprendre la formation de N-oxydes. (Voir figure 33)

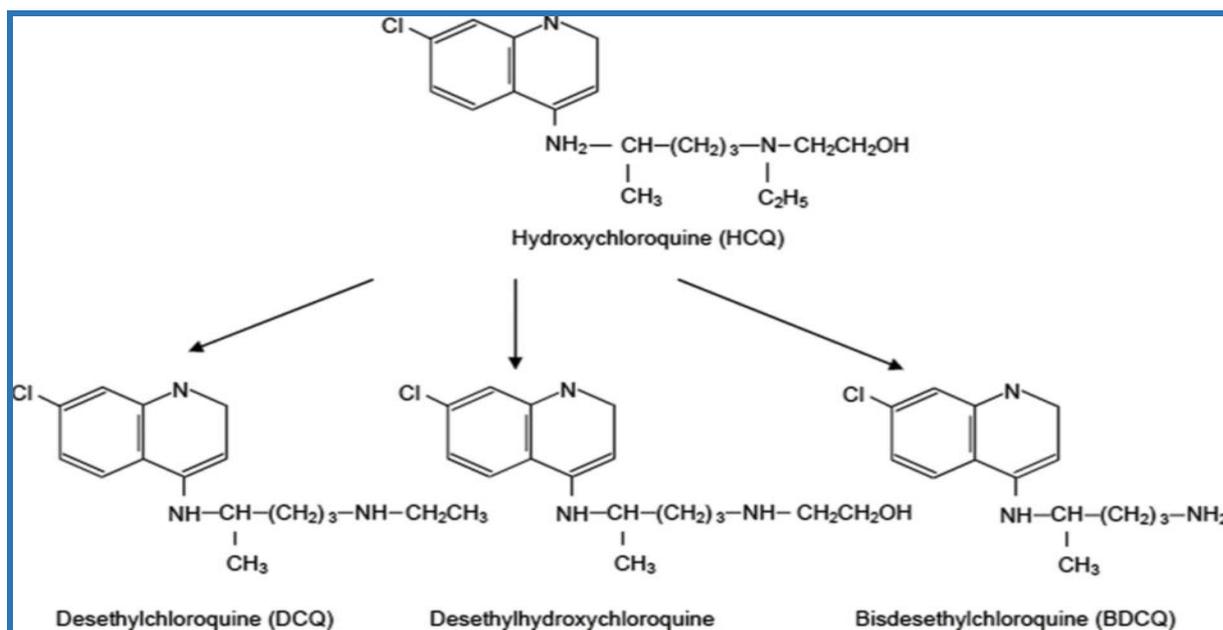


Figure 32: les métabolites d'HCQ

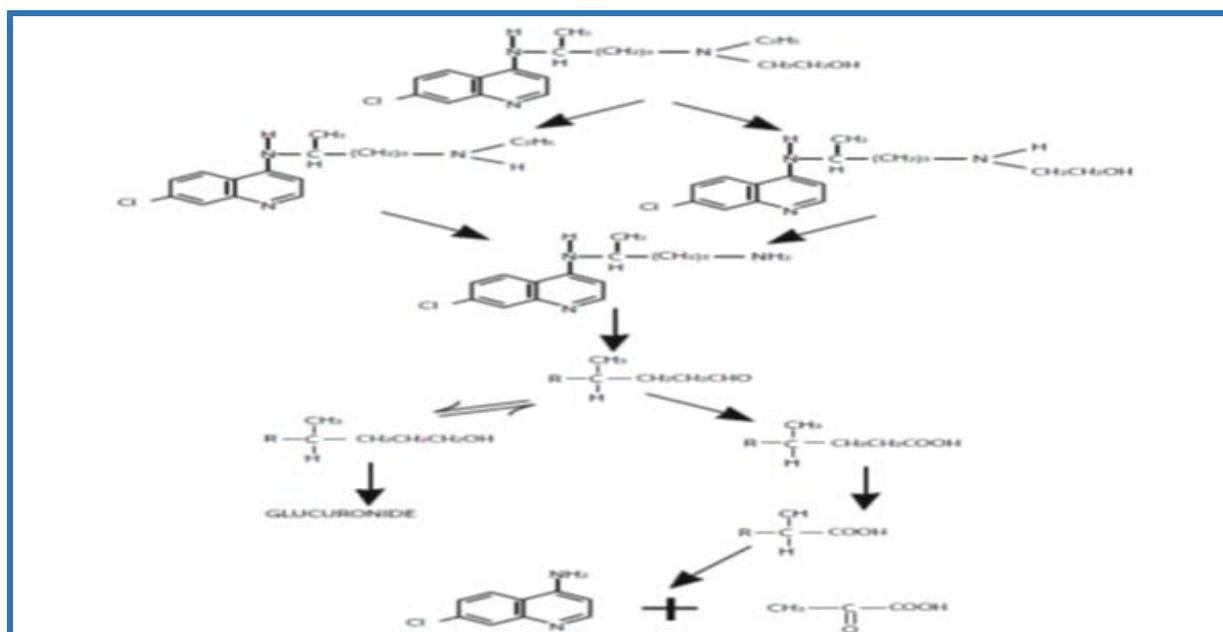


Figure 33: Biotransformation du racémique d'HCQ

4) Elimination :

Les 4-aminoquinoléines sont excrétés par les reins et le foie [119]. Pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine, environ 40 à 60% sont excrétés sous forme inchangée ou métabolisée par les reins, 8 à 25% sont excrétés sous forme inchangée ou modifiée dans les fèces, 5% sont éliminés par la peau et 25 à 45 % sont stockés à long terme dans les tissus maigres du corps [107, 120-123]. (Voir tableau V)

Une dysfonction rénale ou hépatique diminue l'excrétion des 4AQ et conduit à une plus grande rétention de médicament et un risque plus élevé de rétinopathie [124].

Chez le patient anurique, par rapport au sujet ayant une fonction rénale normale, le niveau d'équilibre de la chloroquine est 70% plus élevé et pour l'hydroxychloroquine est 25 à 30% plus élevé [109]. La diminution de la fonction rénale peut être un mécanisme par lequel l'âge devient un facteur de risque de rétinopathie. L'alcalinisation de l'urine diminue l'excrétion [125]. L'acidification de l'urine par ingestion orale de chlorure d'ammonium peut augmenter l'excrétion rénale de 20 à 80% [126]. L'injection intramusculaire de dimercaprol peut également augmenter urinaire de chloroquine [126].

TABLEAU V: Excrétion des 4-aminoquinoléines

	Chloroquine (%)	Hydroxychloroquine (%)
Excrété sous forme inchangée dans l'urine	Plage 10–60; médiane 38	Gamme 6–60; médiane 23
Excrété comme métabolites dans l'urine	Gamme 7–31; médiane 18	17
Excrété dans les fèces	8-10	24-25
Mue dans la peau	5	5
Stocké à long terme dans les tissus maigres	45	45

5) Stéréosélectivité

La (R) (-) hydroxychloroquine est présente à des concentrations plus élevées dans le sang que la (S) (+) hydroxychloroquine, suggérant l'existence d'un processus stéréosélectif dans le dépôt et / ou le métabolisme de ce médicament. L'efficacité et l'innocuité des énantiomères du médicament peuvent également différer [63, 105].

Le métabolisme stéréosélectif du HCQ a fait l'objet d'une enquête. Iredale et al.[42] a montré que l'excrétion urinaire cumulative en 48 h après une administration unique rac-HCQ était stéréosélectif, et le (S) - énantiomère a été excrété en une quantité plus élevée que le (R) -énantiomère. Cependant, dans une étude réalisée pour mesurer l'excrétion urinaire cumulée sur une période de 2064 h, le rapport (S) - / (R) -HCQ a été inversé, et le (R) -HCQ a été excrété en une quantité supérieure à (S)-HCQ[127] .Ces résultats indiquent qu'après l'administration de HCQ, l'absorption et l'élimination des énantiomères HCQ et leurs métabolites sont stéréospécifiques, ce qui entraîne une différence dans la biodisponibilité.[128]

IV. Effets indésirables :

1) Rétinopathie :

Cette toxicité n'est pas réversible et peut continuer à évoluer après arrêt, sans traitement curatif à l'heure actuelle ; cependant, avec un respect des doses et un suivi approprié, ces traitements peuvent être utilisés sans risque pendant plusieurs années chez la majorité des patients [129].

a. Mécanisme de la toxicité rétinienne :

Le mécanisme de la toxicité rétinienne des APS est encore mal compris. Des doses élevées expérimentales de chloroquine ou hydroxychloroquine entraînent des troubles aigus du métabolisme rétinien, sans que ces effets aient pu être rapprochés des effets chroniques et lents qui caractérisent l'atteinte clinique [130]. La fixation à la mélanine au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien peut entraîner une concentration plus importante de la molécule à ce niveau et ainsi contribuer à induire ou à prolonger sa toxicité. Cependant, cette

fixation à la mélanine pourrait aussi être un mécanisme d'élimination de la molécule afin d'éviter une lésion des couches rétinienne internes [131]. En pratique clinique, ce sont les photorécepteurs qui sont atteints en premier, suivis d'une dégénérescence de la rétine externe puis une atrophie secondaire de l'épithélium pigmentaire rétinien [132].

Une étude récente a identifié que CQ et HCQ inhiberaient fortement l'activité d'absorption d'un polypeptide transporteur d'anions organiques 1A2 (OATP1A2), exprimé dans les cellules RPE (Epithélium Pigmentaire Rétinien), impliquées dans le recyclage du all-trans-rétinol (vitamine A), suggérant un effet possible de HCQ sur le cycle visuel. HCQ inhibe considérablement l'absorption de vitamine A dans les cellules rénales embryonnaires humaines (HEK293) et les cellules RPE humaines primaires[133]. La perméabilité du RPE en réponse au HCQ a également été démontré in vitro[134].

b. Facteurs de risque :

❖ Dose et durée :

Les publications récentes sur les données démographiques ont montré que la dose quotidienne administrée d'hydroxychloroquine ne doit pas dépasser 5 mg/kg de poids réel [135]. Le risque cumulé annuel associé à la prise d'hydroxychloroquine est lié à la fois à la dose et à la durée du traitement. Si la dose maximale est respectée, le risque est faible, moins de 1 %, au cours des 10 premières années de traitement. Le risque augmente au-delà de 10 ans de traitement. Cependant, le risque pour un patient sans rétinopathie d'avoir une rétinopathie l'année suivante est faible et estimé à environ 4 % après 20 ans de traitement [135].

Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 5 mg/kg ont moins de 1 % de risque de développer une toxicité au cours des 5 premières années et moins de 2 % de risque jusqu'à 10 ans de traitement ; puis le risque augmente fortement à environ 20 % après 20 ans de traitement et ce risque augmente lorsque les doses sont plus élevées [136].

Deux études récentes ont montré que l'hydroxychloroquine prescrite à des doses de 20 mg/kg entraînerait une incidence très élevée de maculopathie, de 25 à 40 %, survenant en 1 ou 2 ans [136, 137]. La durée du traitement est également un facteur de risque important puisque même les patients traités aux doses recommandées voient leur risque augmenter avec la durée du traitement [130, 135].

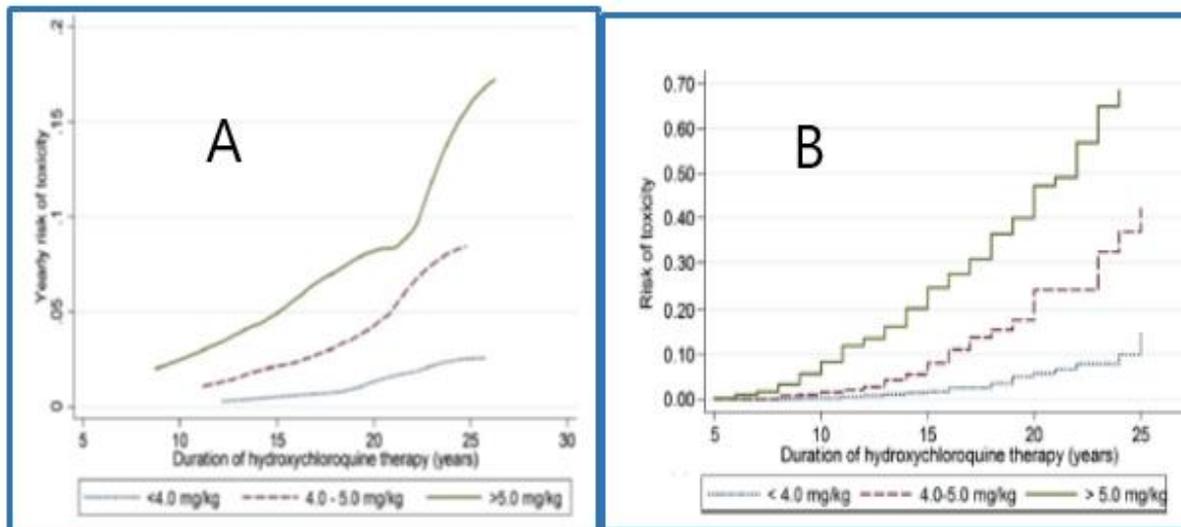


Figure 34 : Risque de Toxicité suite à l'utilisation d'HCQ

A : Risque annuel supplémentaire de toxicité pour un patient à différents niveaux d'utilisation

B : Courbes de KaplanMeier montrant le risque cumulatif de rétinopathie au fil du temps, avec différents niveaux d'utilisation d' (HCQ)

Risk of toxicity: risque de toxicité

Yearly risk of toxicity: risque annuel de toxicité

Duration of hydroxychloroquine therapy (years) : durée de la thérapie d'hydroxychloroquine (années)

❖ Pathologies rétinienne et maculaires :

La présence d'une maculopathie préexistante est plus une contre-indication au traitement qu'un réel facteur de risque car il ne paraît pas rationnel de prescrire un traitement potentiellement toxique avec une rétine déjà pathologique. De plus, la présence d'une maculopathie préexistante peut gêner l'interprétation des différents examens de dépistage et éventuellement masquer une toxicité[129].

❖ Pathologies rénales :

Les pathologies rénales sont un facteur de risque de toxicité car la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont principalement éliminées par le rein. Toute pathologie rénale entraîne donc une augmentation du taux circulant et donc du risque de toxicité [138].

❖ Usage de tamoxifène :

Le traitement par le tamoxifène a également été reconnu comme un facteur de risque important, augmentant d'environ 5 fois le risque de toxicité rétinienne [135], le tamoxifène pourrait agir via une toxicité rénale ou par l'intermédiaire d'un effet métabolique synergique.

❖ Prédispositions génétiques :

Il avait également été suggéré que certains patients avaient une prédisposition génétique (telle qu'une mutation du gène *ABCA4*, muté dans la maladie de Stargardt par exemple) à la toxicité aux APS [139]. D'autres mutations du gène *ABCA4* seraient par contre protectrices [140]. Certaines mutations dans le gène codant pour le cytochrome P450 pourraient aussi influencer la concentration sanguine de l'hydroxychloroquine [141]. Les facteurs génétiques pourraient éventuellement expliquer la différence de présentation de l'atteinte rétinienne entre les Européens et les Asiatiques [142].

e. Couches rétiniennes atteintes :

La toxicité des APS se traduit par des interruptions focales de la ligne ellipsoïde en para-central de la fovéa à l'origine de l'aspect en « soucoupe volante » [143] (Figure 35) puis une perte complète de la ligne ellipsoïde (Figure 36). Si la toxicité se poursuit on constate ensuite un amincissement global de la rétine externe, puis à un stade tardif, une atrophie de l'épithélium pigmentaire [132].

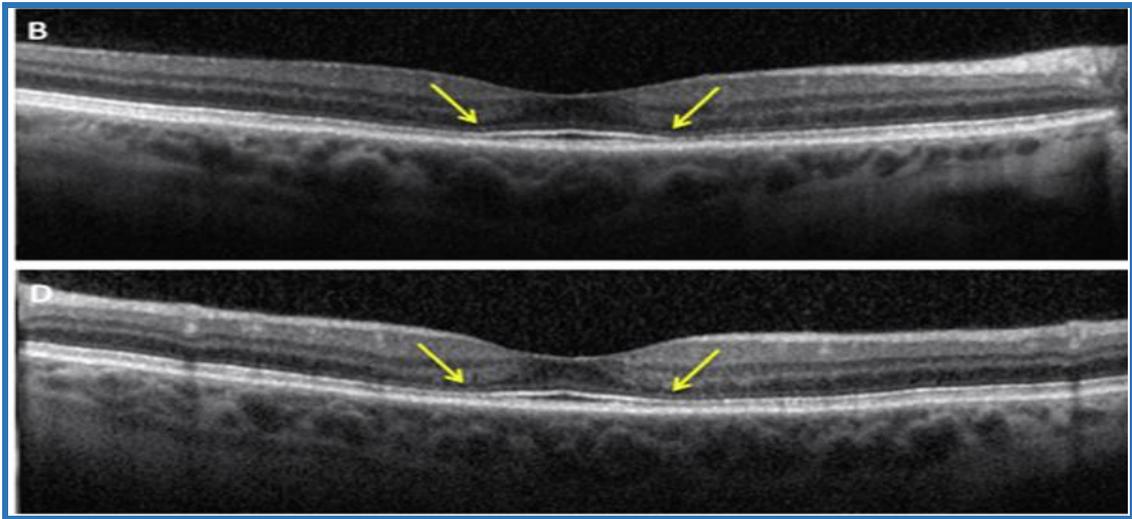


Figure 35: œil droit d'une patiente atteinte d'un syndrome de Sharp, traitée par HCQ

B et D. Tomographie en cohérence optique (OCT), B-scan horizontal (B) et vertical (D) passant par la fovéa : amincissement focal minime de la zone ellipsoïde en para-fovéal de part et d'autre de la fovéa (flèches jaunes) simulant un début d'aspect en « soucoupe volante ».

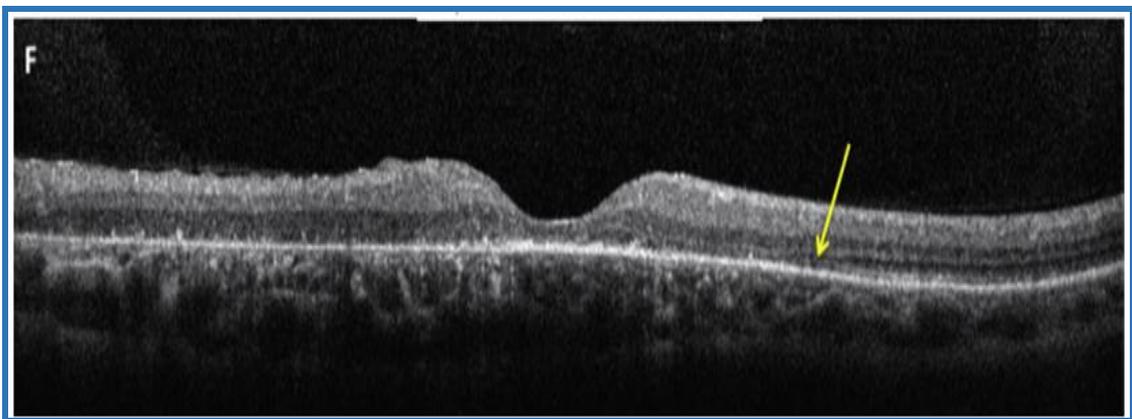


Figure 36: Tomographie en cohérence optique (OCT),

Disparition complète de la membrane limitante externe, de la zone ellipsoïde et de la zone d'interdigitation

f. Pronostic visuel :

La rétinopathie aux APS est irréversible et continue souvent de progresser malgré l'arrêt du traitement, cependant, cette progression dépend de l'importance de l'atteinte. Des études ont montré que la vision centrale pouvait être préservée si la toxicité était détectée et le traitement suspendu avant l'atteinte de l'épithélium pigmentaire rétinien [144].

Ces données soulignent l'importance d'un dépistage précoce de la toxicité aux APS.

g. Recommandations de dépistage de la toxicité rétinienne :

L'objectif du dépistage est de reconnaître les signes de toxicité de façon suffisamment précoce dès l'apparition d'une anomalie minime de la fonction visuelle pour éviter toute perte d'acuité visuelle, sans pour autant arrêter un traitement systémique efficace[129].

Les recommandations de dépistage en 2016(voir tableau VI) comprennent tout d'abord la nécessité d'un examen ophtalmologique initial, au cours de la première année de traitement, afin d'éliminer une maculopathie préexistante contre-indiquant le traitement [130]. Cet examen initial doit comprendre au minimum un examen du fond d'œil. Un champ visuel automatisé et un OCT-SD sont recommandés mais pas obligatoires si le fond d'œil est normal. Cet examen initial est également l'occasion de vérifier la dose prescrite et d'informer le patient sur le risque de toxicité et la nécessité du dépistage. Selon l'AAO, le dépistage n'est pas nécessaire avant la 5^eannée de traitement en raison du faible risque les premières années, en l'absence de rétinopathie préexistante [145].

Après la 5^eannée, le dépistage est annuel. Un rythme annuel est suffisant car la toxicité se développe lentement [145].

Tableau VI: Mise à jour des recommandations de dépistage de la maculopathie toxique aux A.P.S

Facteurs de risque de rétinopathie	Dose journalière et durée du traitement Pathologie rénale Traitement par tamoxifène
Dose quotidienne recommandée	Hydroxychloroquine : ≤ 5 mg/kg de poids réel
Examen initial	Fond d'œil nécessaire lors de l'instauration du traitement pour éliminer une maculopathie préexistante
Dépistage annuel	Nécessaire à partir de la 5e année de traitement
Examens de dépistage	Champ visuel automatisé 10-2 (ou plus large type 30-2 chez les patients asiatiques) + <i>OCT spectral domain</i>
Examens réalisés secondairement en cas de suspicion de maculopathie toxique	ERG multifocal Clichés en autofluorescence

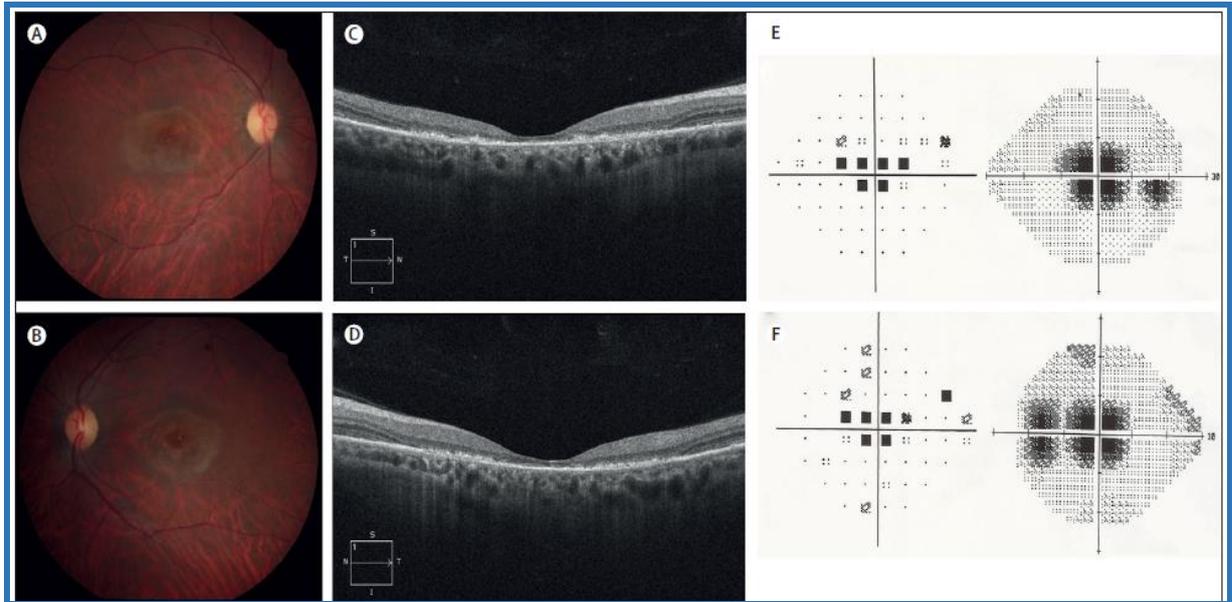


Figure 37: Imagerie multimodale de la maculopathie en « œil de bœuf » induite par l'HCQ

(A, B) L'image du fond d'œil révèle une hypo pigmentation concentrique autour des deux fovéas.

(C, D) La tomographie par cohérence optique du domaine spectral dans les deux yeux a révélé la couche photo réceptrice et la rétine perte d'épithélium pigmenté.

(E, F) Les champs visuels automatisés 24-2 ont montré des scotomes centraux bilatéraux

2) Cardiotoxicité :

La cardiotoxicité des antipaludéens de synthèse est rare [146, 147]. La physiopathologie des manifestations cliniques est décrite dans la (figure 39)

a. Mécanisme de la toxicité cardiaque :

Deux mécanismes sont décrits :

- ❖ Le premier est lié à l'effet quinidine like et est responsable d'un blocage des canaux sodiques. Il existe alors un effet stabilisateur de membrane, un effet inotrope négatif et un effet vasodilatateur artériel[148]. Ce phénomène a été bien documenté lors d'utilisation de CQ, même à dose préventive de l'accès palustre. L'effet stabilisateur de membrane se traduit par l'apparition de troubles de conduction avec bloc auriculo-ventriculaire essentiellement de premier degré[148]. Il existe également des troubles de repolarisation avec aplatissement des ondes T, la présence d'une onde U marquée avec pseudo-élargissement de l'espace QT et aspect de sus décalage en dôme du segment ST. L'effet inotrope négatif a été observé expérimentalement chez l'animal et est directement lié à la diminution de l'influx sodique transmembranaire [148].
- ❖ Le deuxième est lié à une exposition chronique aux antipaludéens de synthèse. Peu d'observations ont fait état de cette toxicité. Une revue récente de la littérature a décrit une atteinte cardiaque chez 25 patients exposés à l'HCQ ou à la CQ. Le délai d'apparition est variable, de 3 mois à 27 ans, avec un délai moyen d'environ 10 ans [149]. La dose cumulée, le sexe féminin, une cardiopathie préexistante, une insuffisance rénale, une durée prolongée d'exposition étaient des facteurs de risque de développer une telle cardiotoxicité[148].

b. Diagnostic de la toxicité cardiaque

- ❖ L'électrocardiogramme est le premier examen complémentaire à se modifier avec des troubles de conduction (voir figure 38) : blocs auriculo-ventriculaires et blocs de branches. Ils peuvent être asymptomatiques et être diagnostiqués sur l'électrocardiogramme systématique. Ils peuvent également se révéler par des syncopes nécessitant la mise en place d'un pacemaker[148].

- ❖ L'échocardiographie est un examen clé dans le diagnostic et le suivi. Elle met en évidence le plus souvent une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique avec des troubles de la relaxation sur les éléments du flux mitral. Il peut être observé une dilatation biauriculaire. Dans les autres cas elle peut révéler une cardiomyopathie dilatée [147, 149, 150].
- ❖ Le diagnostic de certitude est fait sur l'histologie qui lorsqu'elle est réalisée, révèle une accumulation d'inclusions intra-cytoplasmiques d'éléments granuleux colorés par le PAS due à la dysfonction lysosomale [147, 149-151]. Elle permet d'éliminer les diagnostics différentiels. La biopsie musculaire peut être une bonne alternative à la biopsie myocardique [146, 150]

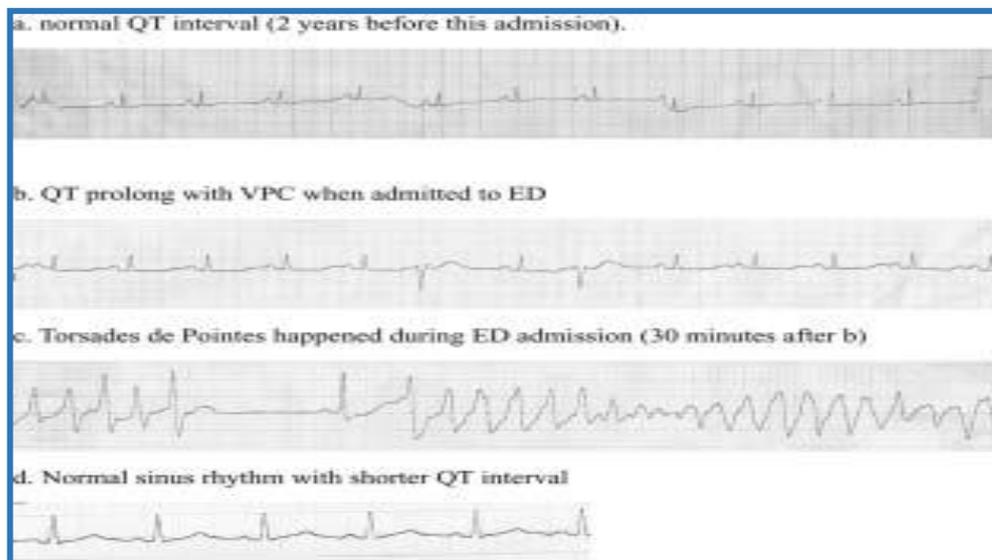


Figure 38: Electrocardiogrammes d'une patiente sous HCQ

(200 mg par jour) pendant un an

- ECG avant son admission était un rythme sinusal normal avec un intervalle QT normal
- Environ 30 minutes après son admission, la bande ECG a montré de multiples contractions ventriculaires prématurées (VPC)
- Des torsade de pointes sont apparues 30 minutes après b)
- Rythme sinusal normal avec un court intervalle QT après thérapie

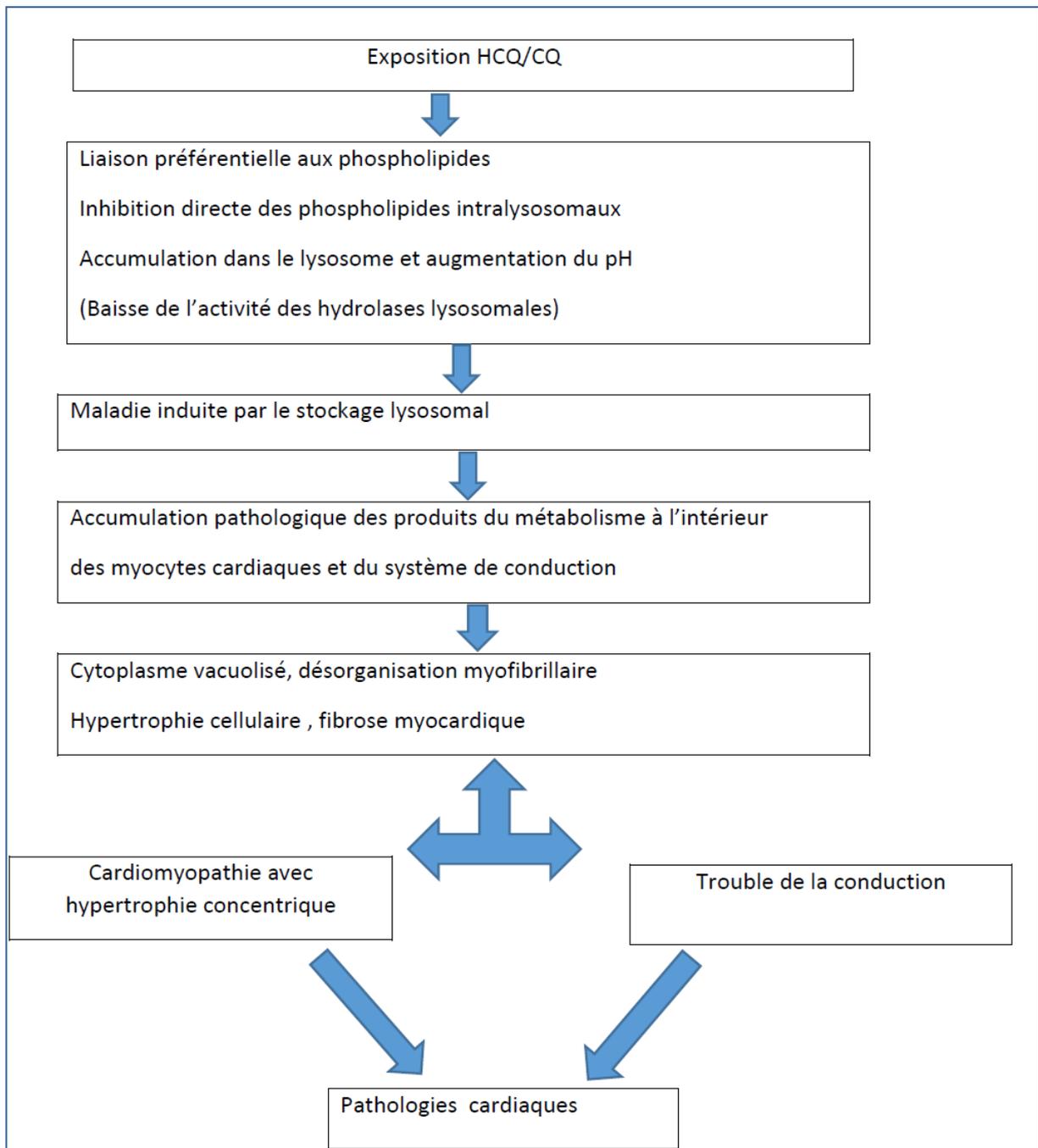


Figure 39: Physiopathologie des manifestations cliniques de la cardiotoxicité induite par l'HCQ

3) Effets indésirables cutanés :

Les plus fréquents sont probablement les troubles pigmentaires se manifestant classiquement par des macules bleutées de la muqueuse endobuccale ou des mélanonychies. Ils surviennent après des traitements prolongés par APS et sont lentement régressifs à leur arrêt. Les toxidermies induites par les APS peuvent prendre des aspects variables. Une éruption aspécifique est notée chez 8 p. 100 des patients dans la série de Van Jaarsveld [152]. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) [153, 154] et de syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell [155, 156] ont également été rapportés. Les APS pourraient induire des poussées de psoriasis chez les patients souffrant de cette pathologie [157] bien qu'il soit possible qu'une partie des cas rapportés soient en fait des PEAG méconnues.

Boaz Amichai, et al [158] ont rapporté le cas d'une femme de 37 ans présentant macules bleutées sur ses cuisses (Figure 40). La patiente était sous hydroxychloroquine (400 mg / j pendant un an) pour traiter sa polyarthrite rhumatoïde

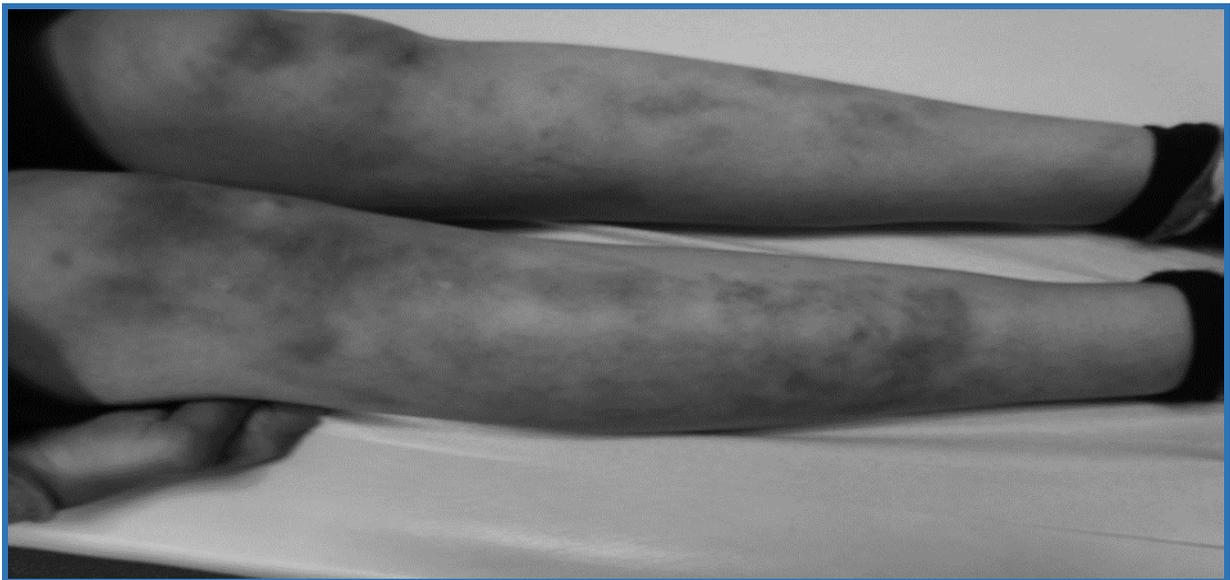


Figure 40: Pigmentation maculaire gris-bleutée sur les cuisses.

4) Surdité :

Les effets ototoxiques de l'HCQ sont mentionnés dans la monographie française comme étant exceptionnels [159] .

La fin des années 1990, plusieurs cas de surdité ont été publiés avec cette molécule. L'imputabilité de l'HCQ n'est pas toujours évidente à établir, en raison des facteurs confondants potentiels, avec en premier lieu la pathologie traitée [159] .

Dans la base nationale de pharmacovigilance Française à la date du 31 décembre 2015, 23 observations de surdité lors d'un traitement par HCQ ont été enregistrées[160]. Aucun cas avec une réintroduction positive n'a été décrit ; pour 17 cas, l'HCQ était le seul médicament suspect, dans 8 cas, l'indication du traitement était un lupus ; la surdité survenait souvent de manière brutale et pouvait être unilatérale (8 cas) ou bilatérale (7 cas) [160]. Dans près de la moitié des cas, d'autres symptômes d'atteinte cochléovestibulaire étaient associés : vertiges et/ou acouphènes[160]. Le délai d'apparition des troubles est variable : de quelques jours à plusieurs années de traitement. Dans la majorité des cas (9 sur 23), l'atteinte est irréversible, dans 7 cas une amélioration totale ou partielle de l'audition est observée et pour deux observations, l'évolution n'est pas renseignée[160] .

5) Effets indésirables psychiatriques :

Des manifestations neuropsychiques banales et non exceptionnelles comme l'insomnie, l'anxiété, la nervosité, l'excitation psychomotrice ont été rapportées. Par ailleurs la CQ/HCQ, comme tous les antipaludéens de synthèse, peuvent entraîner des troubles psychiatriques bien plus graves. Des manifestations psychiatriques sévères à type de psychose ont été rapportées dans la littérature : dépersonnalisation, délire, psychose maniaco-dépressive sur un versant maniaque, dépression sévère, voire suicide, hallucinations visuelles et auditives [161].

6) Syndrome DRESS :

Le DRESS (Drug Reaction (ou Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome est une toxidermie grave majoritairement induite par les anticonvulsivants, les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ; le DRESS syndrome induit par l'hydroxychloroquine est très rare [162].

7) Affections du système nerveux et affections hématologiques :

Selon le CAPM (Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc)[163], des effets sans gravité sont fréquents au début des traitements tels que des céphalées et des vertiges. Des névrites vestibulaires, syndrome extrapyramidal, des neuropathies périphériques, des crises convulsives, et des encéphalopathies avec confusion ont également été décrits très rarement en cas de traitement prolongé et à doses élevées. Des atteintes neuromusculaires à type de myasthénies et de neuromyopathies ont également été décrites. Il est à noter que les antécédents d'épilepsies et la prise concomitante de médicaments abaissant le seuil épiléptogène (les antidépresseurs, les neuroleptiques, la Méfloquine, le Tramadol...) présentent des facteurs de risque à l'apparition de certains signes neurologiques.

Les affections hématologiques Des anémies hémolytiques sont décrites chez les patients ayant un déficit en G6PD traités avec d'autres médicaments provoquant une hémolyse. Des leucopénies, thrombopénies, et des aplasies médullaires ont également été décrites.

8) Effets indésirables gastro-intestinaux et hépatobiliaires :

Il s'agit notamment des effets indésirables gastro-intestinaux, douleur abdominale, nausées diarrhée, vomissements et des troubles hépatobiliaires anomalie des tests d'exploration de la fonction hépatique[164].

V. Analogues structuraux :

1) Chloroquine :

La chloroquine (4-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl)-1-*N*,1-*N*-diethylpentane-1,4-diamine) se différencie de l'hydroxychloroquine par l'absence d'un groupe OH au niveau de la chaîne latérale basique. Les deux molécules partagent les mêmes mécanismes d'action. Comme vu précédemment la chloroquine est un antipaludéen de synthèse qui s'est avéré utile dans diverses autres pathologies.

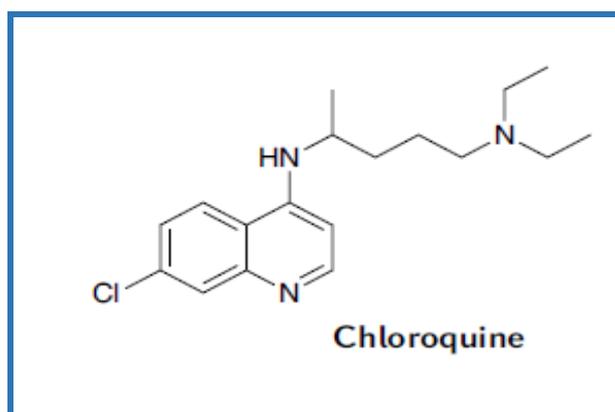


Figure 41: Structure de la Chloroquine

Depuis son apogée dans les années 1950 et 1960, l'efficacité de la chloroquine comme antipaludéen a diminué progressivement, elle est maintenant totalement inefficace pour la prévention ou le traitement des infections à *P. falciparum*. La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est apparue pour la première fois au début des années 1960, en Thaïlande et en Colombie, [165].

2) Amodiaquine et dérivés :

a. Amodiaquine :

L'Amodiaquine (4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]-2-(diéthylaminométhyl)phénol) est une 4-aminoquinoléine, similaire à la chloroquine (CQ), qui a été largement utilisée pour traiter et prévenir le paludisme. Elle a été ajoutée pour la première fois par l'Organisation mondiale de la santé à la liste des médicaments essentiels en 1977 [166].

L'amodiaquine est étroitement liée à la chloroquine dans sa structure (figure 44). Il se comporte comme une prodrogue après son administration par voie orale [167]. L'Amodiaquine est intrinsèquement plus actif que la chloroquine contre le *P. falciparum*. Son utilisation en prophylaxie a été interrompue en raison de la haute fréquence de survenue d'agranulocytose ou de dysfonction hépatique sévère [168].

Les directives de l'OMS recommandent son utilisation en combinaison avec des dérivés d'artémisinine ou, avec sulfadoxine / pyriméthamine [169, 170].

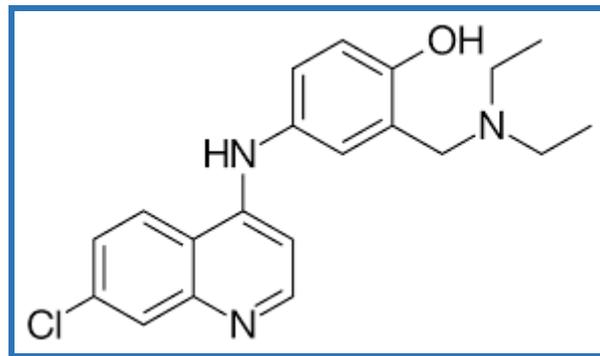


Figure 42: Structure de l'Amodiaquine

b. Amopyroquine :

L'Amopyroquine (4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenol) L'Amopyroquine est une 4-aminoquinoléine, structurellement apparentée à l'amodiaquine. Ce n'est pas un nouveau composé, mais c'est un regain d'intérêt suite à l'apparition généralisée de résistance à la chloroquine et les effets néfastes de la prophylaxie amodiaquine[171], elle résulte du remplacement du groupe diéthylamino dans la chaîne latérale par une pyrrolidine (voir figure 43) lui conférant ainsi un caractère plus actif que AQ contre les souches de *P.falciparum* résistantes à la CQ.

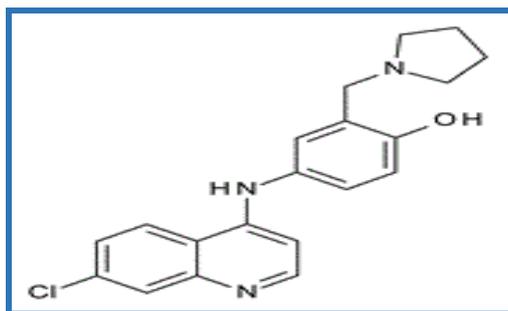


Figure 43: structure de l'Amopyroquine

c. Isoquine :

L'isoquine (5-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]-2-(diethylaminométhyl)phénol) résulte de l'échange de groupe hydroxyle et la chaîne latérale de Mannich fournissant un moyen de prévenir l'oxydation donnant les métabolites toxiques tout en conservant d'éventuelles interactions de liaison importantes avec la fonction hydroxyle aromatique[172]. Ce régioisomère de l'amodiaquine (isoquine) ne peut pas former de métabolites toxiques par oxydation simple et puissant contre les parasites résistants à la chloroquine in vitro. L'isoquine elle-même a été signalée comme possédant une puissante activité antipaludique in vitro et in vivo [172].

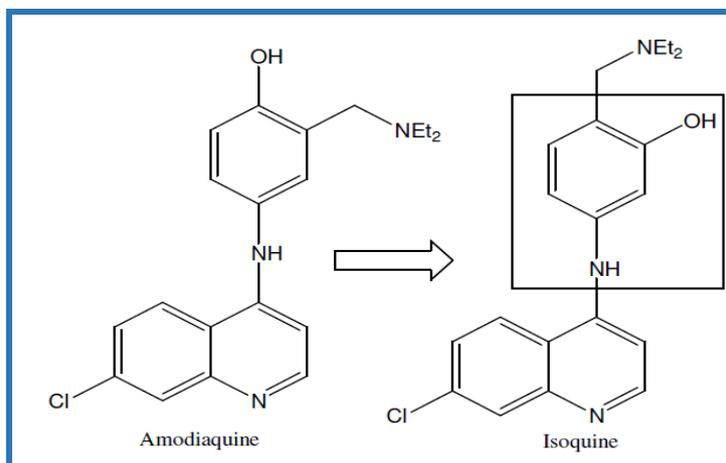


Figure 44: Structures de l'Amodiaquine et de l'Isoquine

C. ETUDES THERAPEUTIQUES

I. Indications et Usages cliniques :

L'hydroxychloroquine a de nombreuses indications (voir tableau VII), ce qui explique en partie l'intérêt croissant pour cette molécule.

TABLEAU VII: Indications d'hydroxychloroquine

Troubles rhumatologiques
Arthrite rhumatoïde Syndrome de sjogren Syndrome des anticorps antiphospholipides Osteo-arthrite Dermatomyosite Arthrite idiopathique juvénile Arthrite psoriasique Arthropathie liée à la chimiothérapie
Troubles dermatologiques
Porphyrie cutanée tardive (utilisation sans licence) Lupus discoïde Sarcoïdose cutanée Granulome annulaire Lichen plan érosif Pseudo lymphome cutané Cancer du poumon non à petites cellules
Oncologie
Maladie du greffon contre l'hôte (prophylaxie de maladie aiguë) Leucémie lymphocytaire chronique (cellules B) Utilisation comme adjuvant dans l'inhibition de l'autophagie Hydroxychloroquine est souvent utilisé à haute dose en oncologie (800-2000 mg /jour)
Pédiatrie
Maladie pulmonaire interstitielle (utilisation sans licence) Lupus systémique érythémateux Lupus discoïde

1) Troubles rhumatologiques :

a. Lupus systémique ou lupus érythémateux aigu disséminé

Le lupus érythémateux est une connectivite fréquente, spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés contre l'ADN natif, il constitue le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe[66]. Pour parler de LS, un certain nombre de critères doivent être présents. (Voir tableau VIII)

L'hydroxychloroquine, utilisée dans le lupus systémique depuis plus de 50 ans, a longtemps été considérée comme un traitement mineur dans cette pathologie. Depuis quelques années, l'intérêt pour cette molécule va néanmoins grandissant du fait de son excellent rapport bénéfice/risque, de son coût peu élevé et de la disponibilité d'un dosage sanguin[173].

La grande majorité des patients lupiques devraient bénéficier de ce traitement, et cela pour plusieurs raisons, la première étant qu'il s'agit d'un traitement efficace dans le lupus systémique. Une étude randomisée contre placebo ayant inclus 47 patients lupiques traités par HCQ a, en effet, montré que le risque de poussée de lupus était multiplié par 2,5 (IC 95% : 1,08–5,58) au cours des six mois suivant l'arrêt de ce traitement, le risque relatif de poussée sévère étant de 6,1 (IC 95% : 0,72–52,44) [174, 175].

Une autre étude ayant porté sur 450 patients lupiques a mis en évidence l'effet protecteur de l'HCQ vis-à-vis de la survenue d'une insuffisance rénale [176]. L'HCQ est également un facteur prédictif indépendant de rémission rénale complète chez les patients lupiques ayant une glomérulonéphrite extra membraneuse traitée par mycophénolate mofétil [177], le taux de rémission étant 5,2 fois plus élevé chez les patients recevant de l'HCQ (IC 95% : 1,2–22,2, $p = 0,026$). Outre son efficacité directe sur l'activité du lupus systémique, l'HCQ permet de réduire le risque de survenue de séquelles chez les patients lupiques [178].

L'HCQ améliore le bilan lipidique des patients lupiques, notamment chez ceux traités par corticoïdes [179-181]. Ces avantages doivent être confrontés aux contre-indications et aux effets secondaires, finalement assez rares. L'antécédent de rétinopathie demeure la seule contre-indication absolue pour les patients lupiques adultes. Rappelons que la grossesse ne constitue plus une cause d'arrêt de ce traitement [182, 183].

Outre cet excellent rapport bénéfice/risque, les propriétés pharmacocinétiques de l'HCQ confèrent à cette molécule un avantage qui pourrait être déterminant en pratique clinique.

L'HCQ a une longue demi-vie estimée à plus de 40 jours et elle peut être dosée par chromatographie liquide de haute performance dans le sang total[184]. Nous avons montré récemment que les patients ayant une concentration basse d'HCQ ont un risque plus élevé de poussée lupique non seulement le jour du dosage mais également au cours des six mois suivants, les concentrations d'HCQ supérieures à 1000 ng/ml paraissant optimales [184]. Cela pose la question de l'intérêt d'adapter la posologie d'HCQ à sa concentration. De plus, le suivi régulier des concentrations d'HCQ permet de dépister les patients qui ont arrêté ou ne prennent que très rarement leur traitement, ces patients ayant des concentrations inhabituellement basses d'HCQ et un risque particulièrement élevé de poussées[173].

Tableau VIII: Critères 1982 modifiés en 1997 pour la classification du L.E.S

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie $> 0,5 \text{ g j}^{-1}$ ou $> +++$ ou cylindres cellulaires)
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique :
 - a. anémie hémolytique ou
 - b. leucopénie ($< 4\,000 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
 - c. lymphopénie ($< 1\,500 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
 - d. thrombopénie ($< 100\,000 \text{ mm}^{-3}$) en l'absence de cause médicamenteuse
10. Anomalie immunologique :
 - a. anticorps anti-ADN natif ou
 - b. anticorps anti-Sm ou
 - c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

Quatre critères (sans limitation de temps) sont nécessaires et suffisants pour une classification en lupus érythémateux systémique.

b. Polyarthrite rhumatoïde :

La PR (aiguë ou chronique) représente une autre maladie auto-immune traitée avec des analogues de la chloroquine [105]. En ce qui concerne leurs actions pléiotropes sur l'inflammation et le métabolisme osseux, les dérivés de la chloroquine ont été identifiés comme médicaments potentiels dans la PR. La « trithérapie » comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine est considérée comme moins coûteuse que les nouvelles thérapies biologiques[185].

La majorité des cliniciens prescrivent initialement du méthotrexate aux patients atteints de PR. Malheureusement, le méthotrexate seul n'est efficace que chez environ un tiers des patients ; par conséquent, d'autres médicaments doivent être ajoutés afin d'obtenir un contrôle suffisant de l'activité de la maladie. Les inhibiteurs du TNF sont fréquemment associés au méthotrexate. Cependant, un essai multicentrique, en double aveugle, de non-infériorité chez des patients atteints de PR active [186] a montré que la « thérapie par trois médicaments » du méthotrexate, de la sulfasalazine et de l'hydroxychloroquine n'est pas inférieure à l'éta nercept plus le méthotrexate, sans différence significative également en termes d'événements indésirables majeurs. De plus, la combinaison d'hydroxychloroquine et de méthotrexate semble efficace pour réduire la survenue d'effets hépatiques aigus [187] et la nodulose [188] qui sont fréquemment associés à l'arrêt du méthotrexate chez les patients atteints de PR.

c. Syndrome de SJÖGREN :

Le syndrome de Sjögren représente une maladie auto-immune chronique caractérisée par une infiltration et une destruction des glandes exocrines entraînant une xérostomie et une xérophtalmie [189].

Le processus auto-immun peut également impliquer divers organes extraglandulaires, y compris les systèmes cutané, pulmonaire, urinaire, cardiovasculaire, gastro-intestinal et endocrinien, ainsi que les systèmes nerveux central et périphérique [189-191].

L'hydroxychloroquine est largement utilisée dans la pratique clinique pour traiter le syndrome Sjögren, mais son efficacité fait encore débat. L'hydroxychloroquine s'est avérée plus efficace dans le traitement de la douleur chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primaire. Même si son efficacité est mise en doute, les directives de pratique clinique de la Sjögren's Syndrome Foundation recommandent actuellement l'utilisation de l'hydroxychloroquine, et ce médicament reste donc un pilier du traitement de la maladie [192].

d. Syndrome des antiphospholipides :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association de thromboses vasculaires ou de complications obstétricales, à la présence persistante d'anticorps antiphospholipides (APL). Le SAPL a été individualisé au milieu des années 1980, et les critères clinico-biologiques de ce syndrome ont été mieux précisés en 1999 et révisés en 2006 [193].

Les anticorps antiphospholipides sont une famille hétérogène d'auto-anticorps. Leur mise en évidence est basée sur l'allongement de temps de coagulation phospholipide-dépendants détectant la présence d'un « lupus anticoagulant » ou anticoagulant circulant de type lupique, et sur des tests Elisa pour les anticorps anticardiolipine ou anti- β_2 -glycoprotéine 1 (anti- β_2 GP1) [193-195].

L'effet bénéfique suggéré de l'hydroxychloroquine sur la thrombose chez le patient lupique était jusqu'à présent mal compris. Des travaux anciens, parfois peu étayés, ont décrit un effet anti agrégant plaquettaire de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine [196, 197].

Cet effet a été retrouvé sur l'activation plaquettaire induite par des anticorps antiphospholipides humains purifiés [91]. L'étude chez la souris montre un effet bénéfique de l'hydroxychloroquine sur la taille ainsi que la persistance de la thrombose induite par les anticorps antiphospholipides [198]. Les travaux récents de l'équipe de Rand et al. ont mis en évidence, in vitro, en présence d'APL, l'effet de la molécule sur les propriétés anticoagulantes de l'annexine A5 [93] (voir figure 45).

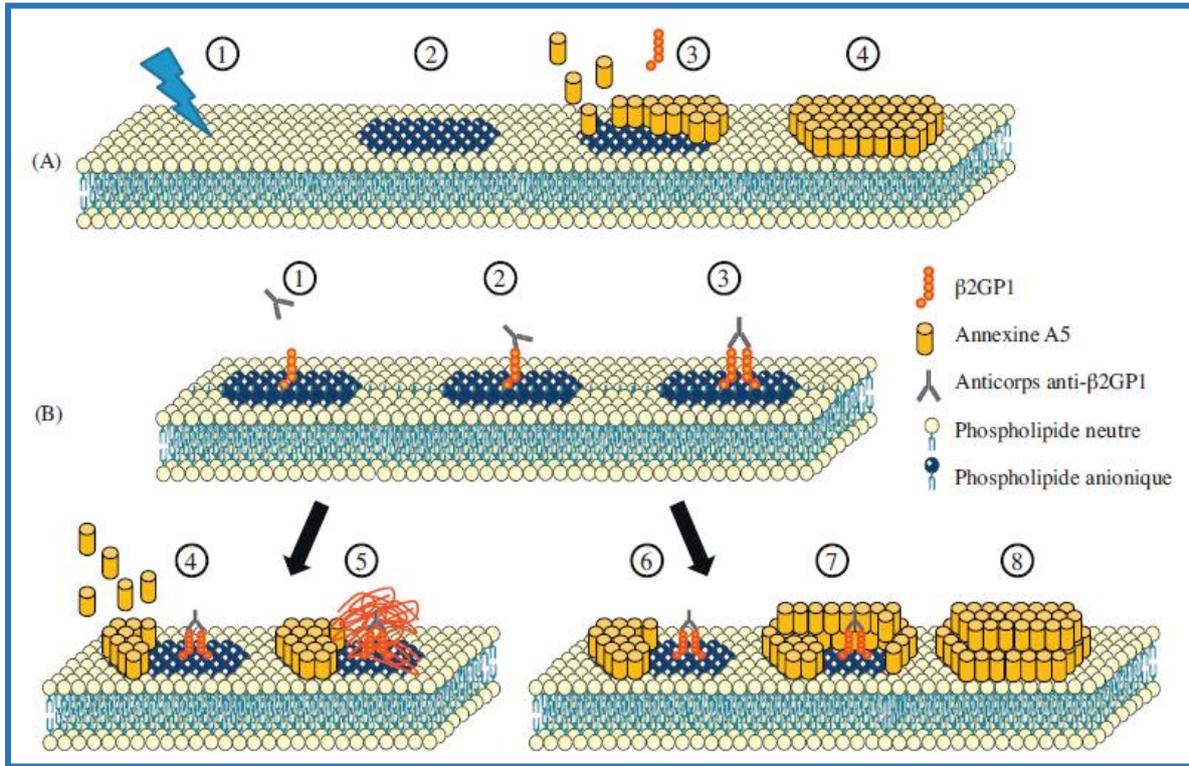


Figure 45: Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5 et de l'effet de l'HCQ

A. Chez un sujet sain, une lésion ou une activation cellulaire (1) entraîne l'exposition de phospholipides anioniques (2). Un bouclier d'annexine A5 se forme alors sur ces phospholipides (3,4) empêchant la β 2GP1 de se fixer (moindre affinité de la β 2GP1 pour les phospholipides anioniques par rapport à l'annexine A5).

B. Chez un patient porteur d'anticorps antiphospholipides et notamment anti- β 2GP1 (1), l'anticorps va induire une dimérisation de la β 2GP1 (2,3), augmentant l'affinité de ce complexe pour les phospholipides anioniques. Ce dernier va donc empêcher la mise en place du bouclier d'annexine A5 (4) et l'effet anticoagulant de l'annexine A5 ne sera pas suffisant pour empêcher l'initiation de la coagulation à la surface cellulaire (5). En revanche, en présence d'hydroxychloroquine (6–8), on observe une restauration d'un bouclier d'annexine A5, empêchant l'initiation de la coagulation et rétablissant l'effet anticoagulant de l'annexine A5.

2) Applications en oncologie :

L'observation des propriétés tumoricides in vitro de la chloroquine remonte aux années 1970 [199]. La recherche sur le traitement par la chloroquine et l'hydroxychloroquine dans le cancer s'est concentrée sur l'« approche combinée », qui implique l'administration de ces médicaments avant, pendant ou après la chimiothérapie [200, 201]. La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont des effets directs et indirects sur le cancer. Parmi les effets directs, il faut mentionner l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'autophagie, l'interaction avec les nucléotides et l'élimination des cellules souches cancéreuses. Les effets indirects incluent la normalisation du système vasculaire, l'augmentation de la pénétration et de la rétention des médicaments de chimiothérapie dans la tumeur et la modulation de la réponse immunitaire contre le cancer [19].

3) Maladies infectieuses :

a. Le VIH :

Les effets antiviraux de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine ont été largement étudiés. Étant des agents pathogènes intracellulaires, les virus nécessitent une acidification endosomique pour se répliquer. De plus, les processus de clivage et de glycosylation des protéines dépendent également du pH dans les organites intracellulaires tels que les endosomes, les lysosomes et l'appareil de Golgi[19].

Les propriétés antivirales supposées ont incité à tester l'efficacité des analogues de la chloroquine chez les patients infectés par le VIH. La principale propriété anti-VIH semble être liée à l'inhibition de la modification post-traductionnelle de la glycoprotéine 120(gp120) dans les cellules T et les monocytes, altérant ainsi les propriétés immunogènes de la gp120 [202].

L'apoptose sélective du compartiment mémoire T (CD45RA-CD45RO+) s'est révélée induite par l'hydroxychloroquine [203] et cela pourrait réduire considérablement le réservoir viral du VIH [204]. Les analogues de la chloroquine semblent avoir une activité synergique avec l'activité d'autres antirétroviraux médicaments [84, 205].

b. La fièvre Q :

Une combinaison de doxycycline et d'hydroxychloroquine représente le traitement de choix pour la fièvre Q, une zoonose bactérienne qui peut être transmise à l'homme par des animaux infectés, causée par *Coxiella burnetii* [80, 206].

La fièvre Q aiguë se caractérise par de la fièvre, de la fatigue, des maux de tête et des myalgies [207], et, rarement, peut être très grave avec une pneumonie et une hépatite [208].

La doxycycline, seule ou en combinaison avec d'autres antibiotiques, est le médicament le plus utilisé pour traiter les phases aiguës et chroniques de la fièvre Q ; cependant, des rechutes, même après un traitement prolongé, ont été documentées [209]. La pathogenèse des rechutes de fièvre Q a été liée à la réplication de *C. burnetii* dans les phagolysosomes à pH bas qui peut réduire l'efficacité des antibiotiques [210]. Compte tenu des effets des dérivés de la chloroquine sur le pH lysosomal, la combinaison d'hydroxychloroquine et de doxycycline a été proposée et constitue actuellement le principal traitement de la fièvre Q chronique [211].

La doxycycline 100 mg deux fois par jour associée à l'hydroxychloroquine 200 mg trois fois par jour pendant au moins 18 mois est le schéma thérapeutique actuellement utilisé pour les patients atteints de fièvre Q chronique [208, 211].

c. Maladie de WHIPPLE :

Encore une fois, la combinaison de doxycycline et d'hydroxychloroquine est le traitement recommandé pour la maladie de Whipple [212], une infection bactérienne chronique de la muqueuse intestinale causée par *Tropheryma whipplei* [213]. La maladie de Whipple est cliniquement caractérisée par une arthralgie et une diarrhée, mais plusieurs organes peuvent être impliqués, dont le système nerveux central [214]. Dans le passé, les tétracyclines représentaient le principal traitement de la maladie de Whipple ; cependant, les rechutes, en particulier avec des manifestations neurologiques, n'étaient pas rares chez les patients prenant ces antibiotiques [215].

Des expériences *in vitro*, confirmées par des études cliniques, ont démontré que l'association de la doxycycline et de l'hydroxychloroquine était efficace face aux infections dues à *T. whipplei*, et cela à cause de l'alcalinisation des vacuoles induite par l'hydroxychloroquine qui a permis l'activité antibactérienne de la doxycycline [212].

Les recommandations actuelles du traitement de la maladie de Whipple suggèrent de commencer par un traitement antibiotique initial de 2 semaines suivi d'un traitement d'entretien à long terme [216]. La thérapie d'entretien est cruciale pour prévenir les rechutes, et les recommandations actuelles suggèrent un traitement antibiotique avec une combinaison de doxycycline et d'hydroxychloroquine [216, 217].

d. Malaria :

Selon les directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2015, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont indiquées pour le traitement du paludisme non compliqué dû à *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, et *P. knowlesi* [218]. Le traitement prophylactique à la chloroquine n'est plus recommandé contre *P. falciparum*, sauf dans certaines parties d'Amérique du centre [219].

e. Infections fongiques :

L'activité antifongique des aminoquinoléines a également été mise en évidence, bien qu'elles ne représentent pas un traitement de première intention pour les maladies fongiques. Il a été émis l'hypothèse que la suppression de la croissance fongique par les dérivés de la chloroquine peut être due à la carence en fer pH-dépendante [220] ou l'alcalinisation des vacuoles intracellulaires. Il a été démontré que l'hydroxychloroquine a une activité antifongique *in vitro*, principalement contre les champignons intracellulaires tels que *Histoplasma capsulatum* et *Cryptococcus neoformans* [80].

f. Autres maladies infectieuses :

L'hydroxychloroquine peut également avoir des intérêts thérapeutiques contre d'autres virus, parmi lesquels le Virus Zika et le Virus Chikungunya

4) Application dans les maladies neurologiques :

L'hydroxychloroquine possède un intérêt certain dans les maladies neurologiques.

Ce médicament a déjà une indication pour quelques maladies neurologiques, mais les essais en cours et futurs pourraient étendre le nombre de maladies traitées avec de la chloroquine et hydroxychloroquine.

L'hydroxychloroquine s'est révélée efficace pour contrôler la neurosarcoïdose [221, 222] et peut représenter une option raisonnable chez les patients atteints d'une maladie évolutive ne répondant pas aux corticostéroïdes ou présentant des contre-indications et une intolérance à ceux-ci, ou peut être utilisée comme agent d'épargne des corticostéroïdes. De ce point de vue, ses propriétés hypoglycémiantes sont d'un grand intérêt.

L'inflammation lymphocytaire chronique avec rehaussement périvasculaire pontique sensible aux stéroïdes (CLIPPERS) est une autre maladie traitée empiriquement avec l'hydroxychloroquine mais avec des résultats équivoques [223].

5) Application dans divers autres troubles :

a. La sarcoïdose

Les APS ont été utilisés dans la prise en charge thérapeutique des sarcoïdoses cutanées n'ayant pas régressé spontanément ou sous l'action des dermocorticoïdes. Dans la littérature médicale, les études confirmant cette pratique sont peu nombreuses, non randomisées et de petites tailles [224, 225] et les données disponibles le sont le plus souvent sous forme de cas rapportés.

b. Porphyrie cutanée tardive :

La porphyrie cutanée tardive (PCT) représente une maladie causée par un trouble lié au fer en raison de l'activité réduite de l'enzyme hépatique uroporphyrinogène décarboxylase, la cinquième enzyme de la voie de biosynthèse de l'hème qui conduit à l'accumulation de porphyrinogènes hautement carboxylés et des porphyrines oxydées correspondantes. La PCT est la forme de porphyrie la plus fréquente et se caractérise cliniquement par des lésions cutanées avec une friabilité et des cloques accrues, et une sidérose hépatique dans 90% des cas. Les traitements actuellement disponibles pour le PCT sont la phlébotomie répétée ou un régime à faible dose d'hydroxychloroquine ou de chloroquine [226].

La chloroquine 125–250 mg ou hydroxychloroquine 100–200 mg deux fois par semaine, sont considérés comme efficaces et peu coûteux. Leur utilisation pour le PCT est toujours hors AMM et il n'y a pas de consensus sur la durée de ce traitement [19].

c. Stomatite ulcéreuse chronique :

La stomatite ulcéreuse chronique représente une maladie rare d'étiologie inconnue et est plus fréquente chez les femmes blanches à un âge avancé [158].

Cette maladie est probablement sous-diagnostiquée en raison du manque de sensibilisation de la maladie chez les cliniciens [227]. Les patients se plaignent d'érosions et d'ulcérations buccales douloureuses. Histologiquement, la stomatite ulcéreuse chronique est associée à un infiltrat inflammatoire chronique qui ressemble au lichen plan. Une biopsie avec examen microscopique par immunofluorescence est nécessaire pour le diagnostic et la maladie ne répond pas aux corticostéroïdes, mais il répond souvent à la pharmacothérapie à l'hydroxychloroquine[227, 228].

d. Éruption de lumière polymorphe :

L'éruption de lumière polymorphe est une éruption cutanée non cicatricielle due à l'exposition au soleil chez les patients qui ont développé une sensibilité au soleil ; elle représente la photodermatose la plus courante. Une éruption de lumière polymorphe se développe généralement de 30 minutes à plusieurs heures après l'exposition au soleil [229]. Les patients présentent des papules et des plaques érythémateuses et des démangeaisons [230]. Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle [230] a montré que l'hydroxychloroquine était efficace et sûre dans le traitement de l'éruption de lumière polymorphe. Cependant, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont considérées comme une approche thérapeutique de deuxième intention pour cette condition et ne sont recommandées que chez les patients atteints d'une maladie grave, après échec des corticostéroïdes topiques, et nécessitent l'utilisation de mesures de protection contre la lumière solaire [228].

TABLEAU IX: Indications et doses traditionnelles pour l'usage HCQ

Indication	Dose
Paludisme	800 mg suivi de 400 mg à 6 ; 24h et 48h
Polyarthrite rhumatoïde	400 -600 mg /jour
SLE	200 -400 mg /jour
Rhumatisme palindromique	200-400 mg/jour
Fasciite éosinophile	400 mg /jour
Dermatomyosite	400mg/ jour
Syndrome de SJORGEN	6 -7 mg/kg/jour
Porphyrie cutanée tardive	250- 500 mg /semaine
Eruption de lumière polymorphe	200-400 mg/jour
Granulome annulaire	2-9 mg/kg/jour
Lichen plan	200-400 mg/jour
Panniculite lupique	200-400 mg/jour
Lupus discoïde	400 mg /jour

II. Contre-indications :

Il y a relativement peu de contre-indications au HCQ. Ils sont énumérés comme suit : hypersensibilité connue aux composés de 4-aminoquinolone, maculopathie préexistante. On peut ainsi ajouter à ceux-ci les enfants de moins de 6 ans (poids corporel faible)

III. Interactions médicamenteuses :

L'effet des antipaludiques sur d'autres médicaments (et vice versa) est une considération clinique importante. L'hydroxychloroquine est un substrat pour les enzymes du cytochrome P450 (CYP) (enzymes responsables du métabolisme de plusieurs médicaments) et peuvent donc interférer avec d'autres médicaments [112, 116, 231]

- ❖ **Digoxine** : l'utilisation concomitante d'hydroxychloroquine augmente de quatre fois la concentration plasmatique de la digitoxine (un glycoside cardiaque)[232]. Par conséquent, les niveaux de digitoxine nécessitent une surveillance étroite pendant le traitement antipaludéen.
- ❖ **Métoprolol** ; L'hydroxychloroquine influence les niveaux de métoprolol par la prévention de son métabolisme en rivalisant pour la même enzyme CYP, CYP2D6 56. En conséquence, les concentrations plasmatiques et la biodisponibilité du métoprolol augmentent avec le traitement par l'hydroxychloroquine. Fait intéressant, les niveaux d'autres médicaments qui sont également métabolisés par le CYP2D6, tels que le dextrométhorphan[233], ne sont pas augmentés pendant le traitement par l'hydroxychloroquine.
- ❖ **Médicaments qui influencent l'intervalle QT** : les médicaments antipaludiques interféreraient avec les médicaments qui influencent l'intervalle QT, les patients sous hydroxychloroquine et ces médicaments doivent être surveillés pour le risque potentiel d'arythmie cardiaque [234].
- ❖ **Tamoxifène** : Selon les recommandations ophtalmologiques, la co-médication du tamoxifène (un récepteur modulateur sélectif des œstrogènes utilisé pour traiter le cancer du sein) avec l'hydroxychloroquine est associée à un risque accru de toxicité oculaire en raison de l'inhibition synergique des enzymes lysosomales dans les cellules épithéliales rétiniennes [235]. Ainsi, l'utilisation combinée du tamoxifène avec l'hydroxychloroquine ou la chloroquine doit être limitée à 6 mois.

- ❖ **ARMM** : Une autre interaction médicamenteuse pertinente à considérer est l'interaction entre les antipaludéens et les autres ARMM.
- ❖ **Méthotrexate** : l'hydroxychloroquine peut réduire l'absorption gastro-intestinale du méthotrexate par des changements locaux de pH et, par conséquent, réduit la biodisponibilité du méthotrexate[116, 236]. Cet effet pourrait expliquer la diminution du risque d'effets indésirables hépatiques aigus associés au méthotrexate lors de la co-administration avec l'hydroxychloroquine [237].
- ❖ **Ciclosporine** : l'hydroxychloroquine peut également augmenter les niveaux de ciclosporine ; par conséquent, les niveaux de ciclosporine doivent également être étroitement surveillés pendant le traitement combiné [238] .
- ❖ **IPP, Topiques gastro-intestinaux** : les agents qui augmentent le pH de l'acide gastrique (par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons) [239] peuvent interférer avec l'absorption orale et la biodisponibilité orale des antipaludiques. Pour ne pas diminuer leur absorption, les APS doivent être pris à distance de topiques gastro-intestinaux.
- ❖ **Tabagisme** : Enfin, le tabagisme était auparavant soupçonné d'interférer avec la biodisponibilité de l'hydroxychloroquine [240] ; cependant, une étude en 2017 n'a trouvé aucune corrélation entre la concentration plasmatique d'hydroxychloroquine et le statut tabagique [241].

IV. Grossesse et allaitement

Bien que la chloroquine et l'hydroxychloroquine traversent le placenta, et malgré les préoccupations initiales liées à la présence de pigmentations liées au médicament dans le tissu fœtal[242], ces médicaments ne sont pas considérés comme ayant des effets toxiques notables sur le fœtus [183]. Les directives actuelles recommandent fortement de maintenir le traitement par l'hydroxychloroquine pendant la grossesse chez les patientes atteintes d'une maladie auto-immune [243-245]. La poursuite de la thérapie après l'accouchement même l'avantage de prévenir les poussées chez les mères [243].

Certaines données suggèrent que l'hydroxychloroquine pendant la grossesse protège contre l'induction d'un bloc cardiaque congénital [246], peut-être en raison d'une diminution de l'expression d'une signature d'interféron de type I (IFN).

Dans l'ensemble, l'hydroxychloroquine est considérée comme sûre à utiliser pendant la grossesse et l'allaitement.

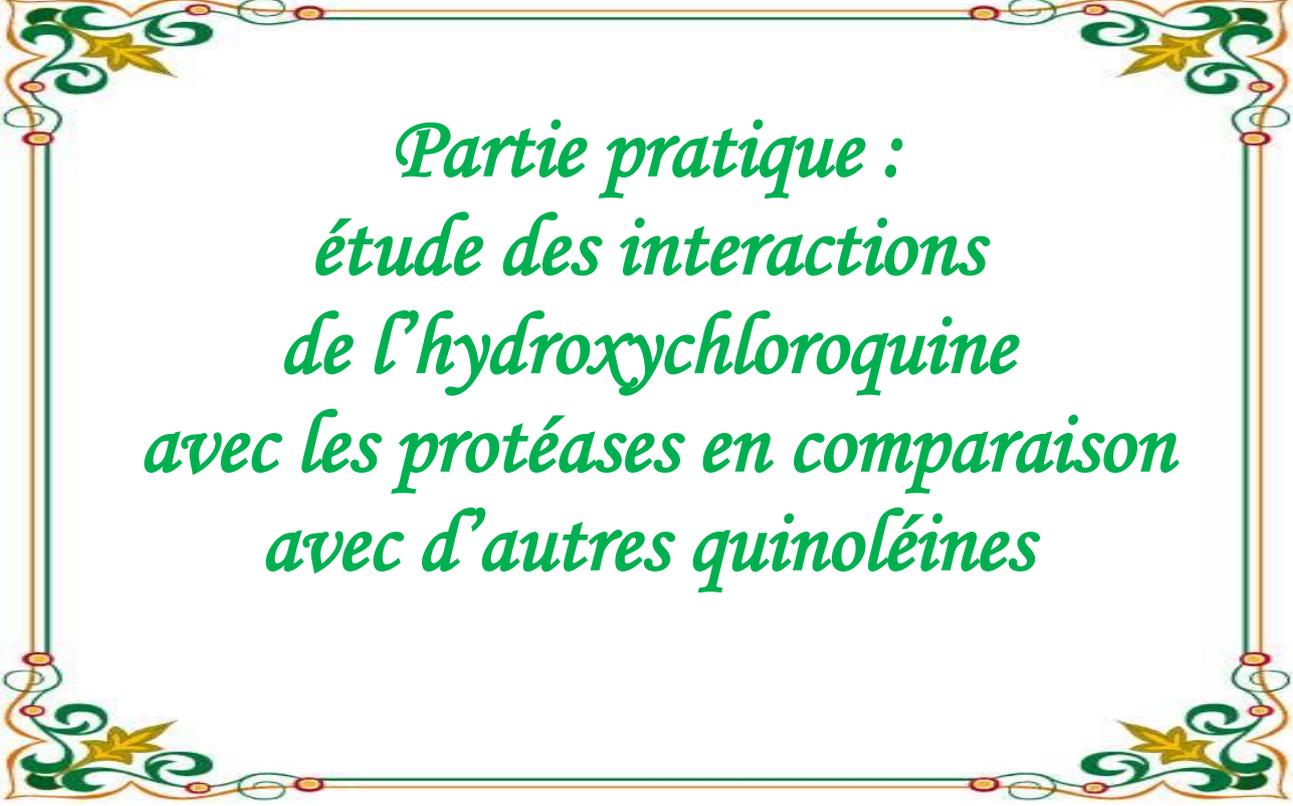
D. PERSPECTIVES :

Il est de la plus haute importance de [63]:

- délimiter davantage le mode d'action de l'hydroxychloroquine, ainsi que la sécurité et l'efficacité de ce médicament aux doses recommandées actuelles.
- L'identification de cibles moléculaires de ces médicaments, par exemple PPT1, devrait permettre le développement de nouvelles modalités de traitement.
- L'une des pistes de recherche actuelles consiste à déterminer si ces médicaments peuvent suffisamment empêcher la production d'IFN α en bloquant l'engagement de TLR7 et TLR9, car ce sont des voies importantes dans les maladies du tissu conjonctif. La façon dont ces médicaments interfèrent avec la signalisation en aval des capteurs d'acide nucléique, y compris les capteurs d'ADN et d'ARN double brin (tels que TLR9 et TLR7), et la sélectivité et la taille de ces effets, nécessitent également une étude plus approfondie.
- Une autre caractéristique unique de ces médicaments est leur capacité à inhiber l'activité lysosomale et à bloquer la présentation du CMH de classe II. Ce processus peut se produire, au moins en partie, par des changements médiés par le médicament du pH des autophagosomes et /ou des lysosomes, qui influencent indirectement l'activation immunitaire ; cependant, un tel mode d'action nécessite une validation supplémentaire pour faciliter le développement futur de médicaments.
- Développer une forme polymérique orale non dégradable de HCQ est à l'étude pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.
- Remédier aux lacunes dans les connaissances et programme de recherche (figure 42)

- l'évaluation dose-réponse du profil d'efficacité et d'innocuité (tels que les effets d'une exposition à long terme) de l'hydroxychloroquine, y compris l'effet sur l'accumulation de dommages et la mortalité de la posologie recommandée allant jusqu'à 5 mg / kg
- Dose la plus faible requise pour le traitement de diverses affections inflammatoires et l'impact des concentrations de médicaments dans le sang sur la maladie (c'est-à-dire si la dose nécessite des ajustements pendant les poussées par rapport à une maladie stable)
- Déterminer si des ajustements de dose sont nécessaires pour les patients atteints d'insuffisance rénale
- la quantification des effets de l'hydroxychloroquine sur les événements cardiovasculaires, les événements thromboemboliques et la mortalité
- la détermination du profil bénéfique / risque des énantiomères R et S de l'hydroxychloroquine
- Évaluation et quantification prospectives de l'effet et du profil de risque de l'hydroxychloroquine dans le traitement de diverses manifestations d'organes
- Validation des facteurs de risque associés à la survenue et à la progression de la rétinopathie à l'hydroxychloroquine

Figure 46 : lacunes dans les connaissances et programme de recherche



*Partie pratique :
étude des interactions
de l'hydroxychloroquine
avec les protéases en comparaison
avec d'autres quinoléines*

INTRODUCTION :

Les protéases sont des enzymes qui cassent les liaisons peptidiques des protéines.

La vision des protéases a parcouru un long chemin depuis que P. A. Levene a rapporté ses études sur « Les produits de clivage des protéines » dans le premier numéro du Journal of Biological Chemistry publié Le 1 octobre 1905 [247].

Aujourd'hui, après plus de 100 ans et 350000 articles sur ces enzymes dans la littérature scientifique, les protéases restent à la pointe de la recherche biologique. Les protéases agissent comme des ciseaux tranchants et catalysent des réactions hautement spécifiques du traitement protéolytique, produisant de nouveaux produits protéiques [248].

Les protéases régulent le sort, la localisation et l'activité de nombreuses protéines, modulent les interactions protéine-protéine, créent de nouvelles molécules bioactives, contribuent au traitement des informations cellulaires, et génèrent, transduisent et amplifient des signaux moléculaires. [249]

Dans la COVID-19, la réplication virale et la maturation à l'intérieur des cellules hôtes dépendent de manière significative des protéases virales, telles que la protéase principale (Mpro) et la protéase de type Papain-Like (PLpro) [250, 251] .Par conséquent, les protéases sont des cibles pertinentes pour prévenir ou traiter efficacement les maladies virales et notamment la COVID-19.

L'étude des interactions entre l'hydroxychloroquine et les protéases en comparaison avec d'autres quinoléines permet ainsi de comprendre le choix préférentiel de cette molécule par rapport à d'autres comme potentiel traitement antiviral.

A.ACTUALITÉ (PLACE DE L'HCQ DANS LA LUTTE CONTRE LA COVID-19)

I. Presentation de la maladie :

Depuis décembre 2019, une série de cas de pneumonie de cause inconnue est apparue à Wuhan, Hubei, Chine, avec des présentations cliniques ressemblant beaucoup à une pneumonie virale [252]. Par la suite, le séquençage des gènes pathogènes a confirmé que l'agent infectant était un nouveau coronavirus , nommé d'abord 2019-nCoV, puis renommé SARS-CoV-2, jamais observé avant son apparition dans cette métropole de 11 millions d'habitants[253].

Pour les cas confirmés de COVID-19, les symptômes cliniques incluant fièvre, toux, myalgie ou fatigue ont été rapportés, pourtant, ces symptômes ne sont pas caractéristiques de la COVID-19 car ces symptômes sont similaires à ceux d'autres maladies infectieuses virales telle que la grippe [254].

Les autorités sanitaires chinoises ont officiellement annoncé sa découverte le 7 janvier 2020. Le 30 janvier, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré une urgence de santé publique de portée internationale. Le 11 février, l'OMS a donné un nom à la maladie causée par ce nouveau coronavirus : Covid-19. Le 11 mars, l'OMS a transformé l'épidémie en pandémie, la première déclenchée par un coronavirus [255, 256].

À l'échelle mondiale, à la date du 11 Février 2021, l'OMS dénombre 107.166.785 cas confirmés de COVID-19, dont 2.348.421 décès [257]. Au Maroc à la même date ; on dénombre 476.125 cas dont 8.424 décès [258].

II. Traitement « supposé » de la COVID-19 par l'Hydroxychloroquine :

La COVID-19 est une pandémie, avec une propagation mondiale rapide de l'infection depuis janvier 2020[259]. Ainsi, il existe un besoin urgent d'un traitement efficace pour traiter les patients symptomatiques mais aussi pour diminuer la durée de portage du virus afin de limiter la transmission dans la communauté.

❖ Pourquoi l'Hydroxychloroquine ? :

Le repositionnement des vieux médicaments utilisés comme traitement antiviral est une stratégie intéressante car les données sur la sécurité le profil, les effets secondaires, la posologie et les interactions médicamenteuses sont bien connues[260, 261].

La chloroquine est un antipaludéen et un médicament contre les maladies auto-immunes largement utilisée qui a été signalée comme un antiviral potentiel à large spectre [262, 263]. L'hydroxychloroquine est un analogue de la chloroquine pour lequel les interactions médicamenteuses suscitent moins de préoccupations [264]. Au cours de la précédente épidémie de SRAS, l'hydroxychloroquine a été signalée comme ayant une activité contre le SARS-CoV in vitro [265]. En utilisant des modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PBPK), l'hydroxychloroquine s'est révélée plus puissante que la chloroquine dans les cellules infectées par le SRAS-CoV-2 [266].

❖ Etude positive :

Didier Raoult et al. [267] ont rapporté rétrospectivement sur 1061 patients testés positifs pour le SRAS-CoV-2 traités avec HCQ (200 mg trois fois par jour pendant dix jours) + AZ (500 mg le jour 1 suivi de 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants) pendant au moins trois jours.

Au total, 1061 patients ont été inclus dans cette analyse (46,4% d'hommes, âge moyen 43,6 ans - de 14 à 95 ans). De bons résultats cliniques et une guérison virologique ont été obtenus chez 973 patients dans les 10 jours (91,7%). Un portage viral prolongé a été observé chez 47 patients (4,4%) et était associée à une charge virale plus élevée au moment du diagnostic ($p < 0,001$) mais la culture virale était négative au jour 10. Tous sauf un, ont été éliminés par PCR (Polymerase Chain Reaction) au jour 15. Un mauvais résultat clinique

(MRClin) a été observée chez 46 patients (4,3%) et 8 sont décédés (0,75%) (74-95 ans). Tous les décès résultaient d'une insuffisance respiratoire et non d'une toxicité cardiaque. Cinq patients étaient toujours encore hospitalisés (98,7% des patients guéris jusqu'à présent). MRClin a été associé à un âge avancé (OR 1.11), gravité à l'admission (OR 10.05) et faible concentration sérique de HCQ. MRClin était indépendamment associé à l'utilisation d'agents bêtabloquants sélectifs et de l'angiotensine II bloqueurs des récepteurs ($p < 0,05$). Un total de 2,3% des patients ont signalé des événements indésirables bénins (symptômes gastro-intestinaux ou cutanés, maux de tête, insomnie et vision trouble transitoire).

Un essai clinique précoce mené auprès de patients chinois COVID-19 a montré que la chloroquine a un effet significatif, à la fois en termes de résultats cliniques et de clairance virale, par rapport au groupe témoin [268]. Les experts chinois recommandent que les patients diagnostiqués comme ayant des cas légers, modérés et les cas graves de pneumonie au COVID-19 et sans contre-indication à la chloroquine, soient traités avec 500 mg de chloroquine deux fois par jour pendant dix jours [269]. Il a été démontré que l'hydroxychloroquine a une Activité anti SARS-CoV in vitro [265]. Le profil de tolérance clinique de l'hydroxychloroquine est meilleur que celui de la chloroquine (pendant une utilisation à long terme) et permet une dose quotidienne plus élevée et moins préoccupations concernant les interactions médicamenteuses[130] .

Une étude a démontré que la combinaison de HCQ et de l'azithromycine (AZ) inhibe le SRAS-CoV-2 in vitro [270].

Plusieurs études cliniques portant sur l'efficacité du HCQ ont été menées chez des patients atteints de COVID-19, conduisant à des résultats contradictoires. Trois études ont montré un effet favorable [271-273]. L'essai de contrôle randomisé (ECR) chinois mené sur 62 patients COVID-19 a montré un temps de récupération de la température corporelle considérablement réduit, un temps de rémission de la toux et une proportion de pneumonie améliorée évaluée par tomodensitométrie chez les patients traités par 400 mg HCQ par jour pendant cinq jours (N = 31) que chez les témoins (N = 31) [271].

Un autre ECR chinois menée chez 150 patients COVID-19 a montré des différences favorables significatives entre les patients traités par 1200 mg HCQ / jour pendant trois jours, puis 800 mg / jour pendant deux à trois semaines (N = 75) et les témoins (N = 75) concernant le soulagement des symptômes et la diminution de la concentration en CRP [272].

Une étude iranienne menée dans une cohorte de 100 patients COVID-19 traités par 200 mg d'HCQ deux fois par jour (400 mg en dose unique lorsqu'ils sont associés à l'administration de lopinavir / ritonavir) a conclu que le HCQ améliorait les résultats cliniques des patients [273].

❖ Etude négative :

Un ECR chinois mené chez 30 patients COVID-19 n'a montré aucune différence entre les patients traités par 400 mg de HCQ par jour pendant cinq jours (N = 15) et contrôles (N = 15) concernant le portage pharyngé de l'ARN viral au jour 7 [274].

Une étude française menée chez 181 patients COVID-19 atteints d'une maladie relativement grave n'a montré aucune différence entre 84 patients traités avec 600 mg de HCQ / jour et 97 témoins en ce qui concerne les transferts en soins intensifs et les décès [275].

Une analyse rétrospective des données des patients hospitalisés pour une infection confirmée par le SRAS-CoV2 dans des centres médicaux pour vétérans aux États-Unis n'a trouvé aucune preuve qu'avant la ventilation, l'utilisation de HCQ avec ou sans AZ, réduit la nécessité d'une ventilation mécanique ultérieure [276].

Enfin, The LANCET avait publié une étude le 22 Mai 2020[277]; dans laquelle ils ont stipulé qu'il n'y avait aucune preuve concluante de l'utilisation d'HCQ dans la COVID19 avant de se rétracter le 04 juin 2020.

❖ Conclusion :

De nombreux scientifiques, avec D.Raoult en tête préconise l'emploi de l'hydroxychloroquine seule ou en association contre la COVID 19. Cependant l'arbre ne doit pas cacher la forêt, l'usage de hydroxychloroquine comme traitement de la COVID 19 ne fait guère l'unanimité, et la question de son utilisation dans cette optique est encore matière à débat dans les hautes instances scientifiques.

Au Maroc dans la circulaire N O22 datée du 23 Mars 2020, le ministère de la santé en concertation avec le comité technique et scientifique du programme national de prévention et du contrôle de la grippe et des infections respiratoires aiguës sévères avait décidé de l'introduction de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge thérapeutique des cas confirmés Covid-19[278] .

Depuis fin 2020, la lutte contre la COVID-19 s est plus orientée vers le volet prévention, avec l'introduction de différents vaccins. Au Maroc, la vaccination a débuté fin janvier 2021.

B. MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Dans ce travail, l'étude des interactions de l'hydroxychloroquine et d'autres quinoléines avec les protéases a été obtenue via l'utilisation du logiciel ArgusLab.

ArgusLab est un logiciel de modélisation moléculaire et la version 4.0.1 est capable d'exécuter divers calculs tels que l'optimisation de la géométrie moléculaire, visualisation de la structure, etc. pour fournir aux utilisateurs des analyses de construction moléculaire [279].

La structure de la protéase (voir figure 47) a été téléchargée à partir du site RCSB Protein Data Bank (PDB ID : 4Y0I) et enregistrée en format pdb.

Les structures de l'hydroxychloroquine, de la Chloroquine de l'Amodiaquine de la Primaquine, de la Nitroxoline et de la Dictamnine (figure 48, 49, 50, 51, 52,53) ont été dessinées et construites à l'aide des logiciels ArgusLab et ACD Lab. Chem Sketch, elles sont aussi téléchargeables à partir de Chemspider.

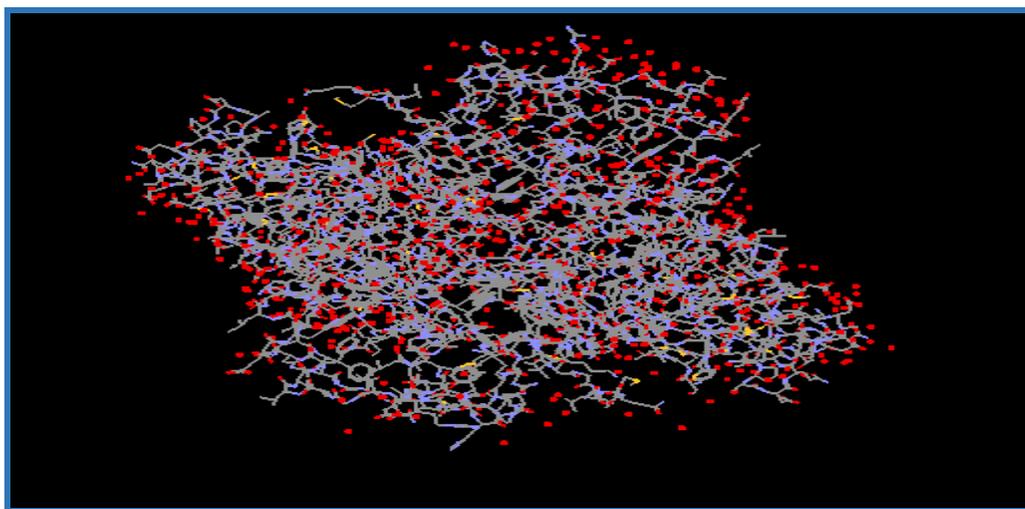


Figure 47: Structure de la protéase

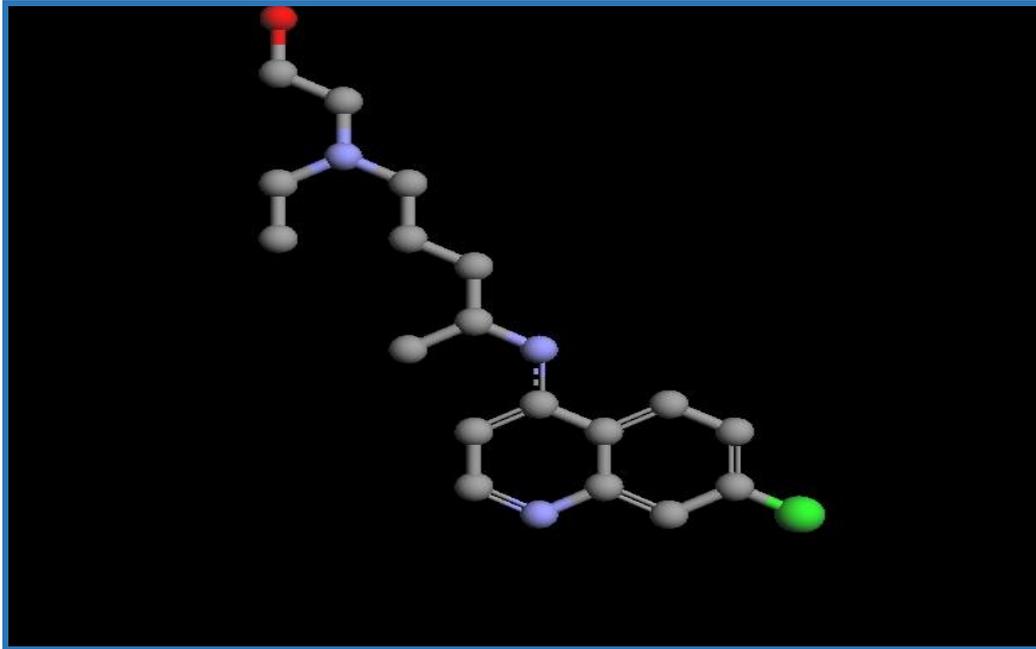


Figure 48: Vue prospective de la conformation active d'HCQ

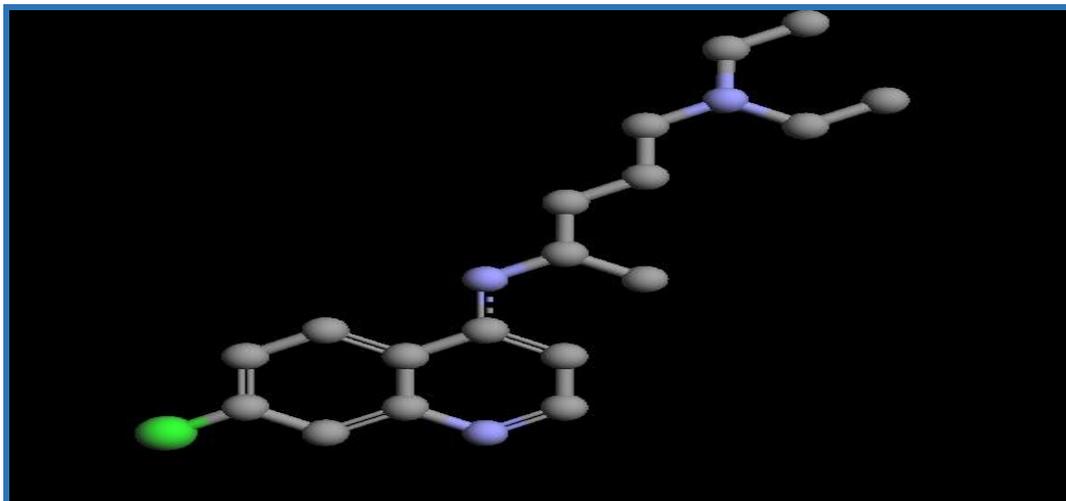


Figure 49: Vue prospective de la conformation active de la Chloroquine

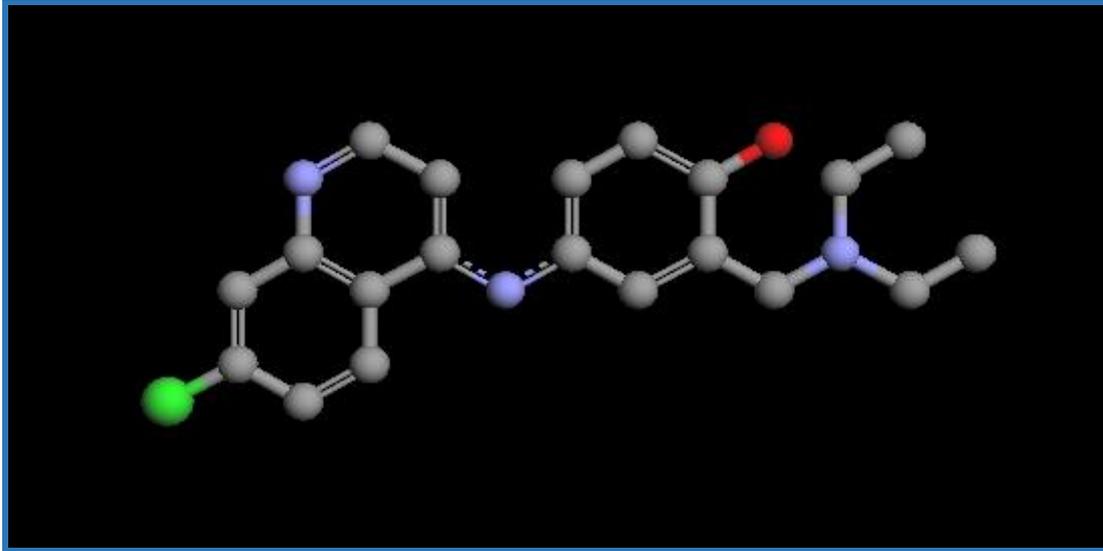


Figure 50:Vue prospective de la conformation active d'Amodiaquine

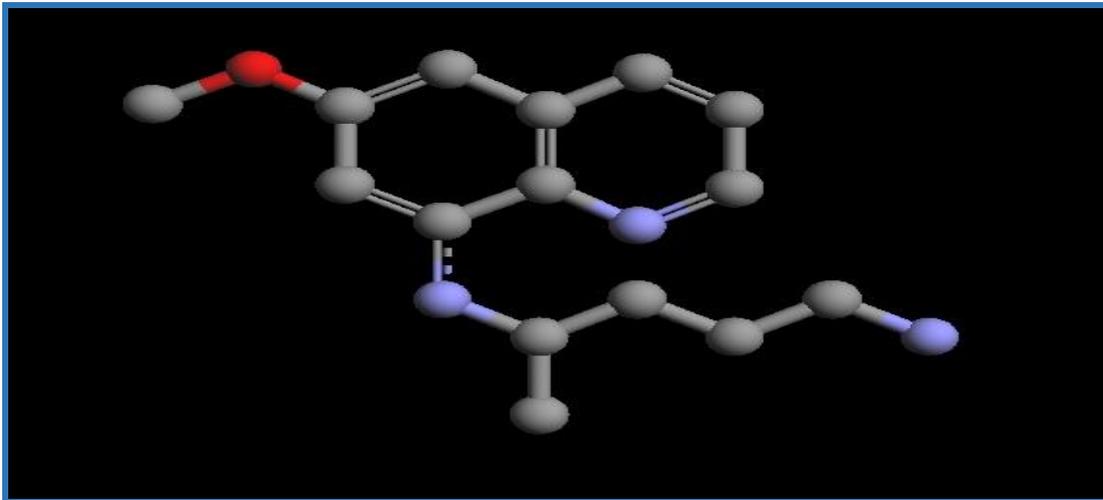


Figure 51:Vue prospective de la conformation active de Primaquine

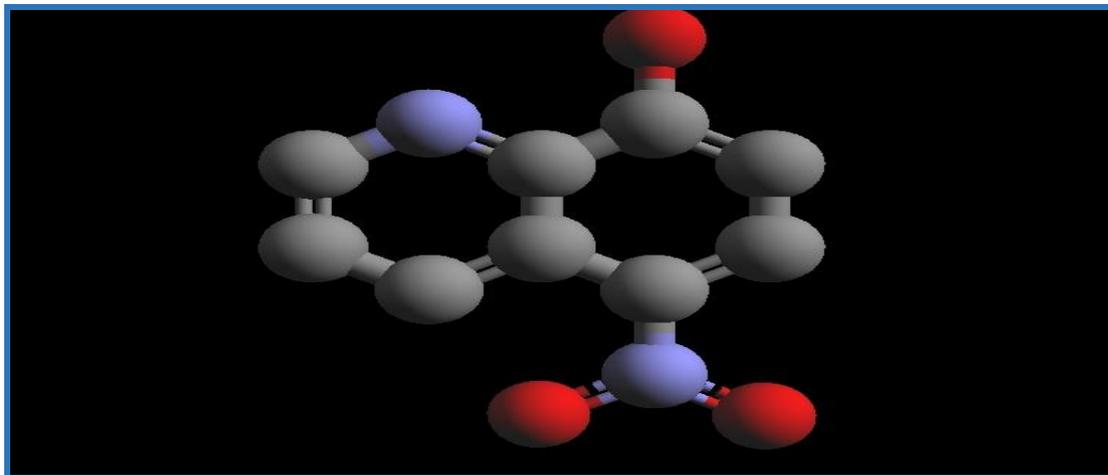


Figure 52 : Vue prospective de la conformation active de la Nitroxoline

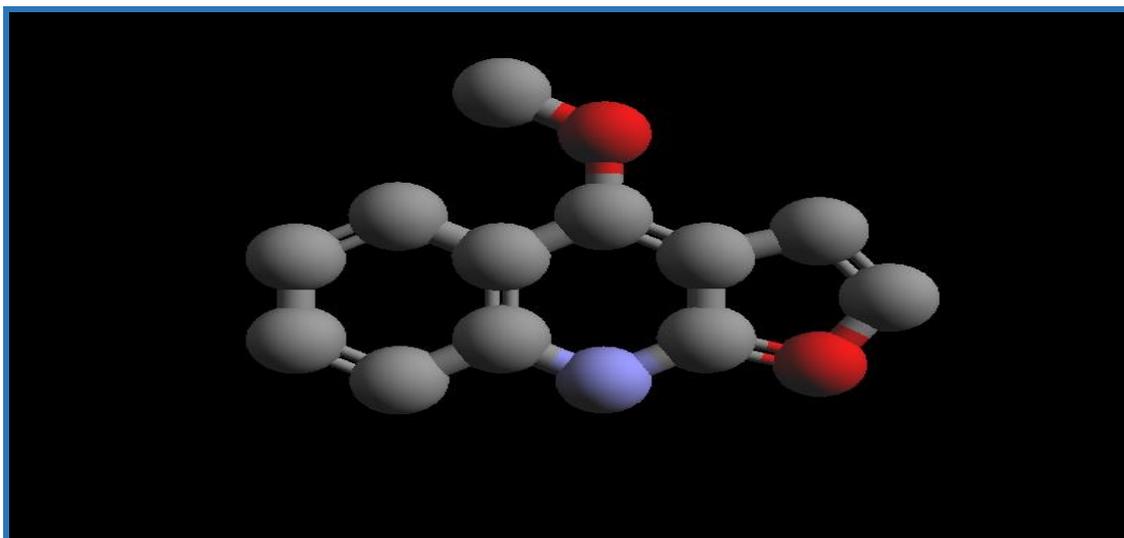


Figure 53 : Vue prospective de la conformation active de Dictamine

C. RÉSULTATS ET DISCUSSION :

La présente étude de « Docking moléculaire » montre à suffisance que les aminoquinoléines en général et l'hydroxychloroquine en particulier ont une bonne affinité pour les protéases par rapport aux autres quinoléines. (Voir figure 54, 55, 56, 57, 58,59)

Les résultats obtenus suite au docking (voir tableau X) nous donnent des renseignements importants notamment sur le « best ligand pose » qui est un paramètre permettant d'évaluer le minimum d'énergie du complexe cible-ligand avec le maximum d'affinité. L'hydroxychloroquine et l'amodiaquine avec des valeurs respectivement de -7,83 et -8,25 kcal/mol sont les molécules ayant les plus faibles valeurs et donc le plus d'affinité pour les protéases contrairement à la Dictamnine qui a la valeur la plus élevée (-4,55kcal/mol).

Comme mentionné dans le tableau l'affinité entre l'hydroxychloroquine et les autres aminoquinoléines pour les protéases s'explique par les nombreuses interactions existantes entre la cible et le ligand ; en plus des interactions de van der Waals on peut constater des interactions hydrophobiques, des liaisons hydrogènes, des interactions de charge (voir tableau XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI).

L'hydroxychloroquine par la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire dans la structure peut établir plus d'interactions avec les protéases que la chloroquine.

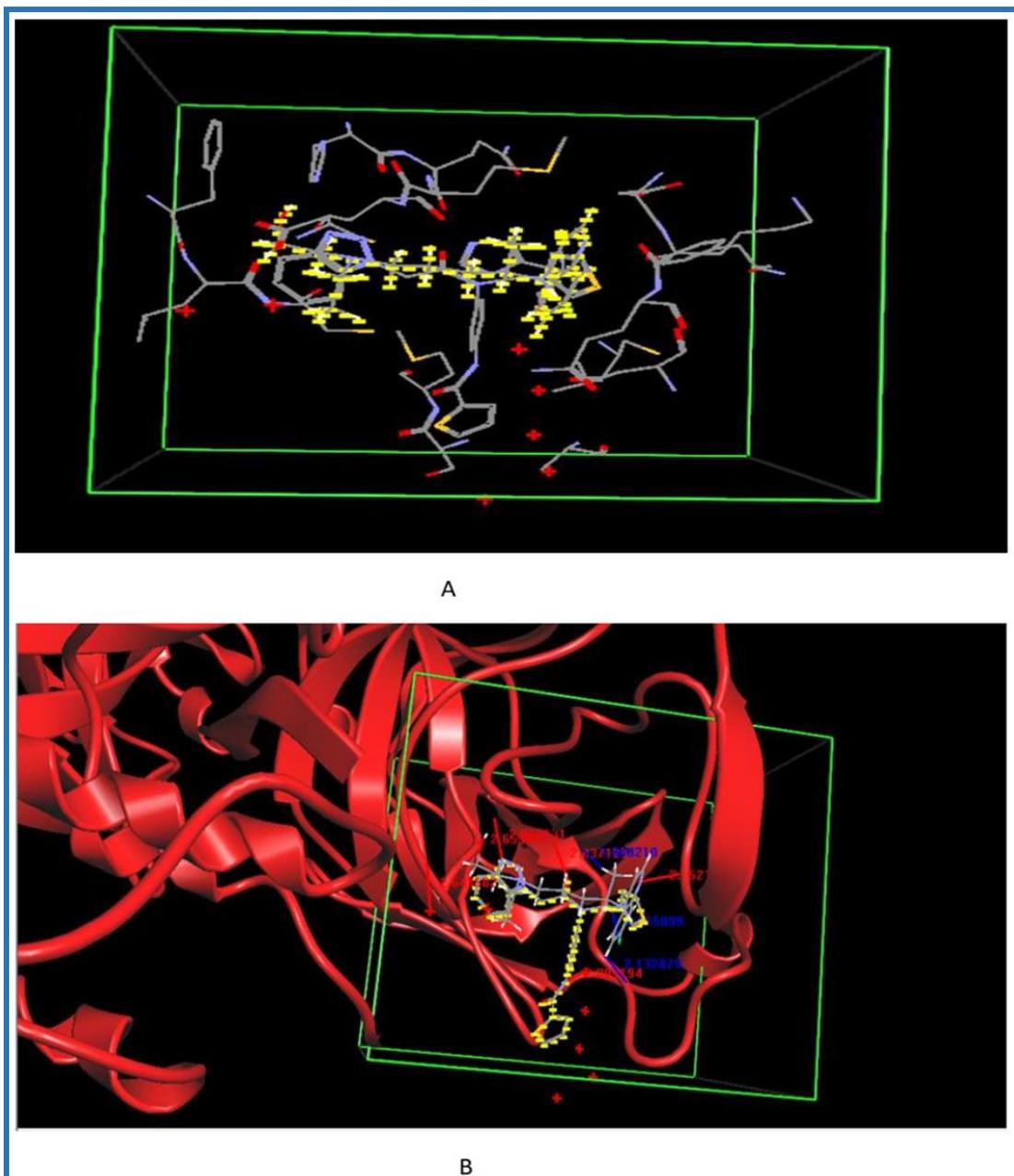


Figure 54: Interactions cible-ligand Hydroxychloroquine

A) En 2D du minimum docked pose

B) En 2D du minimum docked pose avec les protéines en mode « cartoon ribbon »

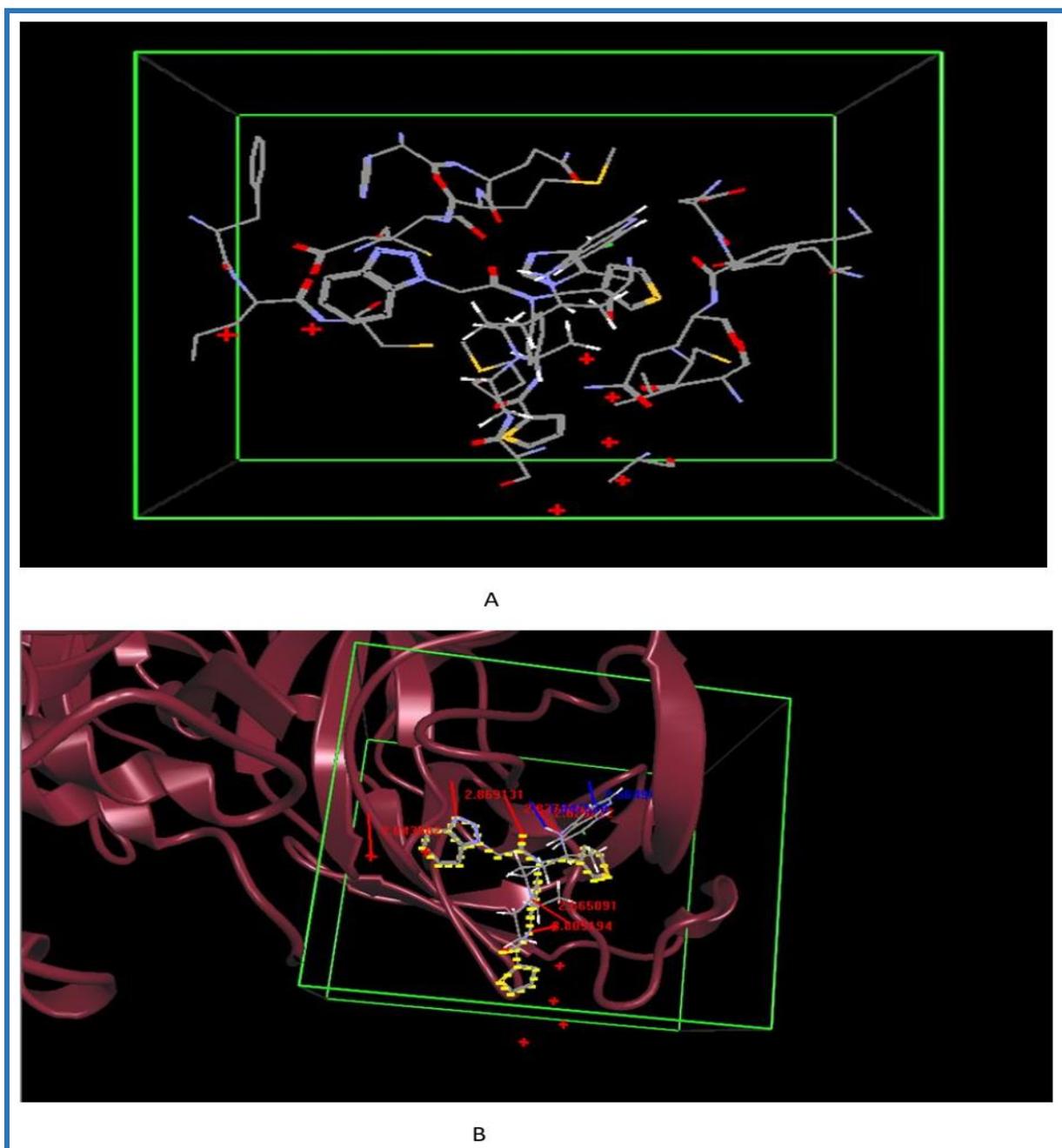
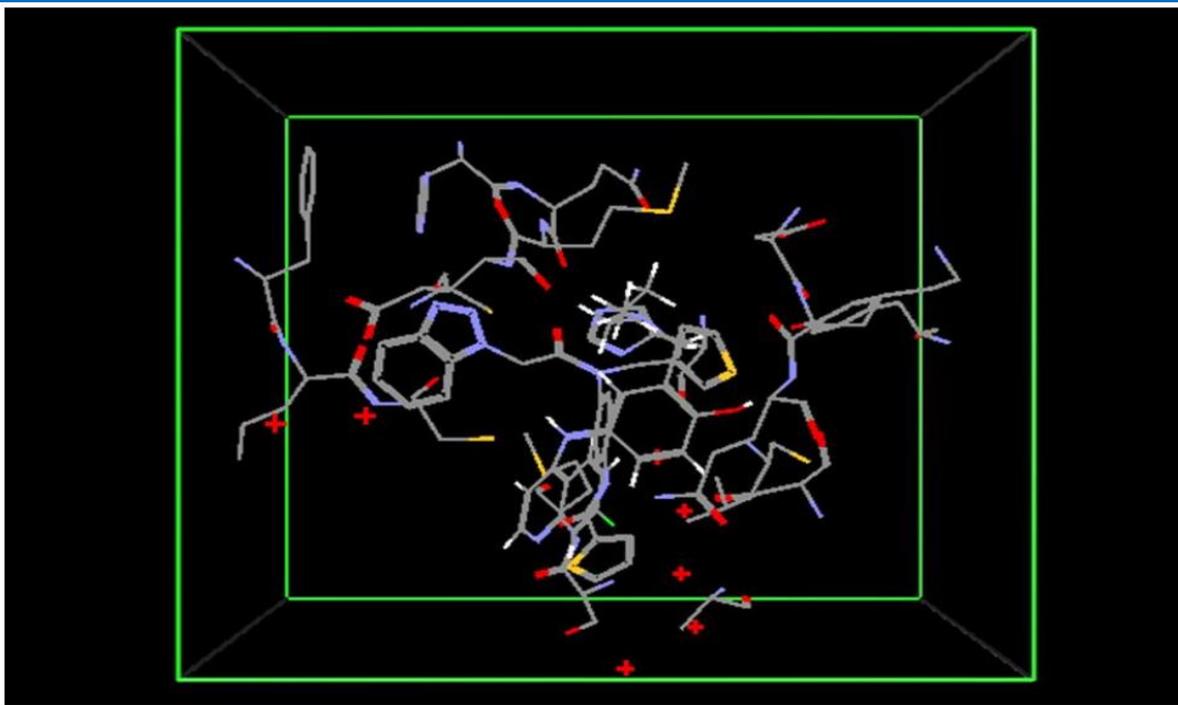


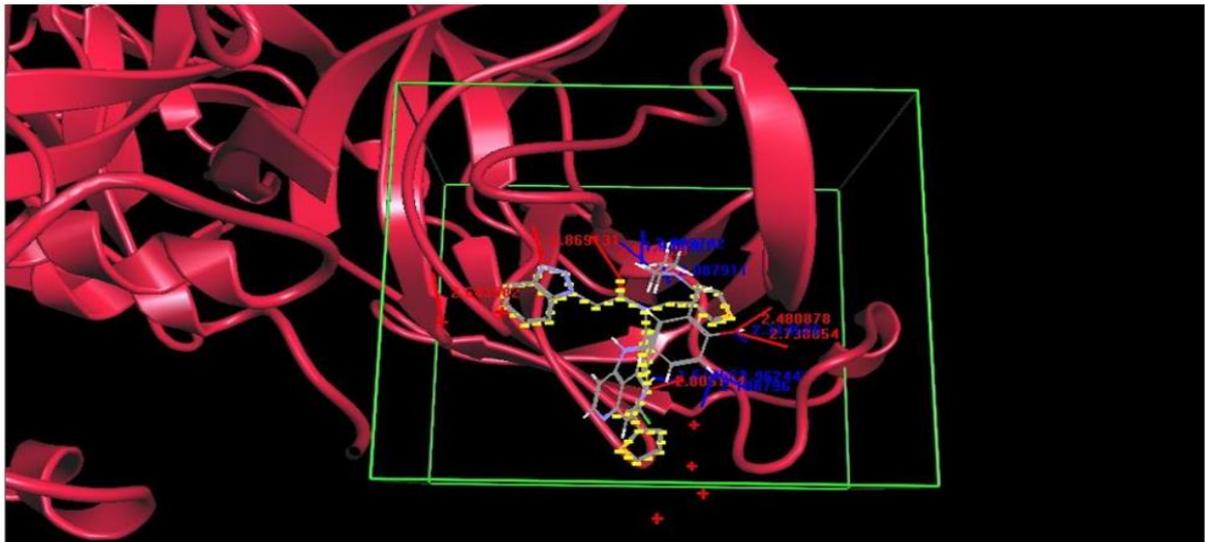
Figure 55: Interactions cible-ligand de la Chloroquine

A) en 2D du minimum docked pose

B) en 2D du minimum docked pose avec les protéines en mode « cartoon ribbon »



A



B

Figure 56: Interactions cible-ligand de l'Amodiaquine

A) en 2D du minimum docked pose

B) en 2D du minimum docked pose avec les protéines en mode « cartoon ribbon »

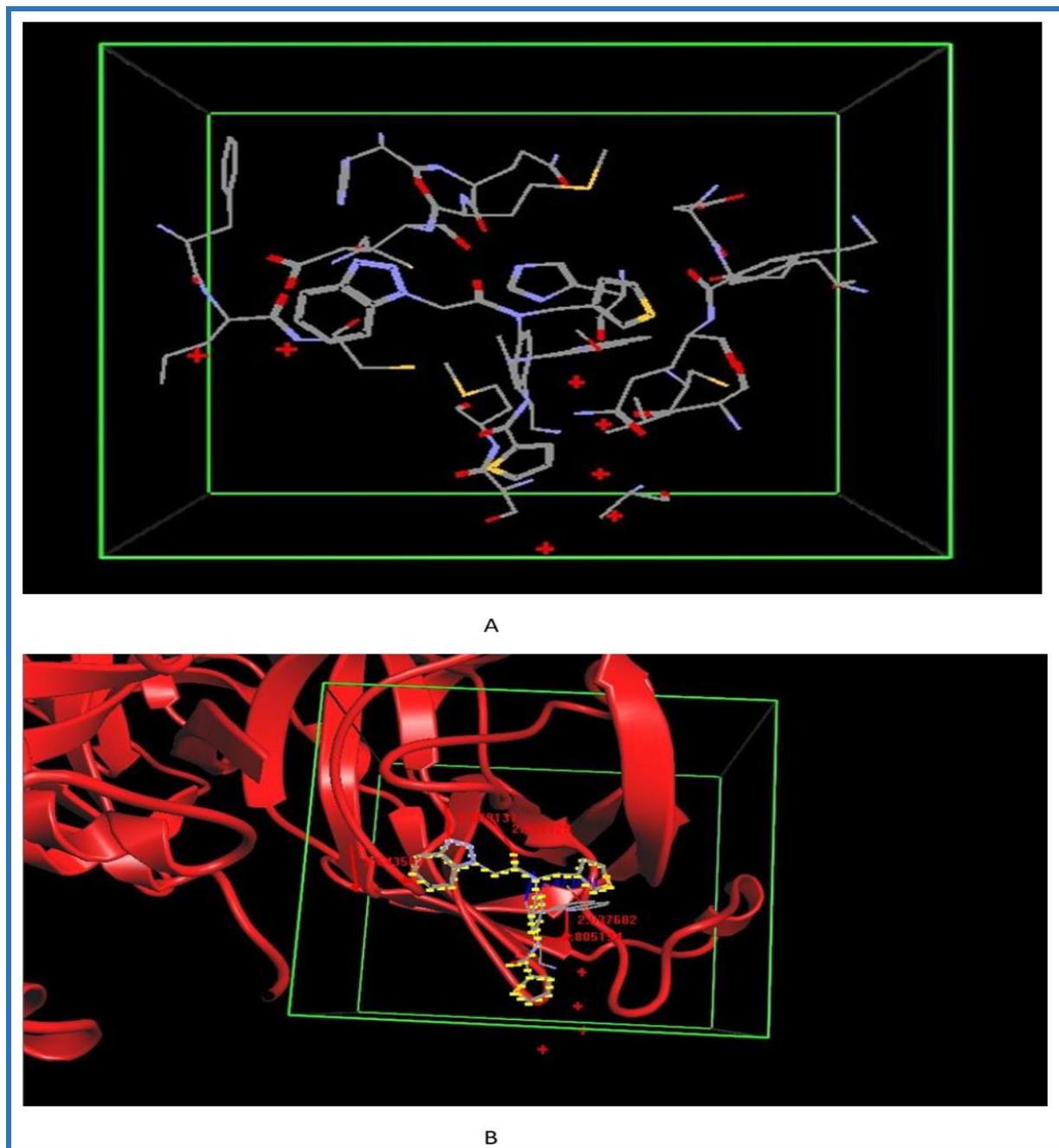


Figure 57: Interactions cible-ligand de la primaquine

A) en 2D du minimum docked pose

B) en 2D du minimum docked pose avec les protéines en mode « cartoon ribbon »

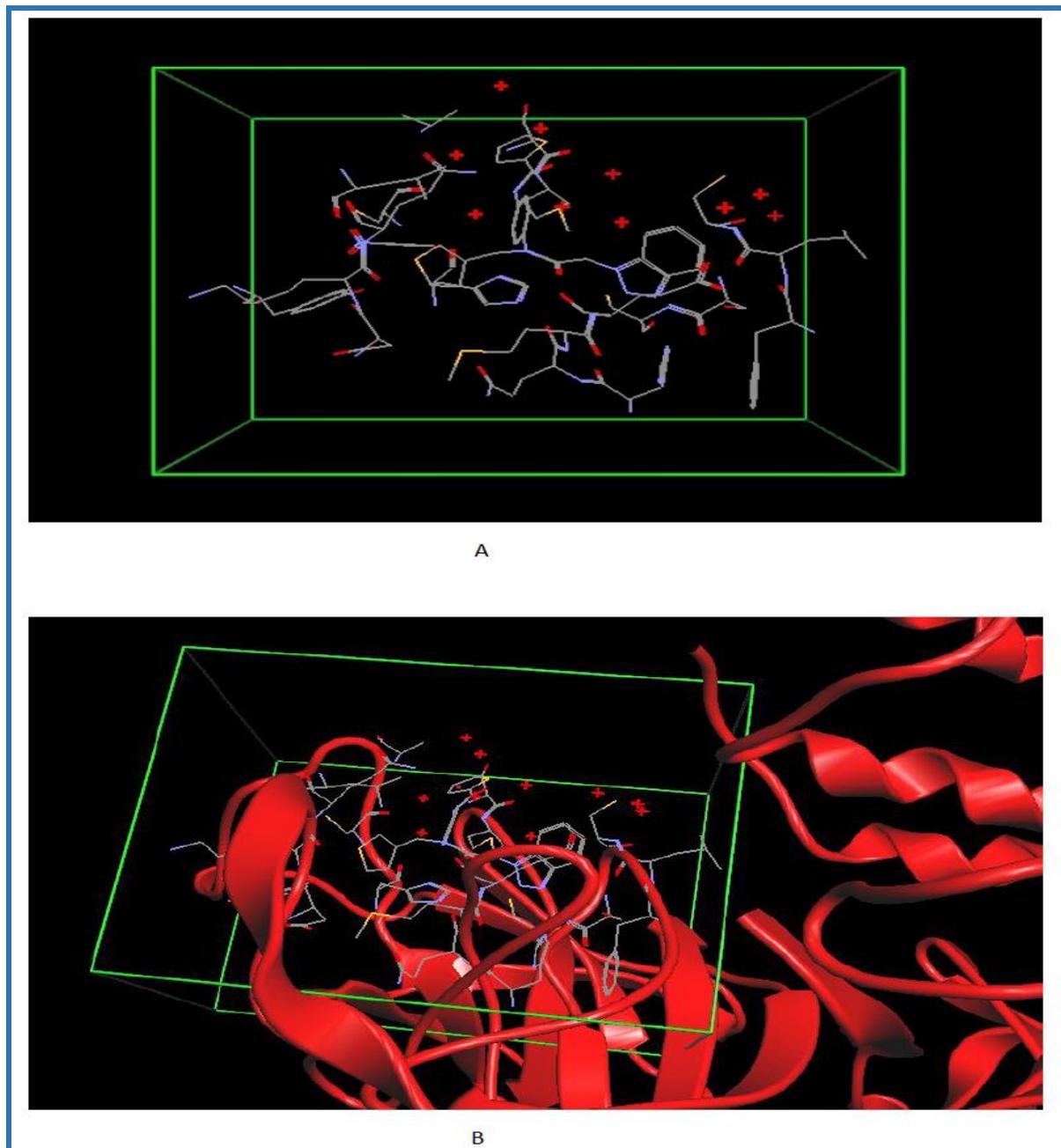
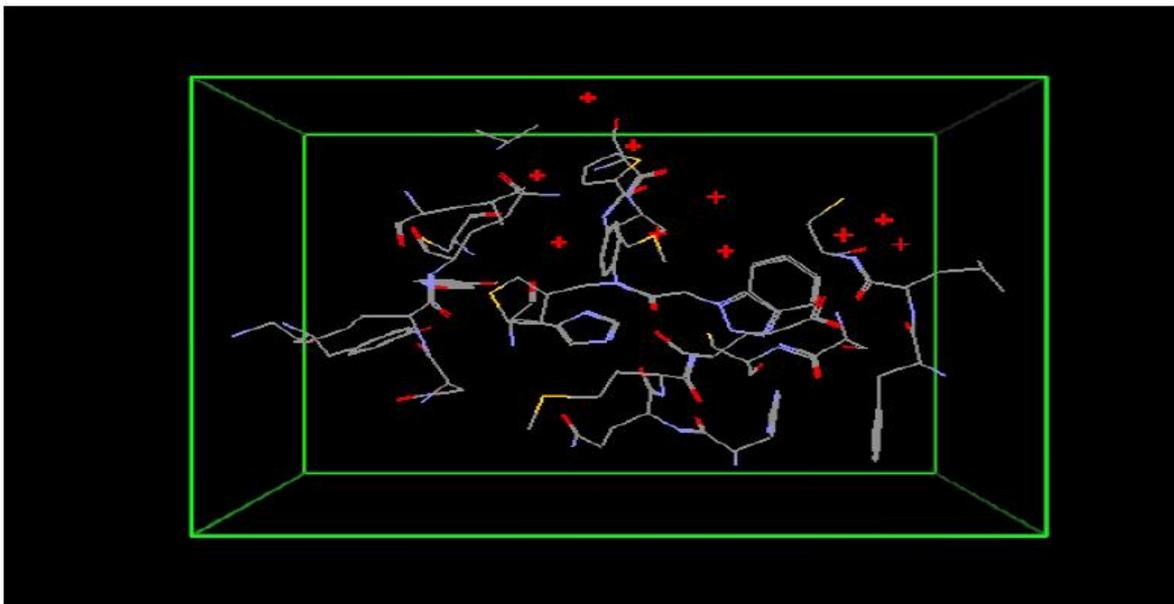


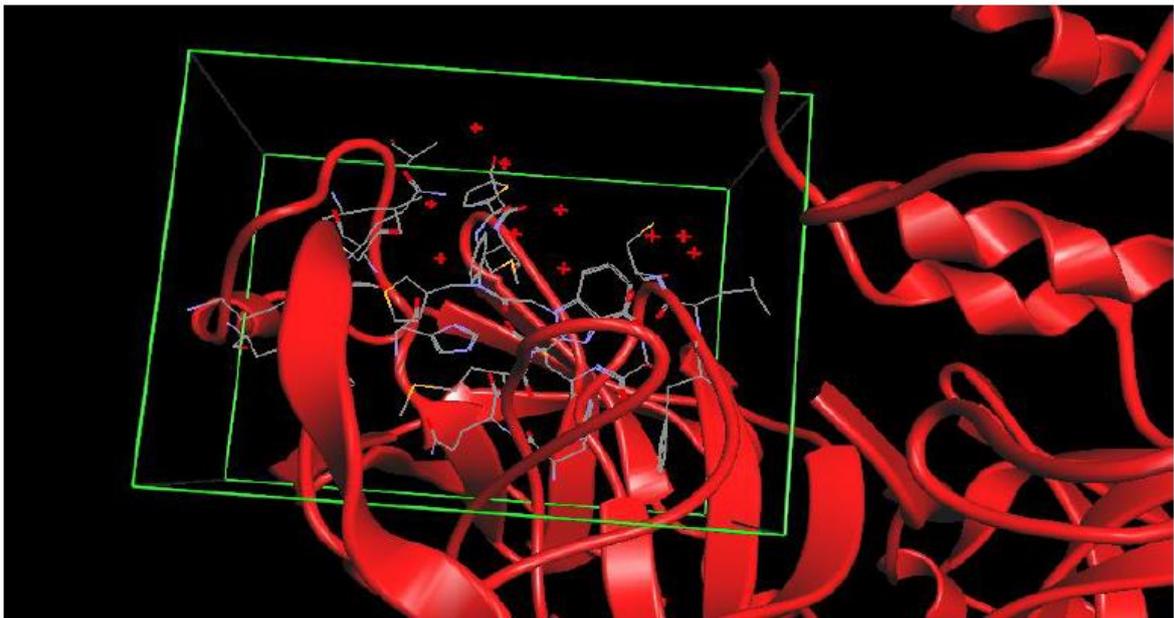
Figure 58 : Interactions cible-ligand de la Nitroxoline

A) En 2D du minimum docked pose

B) en 2D du minimum docked pose avec les protéines en mode « cartoon ribbon »



A



B

Figure 59 : Interactions cible-ligand de la Dictamnine

A) En 2D du minimum docked pose

B) en 2D du minimum docked pose avec les protéines en mode « cartoon ribbon »

Tableau X: Résultats du Docking en fonction des molécules étudiées

Composés	Best Ligand Pose (kcal/mol)	Nombre de Poses	Energie minimale (kcal/mol)	Energie maximale (kcal/mol)
Hydroxychloroquine	-7,83	150	-7,44	-6,14
Chloroquine	-7,50	150	-7,35	3,10
Amodiaquine	-8,25	150	-7,25	-4,27
Primaquine	-6,68	150	-6,40	-6,13
Nitroxoline	-6,77	150	-6,48	26,78
Dictamine	-4,55	150	-4,08	4,44

Tableau XI: Détails des Interactions hydroxychloroquine-protéases

Numero	Residu Atomes	Ligand Atomes	Type d' interactions
1	(5197)	Cl :	Hydrophobic
2	(5198)	O :	H-bond donor/acceptor
3	(5199)	N :	H-bond acceptor
4	(5200)	N :	H-bond donor
5	(5201)	N :	H-bond acceptor
6	(5202)	C :	Hydrophobic
7	(5203)	C :	Hydrophobic
8	(5204)	C :	Polar
9	(5205)	C :	Polar
10	(5206)	C :	Polar
11	(5207)	C :	Hydrophobic
12	(5208)	C :	Polar
13	(5209)	C :	Polar
14	(5210)	C :	Polar
15	(5211)	C :	Hydrophobic
16	(5212)	C :	Hydrophobic
17	(5213)	C :	Hydrophobic
18	(5214)	C :	Polar
19	(5215)	C :	Hydrophobic
20	(5216)	C :	Polar
21	(5217)	C :	Hydrophobic
22	(5218)	C :	Hydrophobic
23	(5219)	C :	Hydrophobic
24	(5220)	H :	atom type none
25	(5221)	H :	atom type none
26	(5222)	H :	atom type none
27	(5223)	H :	atom type none
28	(5224)	H :	atom type none
29	(5225)	H :	atom type none
30	(5226)	H :	atom type none
31	(5227)	H :	atom type none
32	(5228)	H :	atom type none
33	(5229)	H :	atom type none
34	(5230)	H :	atom type none
35	(5231)	H :	atom type none
36	(5232)	H :	atom type none
37	(5233)	H :	atom type none
38	(5234)	H :	atom type none
39	(5235)	H :	atom type none
40	(5236)	H :	atom type none
41	(5237)	H :	atom type none
42	(5238)	H :	atom type none
43	(5239)	H :	atom type none
44	(5240)	H :	atom type none
45	(5241)	H :	atom type none
46	(5242)	H :	atom type none
47	(5243)	H :	atom type none
48	(5244)	H :	atom type none
49	(5245)	H :	atom type none

Tableau XII : Détails des Interactions Chloroquine-protéases

Numero	Residu Atomes	Ligand Atomes	Type d' interactions
1	(5197)	Cl :	Hydrophobic
2	(5198)	N :	H-bond acceptor
3	(5199)	N :	H-bond donor
4	(5200)	N :	H-bond acceptor
5	(5201)	C :	Hydrophobic
6	(5202)	C :	Hydrophobic
7	(5203)	C :	Polar
8	(5204)	C :	Polar
9	(5205)	C :	Hydrophobic
10	(5206)	C :	Polar
11	(5207)	C :	Polar
12	(5208)	C :	Polar
13	(5209)	C :	Hydrophobic
14	(5210)	C :	Hydrophobic
15	(5211)	C :	Hydrophobic
16	(5212)	C :	Hydrophobic
17	(5213)	C :	Polar
18	(5214)	C :	Hydrophobic
19	(5215)	C :	Polar
20	(5216)	C :	Hydrophobic
21	(5217)	C :	Hydrophobic
22	(5218)	C :	Hydrophobic
23	(5219)	H :	atom type none
24	(5220)	H :	atom type none
25	(5221)	H :	atom type none
26	(5222)	H :	atom type none
27	(5223)	H :	atom type none
28	(5224)	H :	atom type none
29	(5225)	H :	atom type none
30	(5226)	H :	atom type none
31	(5227)	H :	atom type none
32	(5228)	H :	atom type none
33	(5229)	H :	atom type none
34	(5230)	H :	atom type none
35	(5231)	H :	atom type none
36	(5232)	H :	atom type none
37	(5233)	H :	atom type none
38	(5234)	H :	atom type none
39	(5235)	H :	atom type none
40	(5236)	H :	atom type none
41	(5237)	H :	atom type none
42	(5238)	H :	atom type none
43	(5239)	H :	atom type none
44	(5240)	H :	atom type none
45	(5241)	H :	atom type none
46	(5242)	H :	atom type none
47	(5243)	H :	atom type none
48	(5244)	H :	atom type none

Tableau XIII:Détails des Interactions Amodiaquine-protéases

Numero	Residu Atomes	Ligand Atomes	Type d' interactions
1	(5197)	Cl :	Hydrophobic
2	(5198)	O :	H-bond donor/acceptor
3	(5199)	N :	H-bond acceptor
4	(5200)	N :	H-bond donor
5	(5201)	N :	H-bond acceptor
6	(5202)	C :	Polar
7	(5203)	C :	Hydrophobic
8	(5204)	C :	Polar
9	(5205)	C :	Polar
10	(5206)	C :	Hydrophobic
11	(5207)	C :	Polar
12	(5208)	C :	Polar
13	(5209)	C :	Hydrophobic
14	(5210)	C :	Hydrophobic
15	(5211)	C :	Hydrophobic
16	(5212)	C :	Polar
17	(5213)	C :	Hydrophobic
18	(5214)	C :	Hydrophobic
19	(5215)	C :	Polar
20	(5216)	C :	Hydrophobic
21	(5217)	C :	Hydrophobic
22	(5218)	C :	Hydrophobic
23	(5219)	C :	Polar
24	(5220)	C :	Hydrophobic
25	(5221)	C :	Hydrophobic
26	(5222)	H :	atom type none
27	(5223)	H :	atom type none
28	(5224)	H :	atom type none
29	(5225)	H :	atom type none
30	(5226)	H :	atom type none
31	(5227)	H :	atom type none
32	(5228)	H :	atom type none
33	(5229)	H :	atom type none
34	(5230)	H :	atom type none
35	(5231)	H :	atom type none
36	(5232)	H :	atom type none
37	(5233)	H :	atom type none
38	(5234)	H :	atom type none
39	(5235)	H :	atom type none
40	(5236)	H :	atom type none
41	(5237)	H :	atom type none
42	(5238)	H :	atom type none
43	(5239)	H :	atom type none
44	(5240)	H :	atom type none
45	(5241)	H :	atom type none
46	(5242)	H :	atom type none
47	(5243)	H :	atom type none

Tableau XIV: Détails des Interactions Primaquine-protéases

Numero	Residu Atomes	Ligand Atomes	Type d' interactions
1	(5197)	O :	Polar
2	(5198)	N :	H-bond acceptor
3	(5199)	N :	H-bond acceptor
4	(5200)	N :	Polar
5	(5201)	C :	Polar
6	(5202)	C :	Polar
7	(5203)	C :	Hydrophobic
8	(5204)	C :	Polar
9	(5205)	C :	Hydrophobic
10	(5206)	C :	Hydrophobic
11	(5207)	C :	Hydrophobic
12	(5208)	C :	Polar
13	(5209)	C :	Hydrophobic
14	(5210)	C :	Polar
15	(5211)	C :	Hydrophobic
16	(5212)	C :	Hydrophobic
17	(5213)	C :	Polar
18	(5214)	C :	Hydrophobic
19	(5215)	C :	Polar

Tableau XV : Détails des Interactions Nitroxoline-protéases

Numero	Residu Atomes	Ligand Atomes	Type d' interactions
1.	(5246)	N :	Polar
2.	(5247)	C :	Polar
3.	(5248)	C :	Hydrophobic
4.	(5249)	C :	Hydrophobic
5.	(5250)	C :	Polar
6.	(5251)	C :	Hydrophobic
7.	(5252)	C :	Hydrophobic
8.	(5253)	C :	Polar
9.	(5254)	C :	Polar
10.	(5255)	C :	Hydrophobic
11.	(5256)	N :	Polar
12.	(5257)	O :	H-bond acceptor charged
13.	(5258)	O :	H-bond acceptor charged
14.	(5259)	O :	Polar

Tableau XVI : Détails des Interactions Dictamine-protéases

Numero	Residu Atomes	Ligand Atomes	Type d' interactions
1.	(5246)	N :	Polar
2.	(5247)	C :	Polar
3.	(5248)	C :	Hydrophobic
4.	(5249)	C :	Polar
5.	(5250)	C :	Hydrophobic
6.	(5251)	C :	Hydrophobic
7.	(5252)	C :	Hydrophobic
8.	(5253)	C :	Hydrophobic
9.	(5254)	C :	Polar
10.	(5255)	C :	Hydrophobic
11.	(5256)	C :	Hydrophobic
12.	(5257)	C :	Polar
13.	(5258)	O :	H-bond acceptor
14.	(5259)	O :	Polar
15.	(5260)	C :	Polar

Hydrophobic: liaisons hydrophobes

H-bond acceptor: accepteur de liaisons hydrogènes

Polar : polaire

Atom type none : aucun type d'atome

Conclusion:

A la lumière de ce travail, on a pu constater l'affinité que l'hydroxychloroquine avait pour les protéases. A partir du docking moléculaire on peut déduire que ladite molécule a une activité anti protéase en s'appuyant sur le bon score de docking et les nombreuses interactions pouvant exister entre elles et les protéases. Cependant il est nécessaire de joindre d'autres études notamment *in vitro* afin de mieux comprendre ce phénomène.



Conclusion Générale

Dérivé du noyau quinoléine de l'écorce de quinquina, l'hydroxychloroquine est une ancienne molécule utilisée initialement comme antimalarique et qui avec le temps s'est relevée avoir de nombreuses autres propriétés.

Cette étude nous a démontré encore une fois de plus l'importante place qu'elle occupe dans l'arsenal thérapeutique et cela malgré les nombreux effets indésirables d'importances diverses.

L'hydroxychloroquine parmi ses nombreuses propriétés s'est révélée avoir des interactions avec les protéases ; et s'est ainsi retrouvée au cœur de l'actualité car potentiel ou supposé remède dans la COVID-19.

A la lumière de ce travail nous pensons important de délimiter davantage le mode d'action de l'hydroxychloroquine, ainsi que la sécurité et l'efficacité de ce médicament aux doses recommandées actuelles ; d'identifier les cibles moléculaires de ce médicament afin de permettre le développement de nouvelles modalités de traitement. Il est tout aussi important d'entreprendre des innovations galéniques afin d'élargir l'arsenal thérapeutique.

L'hydroxychloroquine est une molécule qui mérite une attention particulière, des études plus poussées car nous sommes convaincus qu'elle regorge de nombreuses propriétés insoupçonnées.



RESUME :

Titre : Hydroxychloroquine : Revue de littérature et Etude des interactions avec les protéases en comparaison avec d'autres quinoléines

Auteur : KONATE Mantala

Encadrant : Pr Jaouad EL HARTI

Mots clés : hydroxychloroquine, 4-aminoquinoléine, aminoquinoléine, arguslab, COVID-19, protéases

L'hydroxychloroquine est une 4-aminoquinoléine occupant une place importante dans l'arsenal thérapeutique. Jadis utilisée dans le traitement du paludisme, elle s'est avérée utile dans beaucoup d'autres pathologies et s'est ainsi retrouvée au premier plan de l'actualité à cause de ses supposées vertus dans le traitement de la COVID-19.

Notre travail s'est ainsi déroulé en deux parties :

- Une partie théorique visant à faire une revue de littérature générale afin de mieux appréhender ladite molécule
- Une partie complémentaire pratique visant à étudier ses interactions avec les protéases en comparaison avec d'autres quinoléines et cela en utilisant ARGUSLAB

A la lumière du travail ainsi effectué nous avons pu ainsi nous rendre encore plus compte de l'importance de l'hydroxychloroquine à travers ses nombreuses indications, constater les avantages et les inconvénients de son utilisation, comprendre le postulat de son intérêt supposé dans le traitement de la COVID-19 et enfin explorer d'éventuelles perspectives que son utilisation offre.

SUMMARY

Title: Hydroxychloroquine: Literature review and study of interactions with proteases in comparison with other quinolines

Author: KONATE Mantala

Sidebar: Pr Jaouad EL HARTI

Key words: hydroxychloroquine, 4-aminoquinoline, aminoquinoline, arguslab, COVID-19, proteases

Hydroxychloroquine is a 4-aminoquinoline that occupies an important place in the therapeutic arsenal. Once used in the treatment of malaria, it has been proved useful in many other diseases and has come to the forefront of the news because of its supposed virtues in the treatment of COVID-19. Our work was thus carried out in two parts:

- A theoretical part aimed at reviewing the general literature in order to gain a better understanding of the said molecule.
- A practical complementary part aimed at studying its interactions with proteases in comparison with other quinolines using ARGUSLAB.

In the light of the work thus carried out, we have been able to become even more aware of the importance of hydroxychloroquine through its numerous indications, to note the advantages and disadvantages of its use, to understand the postulate of its supposed interest in the treatment of COVID-19 and, finally, to explore possible prospects that its use offers.

ملخص:

المؤلف: كوناتي منتالا

المشرف: الأستاذ جواد الحارثي

العنوان : هيدروكسي كلوروكوين: مراجعة بيبيوغرافية ودراسة التفاعلات مع البروتياز بالمقارنة مع الكينولينات الأخرى

الكلمات المفتاح: هيدروكسي كلوروكوين ، أمينوكينولين ، أمينوكينولين ، أرجوسلاب ، كوفيد-19 ، بروتياز.

يحتل الهيدروكسي كلوروكوين اليوم مكانة مهمة في الترسانة العلاجية. منذ استخدامه في علاج الملاريا ، فقد ثبت أنه مفيد في العديد من الأمراض الأخرى ، وبالتالي أصبح في مقدمة الأخبار خلال الأزمة الصحية بالنظر إلى فضائله المفترضة في علاج مرض COVID-19.

ينقسم هذا العمل إلى جزأين: جزء نظري يهدف إلى إنجاز مراجعة بيبيوغرافية عامة من أجل الاحاطة بالموضوع. ثم، جزء عملي يهدف إلى دراسة تفاعلات الهيدروكسي كلوروكوين مع البروتياز بالمقارنة مع الكينولينات الأخرى باستخدام

تقنية ARGUSLAB

w 3lyh ، فعلا ضوء العمل الذي تم تنفيذه، تمكنا من إدراك أهمية الهيدروكسي كلوروكوين من خلال مؤشرات عديدة، وكذا مزايا وعيوب استخدامه، إضافة إلى إدراك و- وفهم دوره المحتمل في علاج COVID-19 وأخيراً تحديد الاستخدامات المحتملة التي يوفرها .



Bibliographie

- [1] Brocks DR , M.R., . *Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs. Clin Pharmacokinet.* ;42(15):1359–82. 2003.
- [2] Smith, C.D. and M. Cyr, *The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler.* Rheumatic diseases clinics of North America, 1988. **14**(1): p. 1-14.
- [3] David B, J., *Encyclopedia of Family Health., Third 2005.* 2005.
- [4] Bothwell B, F.D., *Hydroxychloroquine. In: Day RO, Furst DE, editors. Antirheumatic therapy: actions and outcomes. Basel: Piet L.C.M. van Riel and Barry Bresnihan; 2005. . 2005. : p. p. 81–92.*
- [5] Wallace, D.J., *Antimalarials—the ‘real’ advance in lupus.* *Lupus*, 2001. **10**(6): p. 385-387.
- [6] Wallace, D.J., *The history of antimalarials.* *Lupus*, 1996. **5**(1_suppl): p. 2-3.
- [7] Tzekov, R., *Ocular Toxicity Due to Chloroquine and Hydroxychloroquine:Electrophysiological and Visual Function Correlates.* *Documenta Ophthalmologica*, 2005. **110**(1): p. 111-120.
- [8] Fardet, L. and J. Revuz, *Antipaludéens de synthèse.* *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2005. **132**(8, Part 1): p. 665-674.
- [9] Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Lecture critique des nouvelles recommandations américaines sur le suivi ophtalmologique des patients traités par hydroxychloroquine (Plaquénil®).* *La Revue de Médecine Interne*, 2012. **33**(5): p. 265-267.
- [10] Gao, J. and S. Hu, *Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19).* *BioScience Trends*, 2020. **advpub**.

- [11] Skraup, Z.H., 13, 2086.
- [12] Kandri Rodi, y., et al., *SYNTHESE REACTIVITE ET PROPPRIETES BIOLOGIQUES DES DERIVES DE LA QUINOLEINE*.2018, 2018. **17**(1).
- [13] A.R. Surrey, U.S.P.
- [14] Surrey, A.R. and H.F. Hammer, *The Preparation of 7-Chloro-4-(4-(N-ethyl-N- β -hydroxyethylamino)-1-methylbutylamino)-quinoline and Related Compounds*. Journal of the American Chemical Society, 1950. **72**(4): p. 1814-1815.
- [15] Yu, E., et al., *High-yielding continuous-flow synthesis of antimalarial drug hydroxychloroquine*. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2018. **14**: p. 583-592.
- [16] You, H.L., Y.; Ning, F.; Zheng, Z.; Yu, Q.; Niu, X.; Li, C. and CN104803859A, 2015.
- [17] Blaney, P.M., et al., *A practical synthesis of the enantiomers of hydroxychloroquine*. Tetrahedron: Asymmetry, 1994. **5**(9): p. 1815-1822.
- [18] U.S. Patent 2, 658.
- [19] Plantone, D. and T. Koudriavtseva, *Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review*. Clinical Drug Investigation, 2018. **38**(8): p. 653-671.
- [20] Warhurst, D.C., et al., *Hydroxychloroquine is much less active than chloroquine against chloroquine-resistant Plasmodium falciparum, in agreement with its physicochemical properties*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003. **52**(2): p. 188-193.
- [21] 52b12e099341, h.d.n.n.g.d.d.c.s.b.-a.-f.-a.
- [22] Arguelho, M.L.P.M., J.F. Andrade, and N.R. Stradiotto, *Electrochemical study of hydroxychloroquine and its determination in plaquenil by differential pulse voltammetry*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2003. **32**(2): p. 269-275.
- [23] Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*.
Copyright c John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

- [24] Dongre, V.G., et al., *Identification and characterization of process related impurities in chloroquine and hydroxychloroquine by LC/IT/MS, LC/TOF/MS and NMR*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2009. **49**(4): p. 873-879.
- [25] Saini, B. and G. Bansal, *Characterization of four new photodegradation products of hydroxychloroquine through LC-PDA, ESI-MSn and LC-MS-TOF studies*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013. **84**: p. 224-231.
- [26] Collins, K.P., K.M. Jackson, and D.L. Gustafson, *Hydroxychloroquine: A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model in the Context of Cancer-Related Autophagy Modulation*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2018. **365**(3): p. 447-459.
- [27] British Pharmacopoeia V, V., 1st, London Ed., London, 1993, p. 339.
- [28] A.M. Salam, M.I., H.J. Lymona, , *Pharm. Belg. 41 (1986) 314-353*.
- [29] B.S. Sastry, E.V.R., M.V. Suryanarayana, C.S.P. Sastry,, *Pharmazie 41 (1986) 739-740*.
- [30] Volin, P., *Simple and specific reversed-phase liquid chromatographic method with diode-array detection for simultaneous determination of serum hydroxychloroquine, chloroquine and some corticosteroids*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1995. **666**(2): p. 347-353.
- [31] Wei, Y., G.A. Nygard, and S.K.W. Khalil, *A HPLC Method for the Separation and Quantification of the Enantiomers of Hydroxychloroquine and Its Three Major Metabolites*. Journal of Liquid Chromatography, 1994. **17**(16): p. 3479-3490.
- [32] D.R. Brocks, F.M.P., F.J. Jamali, , *Chromatogr. Biomed. 581 (1992) 83 /92*.
- [33] Chaulet, J.F., et al., *High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Chlorquine and its Two Major Metabolites, Desethylchloroquine and Bidesethylchloroquine in Biological Fluids*. Analytical Letters, 1991. **24**(4): p. 665-682.
- [34] J.F. Chaulet, Y.R., J.M. Prevosto, O. Soares, J.L.J., *Brazier, Chromatographia 613 (1993) 303 /310*
- [35] U.S. Pharmacopoeia 19th, *U.S. Pharmacopoeial Convention Ed., Rockville, 1975, pp. 244 /245*.

- [36] Wang, L.-Z., et al., *Method development and validation for rapid quantification of hydroxychloroquine in human blood using liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2012. **61**: p. 86-92.
- [37] Fan, H.-w., et al., *Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of Hydroxychloroquine Sulfate Tablets in Chinese Healthy Volunteers by LC–MS/MS*. *Rheumatology and Therapy*, 2015. **2**(2): p. 183-195.
- [38] Chambliss, A.B., A.K. Füzéry, and W.A. Clarke, *Quantification of Hydroxychloroquine in Blood Using Turbulent Flow Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (TFLC-MS/MS)*, in *Clinical Applications of Mass Spectrometry in Drug Analysis: Methods and Protocols*, U. Garg, Editor. 2016, Springer New York: New York, NY. p. 177-184.
- [39] Charlier, B., et al., *Development of a novel ion-pairing HPLC-FL method for the separation and quantification of hydroxychloroquine and its metabolites in whole blood*. *Biomedical Chromatography*, 2018. **32**(8): p. e4258.
- [40] Brown RR, S.R., Benziger DP and *High-performance liquid chromatographic assay for hydroxychloroquine and three of its major metabolites, desethylhydroxychloroquine, desethylchloroquine and bidesethylchloroquine, in human plasma*. *J Chromatogr*, (1986): p. 377:454–459.
- [41] Tett, S.E., D.J. Cutler, and K.F. Brown, *High-performance liquid chromatographic assay for hydroxychloroquine and metabolites in blood and plasma, using a stationary phase of poly(styrene divinylbenzene) and a mobile phase at pH 11, with fluorimetric detection*. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1985. **344**: p. 241-248.
- [42] Iredale, J., H. Fieger, and I.W. Wainer, *Determination of the stereoisomers of hydroxychloroquine and its major metabolites in plasma and urine following a single oral administration of racemic hydroxychloroquine*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1993. **23**(2, Supplement 1): p. 74-81.

- [43] Deroco, P.B., et al., *Square-wave voltammetric determination of hydroxychloroquine in pharmaceutical and synthetic urine samples using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2014. **719**: p. 19-23.
- [44] G.C. Barker, A.W.G., Fresenius Z. , *Anal. Chem.* 173 (1960) 79 /83.
- [45] J. Osteryoung, J.J.O.D., in: A.J. Bard (Ed.), , *Electroanalytical Chemistry, vol. 14, Marcel Dekker, New York, 1986, pp. 209-220.*
- [46] Khalil, M.M., G.M.A. El-aziz, and A. Ashry, *Potentiometric sensors based on hydroxychloroquine-phosphotungstate ion-pair and β -cyclodextrin ionophore for improved determination of hydroxychloroquine sulfate*. Journal of the Iranian Chemical Society, 2018. **15**(10): p. 2411-2421.
- [47] Khalil, M.M.I., Y. M. El Sayed, G. A, *Modified carbon paste and polymeric membrane electrodes for determination of hydroxychloroquine sulfate in pharmaceutical preparations and human urine*. [2015].
- [48] V.K. Jain, R.G., K. Radhapyari, N. Jadon, S. Agarwal *Anal., Biochem.* 408, 179 (2011).
- [49] Beitollahi, H., et al., *New voltammetric strategy for simultaneous determination of norepinephrine, acetaminophen, and folic acid using a 5-amino-3',4'-dimethoxy-biphenyl-2-ol/carbon nanotube paste electrode*. Ionics, 2012. **18**(7): p. 703-710.
- [50] Gao, Z. and H. Huang, *Simultaneous determination of dopamine, uric acid and ascorbic acid at an ultrathin film modified gold electrode*. 1998.
- [51] Khoobi, A., S.M. Ghoreishi, and M. Behpour, *Sensitive and selective determination of hydroxychloroquine in the presence of uric acid using a new nanostructure self-assembled monolayer modified electrode: optimization by multivariate data analysis*. The Analyst, 2014. **139**(16): p. 4064-4072.
- [52] Abu-Shawish, H.M., et al., *Improved determination of tramadol hydrochloride in biological fluids and pharmaceutical preparations utilizing a modified carbon paste electrode*. Biochemical Engineering Journal, 2010. **48**(2): p. 237-245.

- [53] Shamsipur, M., et al., *A novel chemically modified carbon paste electrode based on a new mercury(II) complex for selective potentiometric determination of bromide ion*. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 2005. **9**(11): p. 788-793.
- [54] Vytřas, K., *Potentiometric Titrations Based on Ion-Pair Formation*, in *Ion-Selective Electrode Reviews*, J.D.R. Thomas, Editor. 1985, Elsevier. p. 77-164.
- [55] Soleymanpour, A. and M. Ghasemian, *Chemically modified carbon paste sensor for the potentiometric determination of carvedilol in pharmaceutical and biological media*. *Measurement*, 2015. **59**: p. 14-20.
- [56] H. M. Abu Shawish, N.A.G., S. M. saadeh and H. El Harazeem., *food Chem.*, 2013, *138,126*.
- [57] Egan, T.J., *Haemozoin (malaria pigment): a unique crystalline drug target*. *TARGETS*, 2003. **2**(3): p. 115-124.
- [58] Egan, T.J., et al., *Structure–Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline–Hematin Complex Formation, Inhibition of β -Hematin Formation, and Antiplasmodial Activity*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000. **43**(2): p. 283-291.
- [59] Kaschula, C.H., et al., *Structure–Activity Relationships in 4-Aminoquinoline Antiplasmodials. The Role of the Group at the 7-Position*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002. **45**(16): p. 3531-3539.
- [60] PANDEY, A.V., et al., *Mechanism of malarial haem detoxification inhibition by chloroquine*. *Biochemical Journal*, 2001. **355**(2): p. 333-338.
- [61] Egan, T.J. and H.M. Marques, *The role of haem in the activity of chloroquine and related antimalarial drugs*. *Coordination Chemistry Reviews*, 1999. **190-192**: p. 493-517.
- [62] Cheruku, S.R., et al., *Carbon Isosteres of the 4-Aminopyridine Substructure of Chloroquine: Effects on pKa, Hematin Binding, Inhibition of Hemozoin Formation, and Parasite Growth*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003. **46**(14): p. 3166-3169.
- [63] Schrezenmeier, E. and T. Dörner, *Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology*. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020. **16**(3): p. 155-166.

- [64] Thompson PE, W.L., *Antimalarial agents: chemistry and pharmacology*. Academic Press, 1972: p. p. 150–96.
- [65] Ben-Zvi, I., et al., *Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2012. **42**(2): p. 145-153.
- [66] Couic-Marinié, F. and F. Pillon, *Prise en charge d'un lupus érythémateux systémique chez une femme en âge de procréer*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2015. **54**(549): p. 13-15.
- [67] Yam, J.C. and A.K. Kwok, *Ocular toxicity of hydroxychloroquine*. *Hong Kong Med J*, 2006. **12**(4): p. 294-304.
- [68] Lotteau, V., et al., *Intracellular transport of class II MHC molecules directed by invariant chain*. *Nature*, 1990. **348**(6302): p. 600-605.
- [69] Ghislat, G. and T. Lawrence, *Autophagy in dendritic cells*. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018. **15**(11): p. 944-952.
- [70] Münz, C., *Autophagy Beyond Intracellular MHC Class II Antigen Presentation*. *Trends in Immunology*, 2016. **37**(11): p. 755-763.
- [71] Ireland, J.M. and E.R. Unanue, *Autophagy in antigen-presenting cells results in presentation of citrullinated peptides to CD4 T cells*. *Journal of Experimental Medicine*, 2011. **208**(13): p. 2625-2632.
- [72] Ohkuma, S. and B. Poole, *Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1978. **75**(7): p. 3327-3331.
- [73] Ewald, S.E., et al., *The ectodomain of Toll-like receptor 9 is cleaved to generate a functional receptor*. *Nature*, 2008. **456**(7222): p. 658-662.
- [74] Häcker, H., et al., *CpG-DNA-specific activation of antigen-presenting cells requires stress kinase activity and is preceded by non-specific endocytosis and endosomal maturation*. *The EMBO Journal*, 1998. **17**(21): p. 6230-6240.
- [75] Kužnik, A., et al., *Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines*. *The Journal of Immunology*, 2011. **186**(8): p. 4794-4804.

- [76] an den Borne, B.E., et al., *Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells*. The Journal of rheumatology, 1997. **24**(1): p. 55-60.
- [77] Wallace, D.J., *The effect of hydroxychloroquine therapy on serum levels of immunoregulatory molecules in patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1994. **21**: p. 375-376.
- [78] Wallace, D.J., et al., *The Relevance of Antimalarial Therapy with Regard to Thrombosis, Hypercholesterolemia and Cytokines in SLE*. Lupus, 1993. **2**(1_suppl): p. 13-15.
- [79] Slater, A.F.G., *Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in plasmodium falciparum*. Pharmacology & Therapeutics, 1993. **57**(2): p. 203-235.
- [80] Rolain, J.-M., P. Colson, and D. Raoult, *Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2007. **30**(4): p. 297-308.
- [81] KIRK SPERBER, T.H.K., VERA J. STECHER, RANJIT BANERJEE, and LLOYD MAYER, *Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication by Hydroxychloroquine in T Cells and Monocytes*. AIDS Research and Human Retroviruses, 1993. **9**(1): p. 91-98.
- [82] Savarino, A., et al., *Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases*. The Lancet Infectious Diseases, 2003. **3**(11): p. 722-727.
- [83] Savarino, A., et al., *The anti-HIV-1 activity of chloroquine*. Journal of Clinical Virology, 2001. **20**(3): p. 131-135.
- [84] Savarino, A., et al., *Anti-HIV Effects of Chloroquine: Inhibition of Viral Particle Glycosylation and Synergism With Protease Inhibitors*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2004. **35**(3): p. 223-232.
- [85] Paton, N. and J. Aboulhab, *Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks*. HIV Medicine, 2005. **6**(1): p. 13-20.

- [86] Madow, B.P., *USE OF ANTIMALARIAL DRUGS AS "DESLUDGING" AGENTS IN VASCULAR DISEASE PROCESSES: PRELIMINARY REPORT*. Journal of the American Medical Association, 1960. **172**(15): p. 1630-1633.
- [87] Ernst, E., M. Rose, and R. Lee, *Modification of transoperative changes in blood fluidity by hydroxychloroquine: a possible explanation for the drug's antithrombotic effect*. Pharmatherapeutica, 1984. **4**(1): p. 48-52.
- [88] Winocour, P.D., R.L. Kinlough-Rathbone, and J.F. Mustard, *The Effect of the Phospholipase Inhibitor Mepacrine on Platelet Aggregation, the Platelet Release Reaction and Fibrinogen Binding to the Platelet Surface*. Thromb Haemost, 1981. **45**(03): p. 257-262.
- [89] Carter, A.E., R. Eban, and R.D. Perrett, *Prevention of Postoperative Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. British Medical Journal, 1971. **1**(5744): p. 312-314.
- [90] Kinlough-Rathbone, R.L., *The Effects of Some Other Drugs on Platelet Function*.
- [91] Espinola RG, P.S., Gharavi AE, Harris EN Thromb Haemost *Hydroxychloroquinereverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies*. 2002: p. 87:518–522.
- [92] Rand, J.H., et al., *Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody- β 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers*. Blood, 2008. **112**(5): p. 1687-1695.
- [93] Rand, J.H., et al., *Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug*. Blood, 2010. **115**(11): p. 2292-2299.
- [94] Blazar, B.R., et al., *In Vivo Chloroquine-induced Inhibition of Insulin Degradation in a Diabetic Patient with Severe Insulin Resistance*. Diabetes, 1984. **33**(12): p. 1133-1137.
- [95] Smith, G.D., et al., *Effect of chloroquine on insulin and glucose homoeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. British Medical Journal (Clinical research ed.), 1987. **294**(6570): p. 465-467.

- [96] al, C.A.e., *Hydroxychloroquine in Decompensated, Treatment-Refractory Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Annals of Internal Medicine*, 1990. **112**(9): p. 678-681.
- [97] Gerstein, H.C., et al., *The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas—a randomized trial*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2002. **55**(3): p. 209-219.
- [98] Emami, J., et al., *Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetic rats*. *Life Sciences*, 1998. **64**(5): p. 325-335.
- [99] Powrie, J.K., et al., *Mode of action of chloroquine in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 1991. **260**(6): p. E897-E904.
- [100] Wallace, D.J., et al., *Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: Reversal of deleterious effects of steroids on lipids*. *The American Journal of Medicine*, 1990. **89**(3): p. 322-326.
- [101] Sjölin-Forsberg, G., et al., *Differential uptake of chloroquine by human keratinocytes and melanocytes in culture*. *Archives of Dermatological Research*, 1996. **288**(4): p. 211-215.
- [102] Gottlieb, R.A., et al., *Apoptosis induced in Jurkat cells by several agents is preceded by intracellular acidification*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996. **93**(2): p. 654-658.
- [103] Nguyen, T.Q., J.D. Capra, and R.D. Sontheimer, *4-Aminoquinoline antimalarials enhance UV-B induced c-jun transcriptional activation*. *Lupus*, 1998. **7**(3): p. 148-153.
- [104] Sjölin-Forsberg, G., et al., *In situ localization of chloroquine and immunohistological studies in UVB-irradiated skin of photosensitive patients*. *Acta dermato-venereologica*, 1995. **75**(3): p. 228-231.

- [105] Rainsford, K.D., et al., *Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases*. *Inflammopharmacology*, 2015. **23**(5): p. 231-269.
- [106] Gustafsson, L., et al., *Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983. **15**(4): p. 471-479.
- [107] Titus, E.O., *Recent developments in the understanding of the pharmacokinetics and mechanism of action of chloroquine*. *Therapeutic drug monitoring*, 1989. **11**(4): p. 369-379.
- [108] Tett, S., et al., *Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1989. **27**(6): p. 771-779.
- [109] Tett, S., D. Cutler, and R. Day, *Antimalarials in rheumatic diseases*. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 1990. **4**(3): p. 467-489.
- [110] Bothwell B, F.D., *Hydroxychloroquine*. In: Day RO, Furst DE, editors. *Antirheumatic therapy: actions and outcomes*. Basel: Piet L.C.M. van Riel and Barry Bresnihan; 2005. p. 81–92.
- [111] Laaksonen, A.-L., V. Koskiahde, and K. Juva, *Dosage of Antimalarial Drugs for Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical Study with Determination of Serum Concentrations of Chloroquine and Hydroxychloroquine*. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1974. **3**(2): p. 103-108.
- [112] Munster, T., et al., *Hydroxychloroquine concentration–response relationships in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(6): p. 1460-1469.
- [113] Tett, S., et al., *A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1988. **26**(3): p. 303-313.

- [114] Tett, S.E., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxychloroquine enantiomers in patients with rheumatoid arthritis receiving multiple doses of racemate*. Chirality, 1994. **6**(4): p. 355-359.
- [115] Banks, C.N., *MELANIN: BLACKGUARD OR RED HERRING? ANOTHER LOOK AT CHLOROQUINE RETINOPATHY*. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology, 1987. **15**(4): p. 365-370.
- [116] Furst, D.E., *Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases*. Lupus, 1996. **5**(1_suppl): p. 11-15.
- [117] McChesney, E.W., *Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate*. The American Journal of Medicine, 1983. **75**(1, Part 1): p. 11-18.
- [118] Spaldin, V., et al., *The effect of enzyme inhibition on the metabolism and activation of tacrine by human liver microsomes*. British Journal of Clinical Pharmacology, 1994. **38**(1): p. 15-22.
- [119] Bernstein, H.N., *Ocular safety of hydroxychloroquine*. Ann Ophthalmol, 1991. **23**(8): p. 292-6.
- [120] Berliner RW, E.J.D., Taggart JV, Zubrod CG., C.N. Welch WJ, Bauman E, Scudder ST., and S. JA., *Studies on the chemotherapy of the human malarial. VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline*. J Clin Invest. 1948;27:98–107.
- [121] Kalia, S. and J.P. Dutz, *New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology*. Dermatologic Therapy, 2007. **20**(4): p. 160-174.
- [122] McChesney EQ, F.C., *4-Aminoquinolines*. In: Peters W, Richards WHG, editors. *Antimalarial drugs II. Current antimalarials and new drug developments*. Berlin: Springer; 1984. p. 3–60.

- [123] Ono, C., M. Yamada, and M. Tanaka, *Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-chloroquine after single oral administration in albino and pigmented rats: binding characteristics of chloroquine-related radioactivity to melanin in-vivo*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2003. **55**(12): p. 1647-1654.
- [124] Mackenzie, A.H., *Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials*. The American Journal of Medicine, 1983. **75**(1, Part 1): p. 40-45.
- [125] Tanenbaum, L. and D.L. Tuffanelli, *Antimalarial Agents: Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Quinacrine*. Archives of Dermatology, 1980. **116**(5): p. 587-591.
- [126] RUBIN, M., H.N. BERNSTEIN, and N.J. ZVAIFLER, *Studies on the Pharmacology of Chloroquine: Recommendations for the Treatment of Chloroquine Retinopathy*. Archives of Ophthalmology, 1963. **70**(4): p. 474-481.
- [127] Fieger, H., J. Iredale, and I.W. Wainer, *Enantioselective determination of hydroxychloroquine and its major metabolites in urine and the observation of a reversal in the (+)/(-)-hydroxychloroquine ratio*. Chirality, 1993. **5**(2): p. 65-70.
- [128] de Oliveira, A.R.M., C.D. Cardoso, and P.S. Bonato, *Stereoselective determination of hydroxychloroquine and its metabolites in human urine by liquid-phase microextraction and CE.ELECTROPHORESIS*, 2007. **28**(7): p. 1081-1091.
- [129] Couturier, A., et al., *Mise à jour des recommandations sur la toxicité rétinienne des antipaludéens de synthèse*. Journal Français d'Ophtalmologie, 2017. **40**(9): p. 793-800.
- [130] Marmor, M.F., et al., *Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)*. Ophthalmology, 2016. **123**(6): p. 1386-1394.
- [131] 이호승, T.A.L.H.-S., T.A.K.J.-H. 김진희, and T.A.Y.J.I. 윤진일, *최근의봄꽃개화추이와 2014년개화시기의혼란*. 2014. **16**.

- [132] de Sisternes, L., et al., *Localization of Damage in Progressive Hydroxychloroquine Retinopathy On and Off the Drug: Inner Versus Outer Retina, Parafovea Versus Peripheral Fovea*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015. **56**(5): p. 3415-3426.
- [133] Xu, C., et al., *Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016. **105**(2): p. 884-890.
- [134] Korthagen, N.M., et al., *Chloroquine and Hydroxychloroquine Increase Retinal Pigment Epithelial Layer Permeability*. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2015. **29**(7): p. 299-304.
- [135] Melles, R.B. and M.F. Marmor, *The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy*. JAMA Ophthalmology, 2014. **132**(12): p. 1453-1460.
- [136] Leung, L.-S.B., et al., *Rapid Onset of Retinal Toxicity From High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy*. American Journal of Ophthalmology, 2015. **160**(4): p. 799-805.e1.
- [137] Navajas, E.V., et al., *Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2015. **50**(6): p. 442-450.
- [138] Chiang, E., L.M. Jampol, and A.A. Fawzi, *Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine*. Rheumatology, 2014. **53**(11): p. 2001-2001.
- [139] Shroyer, N.F., R.A. Lewis, and J.R. Lupski, *Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease?* American Journal of Ophthalmology, 2001. **131**(6): p. 761-766.
- [140] Grassmann, F., et al., *Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy)*. BMC Ophthalmology, 2015. **15**(1): p. 18.

- [141] Lee, J.Y., et al., *Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis & Rheumatology*, 2016. **68**(1): p. 184-190.
- [142] Melles, R.B. and M.F. Marmor, *Pericentral Retinopathy and Racial Differences in Hydroxychloroquine Toxicity*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(1): p. 110-116.
- [143] Chen, E., et al., *Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign)*. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 2010. **4**: p. 1151-1158.
- [144] Marmor, M.F. and J. Hu, *Effect of Disease Stage on Progression of Hydroxychloroquine Retinopathy*. *JAMA Ophthalmology*, 2014. **132**(9): p. 1105-1112.
- [145] de Sisternes, L., et al., *Analysis of Inner and Outer Retinal Thickness in Patients Using Hydroxychloroquine Prior to Development of Retinopathy*. *JAMA Ophthalmology*, 2016. **134**(5): p. 511-519.
- [146] REWCASTLE, N.B. and J.G. HUMPHREY, *Vacuolar Myopathy: Clinical, Histochemical, and Microscopic Study*. *Archives of Neurology*, 1965. **12**(6): p. 570-582.
- [147] Yogasundaram, H., et al., *Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy: Case Report, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. *Canadian Journal of Cardiology*, 2014. **30**(12): p. 1706-1715.
- [148] Zerbib, Y., et al., *Cardiotoxicité précoce de l'hydroxychloroquine*. *La Revue de Médecine Interne*, 2016. **37**(3): p. 209-211.
- [149] Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Cardiomyopathy Related to Antimalarial Therapy with Illustrative Case Report*. *Cardiology*, 2007. **107**(2): p. 73-80.
- [150] Tönnesmann, E., R. Kandolf, and T. Lewalter, *Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature*. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2013. **35**(3): p. 434-442.
- [151] Ratliff, N.B., et al., *Diagnosis of Chloroquine Cardiomyopathy by Endomyocardial Biopsy*. *New England Journal of Medicine*, 1987. **316**(4): p. 191-193.

- [152] van Jaarsveld, C.H.M., et al., *Toxicity of anti-rheumatic drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis*. *Rheumatology*, 2000. **39**(12): p. 1374-1382.
- [153] Saissi, E.H., et al., *Médicaments associés à la survenue d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée; Drugs associated with acute generalized exanthematic pustulosis*. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2003. **130**(6-7): p. 612-618.
- [154] Assier-Bonnet, H., et al., *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine*. *Dermatology*, 1996. **193**(1): p. 70-71.
- [155] Boffa, M.J. and R.J.G. Chalmers, *Toxic epidermal necrolysis due to chloroquine phosphate*. *British Journal of Dermatology*, 1994. **131**(3): p. 444-445.
- [156] Leckie, M.J. and R.G. Rees, *Stevens–Johnson syndrome in association with hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis*. *Rheumatology*, 2002. **41**(4): p. 473-474.
- [157] Wolf, R. and V. Ruocco, *Triggered Psoriasis*, in *Rheumaderm: Current Issues in Rheumatology and Dermatology*, C. Mallia and J. Uitto, Editors. 1999, Springer US: Boston, MA. p. 221-225.
- [158] Amichai, B., A. Gat, and M.H. Grunwald, *Cutaneous Hyperpigmentation During Therapy With Hydroxychloroquine*. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2007. **13**(2): p. 113.
- [159] 07/09/2015]., B.d.d.p.d.m.P.h.b.-d.-p.m.g.f.a.p.s.t.R.A.a.s.l.
- [160] Chatelet, J.N., et al., *Surdité sous-hydroxychloroquine : premier cas de réintroduction positive et analyse de la base française de pharmacovigilance*. *La Revue de Médecine Interne*, 2017. **38**(5): p. 340-343.
- [161] Ferraro, V., et al., *Hallucinations au cours d'un traitement par hydroxychloroquine*. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2004. **131**(5): p. 471-473.
- [162] Arousse, A., et al., *Un DRESS syndrome au Plaquenil*. *La Revue de Médecine Interne*, 2018. **39**: p. A197.
- [163] <https://rcc-pv.ma/wp-content/uploads/2020/04/NOTE-CAPM-CQ-HCQ-V-14-MAI.pdf>.

- [164] JEFFREY P. CALLEN, M.R.A.C. and CAMISA, *Antimalarial Agents*.
- [165] Peters, W., *The prevention of antimalarial drug resistance*. Pharmacology & Therapeutics, 1990. **47**(3): p. 499-508.
- [166] Olliaro, P.L. and P. Mussano, *Amodiaquine for treating malaria*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003(2).
- [167] Krishna, S. and N.J. White, *Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine*. Clinical pharmacokinetics, 1996. **30**(4): p. 263-299.
- [168] Winstanley, P., et al., *The toxicity of amodiaquine and its principal metabolites towards mononuclear leucocytes and granulocyte/monocyte colony forming units*. British journal of clinical pharmacology, 1990. **29**(4): p. 479-485.
- [169] Mutabingwa, T.K., et al., *Amodiaquine alone, amodiaquine+ sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+ artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial*. The Lancet, 2005. **365**(9469): p. 1474-1480.
- [170] Taylor, W.R., et al., *Use of weight-for-age-data to optimize tablet strength and dosing regimens for a new fixed-dose artesunate-amodiaquine combination for treating falciparum malaria*. Bulletin of the World Health Organization, 2006. **84**: p. 956-964.
- [171] Pussard, E. and F. Verdier, *Antimalarial 4-aminoquinolines: mode of action and pharmacokinetics*. Fundamental & Clinical Pharmacology, 1994. **8**(1): p. 1-17.
- [172] O'Neill, P.M., et al., *Isoquine and related amodiaquine analogues: a new generation of improved 4-aminoquinoline antimalarials*. Journal of medicinal chemistry, 2003. **46**(23): p. 4933-4945.
- [173] Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus: le renouveau*. La Revue de Médecine Interne, 2008. **29**(9): p. 735-737.
- [174] *A Randomized Study of the Effect of Withdrawing Hydroxychloroquine Sulfate in Systemic Lupus Erythematosus*. New England Journal of Medicine, 1991. **324**(3): p. 150-154.
- [175] Tsakonas, E., et al., *A Long-Term Study of Hydroxychloroquine Withdrawal on Exacerbations in Systemic Lupus Erythematosus*. Lupus, 1998. **7**(2): p. 80-85.

- [176] Petri M, A.G., Kimberly RP, Reveille JD *Predictors of Renal Insufficiency in Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis Rheum*. 52(supplement):S385 (abstract). 2005.
- [177] Kasitanon, N., et al., *Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis*. *Lupus*, 2006. **15**(6): p. 366-370.
- [178] Fessler, B.J., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual*. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. **52**(5): p. 1473-1480.
- [179] Munro, R., et al., *Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1997. **56**(6): p. 374-377.
- [180] Petri, M., et al., *Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: A longitudinal data analysis*. *The American Journal of Medicine*, 1994. **96**(3): p. 254-259.
- [181] Rahman, P., et al., *The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(2): p. 325-30.
- [182] Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: A study of one hundred thirty-three cases compared with a control group*. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. **48**(11): p. 3207-3211.
- [183] Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature*. *Autoimmunity Reviews*, 2005. **4**(2): p. 111-115.
- [184] Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. **54**(10): p. 3284-3290.
- [185] O'Dell, J.R., et al., *Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate*. *The Journal of rheumatology*. Supplement, 1996. **44**: p. 72-74.

- [186] O'Dell, J.R., et al., *Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(4): p. 307-318.
- [187] Tehrani, R., et al., *Ocular Toxicity of Hydroxychloroquine*. Seminars in Ophthalmology, 2008. **23**(3): p. 201-209.
- [188] Combe, B., et al., *Possible efficacy of hydroxychloroquine on accelerated nodulosis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1993. **20**(4): p. 755-6.
- [189] Thorne, D.I. and D.N. Sutcliffe, *Sjögren's syndrome*. British Journal of Hospital Medicine, 2017. **78**(8): p. 438-442.
- [190] Wang, S.-Q., et al., *Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2017. **18**(1): p. 186.
- [191] Baldini, C., et al., *Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients*. Rheumatology, 2013. **53**(5): p. 839-844.
- [192] <https://www.sjogrens.org/home/>, C.P.G., r.-p.c.-p.-g.A. 14, and A. 2018.
- [193] Myakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(2): p. 295-306.
- [194] Darnige, L., *Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides*. La revue de médecine interne, 2006. **27**(4): p. 296-301.
- [195] Pengo, V., et al., *Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009. **7**(10): p. 1737-1740.
- [196] Genton, E., et al., *Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease*. New England Journal of Medicine, 1975. **293**(25): p. 1296-1300.
- [197] Jancinova, V., R. Nosal, and M. Petrikova, *On the inhibitory effect of chloroquine on blood platelet aggregation*. Thrombosis research, 1994. **74**(5): p. 495-504.
- [198] Edwards, M.H., et al., *Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice*. Circulation, 1997. **96**(12): p. 4380-4384.

- [199] Bedoya, V., *Effect of chloroquine on malignant lymphoreticular and pigmented cells in vitro*. *Cancer research*, 1970. **30**(5): p. 1262-1275.
- [200] Pascolo, S., *Time to use a dose of Chloroquine as an adjuvant to anti-cancer chemotherapies*. *European Journal of Pharmacology*, 2016. **771**: p. 139-144.
- [201] Verbaanderd, C., et al., *Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents*. *ecancermedicalsecience*, 2017. **11**.
- [202] Naarding, M.A., et al., *Effect of chloroquine on reducing HIV-1 replication in vitro and the DC-SIGN mediated transfer of virus to CD4+ T-lymphocytes*. *Retrovirology*, 2007. **4**(1): p. 6.
- [203] van Loosdregt, J., et al., *Hydroxychloroquine preferentially induces apoptosis of CD45RO+ effector T cells by inhibiting autophagy: a possible mechanism for therapeutic modulation of T cells*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013. **131**(5): p. 1443-1446. e1.
- [204] Chomont, N., et al., *Maintenance of CD4+ T-cell memory and HIV persistence: keeping memory, keeping HIV*. *Current opinion in HIV and AIDS*, 2011. **6**(1): p. 30-36.
- [205] Chiang, G., et al., *Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine*. *Clinical therapeutics*, 1996. **18**(6): p. 1080-1092.
- [206] Million, M. and D. Raoult, *Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management*. *Journal of infection*, 2015. **71**: p. S2-S9.
- [207] Maurin, M. and D.f. Raoult, *Q fever*. *Clinical microbiology reviews*, 1999. **12**(4): p. 518-553.
- [208] GJ, K., *Antimicrobial therapies for Q fever*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013: p. 11:1207–14.
- [209] Levy, P., et al., *Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1991. **35**(3): p. 533-537.

- [210] Raoult, D., M. Drancourt, and G. Vestris, *Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on Coxiella burnetii in P388D1 cells*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1990. **34**(8): p. 1512-1514.
- [211] Raoult, D., et al., *Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine*. Archives of Internal Medicine, 1999. **159**(2): p. 167-173.
- [212] Lagier, J.-C., et al., *Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014. **69**(1): p. 219-227.
- [213] Fenollar, F., J.-C. Lagier, and D. Raoult, *Tropheryma whippelii and Whipple's disease*. Journal of Infection, 2014. **69**(2): p. 103-112.
- [214] Fenollar, F., X. Puéchal, and D. Raoult, *Whipple's disease*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(1): p. 55-66.
- [215] Keinath, R., et al., *Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease: long-term follow-up of 88 patients*. Gastroenterology, 1985. **88**(6): p. 1867-1873.
- [216] El-Abassi, R., et al., *Whipple's disease*. Journal of the neurological sciences, 2017. **377**: p. 197-206.
- [217] Garas, G., R. Abrugiato, and G.M. Forbes, *Clinical relapse in Whipple's disease despite maintenance therapy*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2000. **15**(10): p. 1223-1226.
- [218] Krafts, K., E. Hempelmann, and A. Skórska-Stania, *From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy*. Parasitology research, 2012. **111**(1): p. 1-6.
- [219] Price, R.N., et al., *Global extent of chloroquine-resistant Plasmodium vivax: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2014. **14**(10): p. 982-991.
- [220] Byrd, T.F. and M.A. Horwitz, *Chloroquine inhibits the intracellular multiplication of Legionella pneumophila by limiting the availability of iron. A potential new mechanism for the therapeutic effect of chloroquine against intracellular pathogens*. The Journal of clinical investigation, 1991. **88**(1): p. 351-357.

- [221] Patel, A.V., D.E. Stickler, and W.R. Tylor, *Neurosarcoidosis*. Current Treatment Options in Neurology, 2007. **9**(3): p. 161.
- [222] Sharma, O.P., *Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement*. Archives of Neurology, 1998. **55**(9): p. 1248-1254.
- [223] Tan, B.L., M. Agzarian, and D.W. Schultz, *CLIPPERS: induction and maintenance of remission using hydroxychloroquine*. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2015. **2**(1).
- [224] Jones, E. and J.P. Callen, *Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoïdal granulomas*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1990. **23**(3): p. 487-489.
- [225] Siltzbach, L.E. and A.S. Teirstein, *Chloroquine Therapy in 43 Patients with Intrathoracic and Cutaneous Sarcoidosis*. Acta Medica Scandinavica, 1964. **176**(S425): p. 302-308.
- [226] Poh-Fitzpatrick, M.B., *Porphyria cutanea tarda: treatment options revisited*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012. **10**(12): p. 1410-1411.
- [227] Solomon, L., *Chronic ulcerative stomatitis*. Oral Diseases, 2008. **14**(5): p. 383-389.
- [228] Ochsendorf, F.R., *Use of antimalarials in dermatology*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2010. **8**(10): p. 829-845.
- [229] Tutrone, W.D., et al., *Polymorphic light eruption*. Dermatologic therapy, 2003. **16**(1): p. 28-39.
- [230] Pareek, A., et al., *Comparative study of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in polymorphic light eruption: A randomized, double-blind, multicentric study*. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 2008. **74**(1): p. 18.
- [231] Carmichael, S.J., B. Charles, and S.E. Tett, *Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis*. Therapeutic drug monitoring, 2003. **25**(6): p. 671-681.
- [232] Leden, I., *Digoxin-Hydroxychloroquine Interaction?* Acta medica Scandinavica, 1982. **211**(5): p. 411-412.

- [233] Somer, M., et al., *Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol*. British journal of clinical pharmacology, 2000. **49**(6): p. 549-554.
- [234] Kormelink, T.G., et al., *Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010. **69**(12): p. 2137-2144.
- [235] Toimela, T., H. Tähti, and L. Salminen, *Retinal pigment epithelium cell culture as a model for evaluation of the toxicity of tamoxifen and chloroquine*. Ophthalmic research, 1995. **27**(Suppl. 1): p. 150-153.
- [236] Bannwarth, B., et al., *Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis*. Clinical pharmacokinetics, 1996. **30**(3): p. 194-210.
- [237] Carmichael, S.J., et al., *Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate*. The Journal of rheumatology, 2002. **29**(10): p. 2077-2083.
- [238] van den Borne, B.E.e.a., *Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquin*. J. Rheumatol. 25, (1998): p. 1493–1498.
- [239] Namazi, M., *The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine*. 2009, SAGE Publications Sage UK: London, England.
- [240] Ezra, N. and J. Jorizzo, *Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus*. Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology, 2012. **37**(4): p. 327-334.
- [241] Yeon Lee, J., et al., *Factors related to blood hydroxychloroquine concentration in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis care & research, 2017. **69**(4): p. 536-542.

- [242] Borden, M.B. and A.L. Parke, *Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus: use in pregnancy*. Drug safety, 2001. **24**(14): p. 1055-1063.
- [243] Andreoli, L., et al., *EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(3): p. 476-485.
- [244] Skorpen, C.G., et al., *The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation*. Annals of the rheumatic diseases, 2016. **75**(5): p. 795-810.
- [245] Teng, Y.O., et al., *An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus*. Rheumatology, 2018. **57**(10): p. 1707-1720.
- [246] Izmirly, P.M., et al., *Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus*. Circulation, 2012. **126**(1): p. 76-82.
- [247] Levene, P., *The cleavage products of proteoses*. Journal of Biological Chemistry, 1905. **1**(1): p. 45-58.
- [248] Neurath, H. and K.A. Walsh, *Role of proteolytic enzymes in biological regulation (a review)*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1976. **73**(11): p. 3825-3832.
- [249] López-Otín, C. and J.S. Bond, *Proteases: multifunctional enzymes in life and disease*. Journal of Biological Chemistry, 2008. **283**(45): p. 30433-30437.
- [250] Anand, K., et al., *Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs*. Science, 2003. **300**(5626): p. 1763-1767.
- [251] Lin, S., et al., *Molecular modeling evaluation of the binding effect of ritonavir, lopinavir and darunavir to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteases*. bioRxiv, 2020.
- [252] WHO. Novel coronavirus – China. <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (accessed Jan 19, J., 2020).

- [253] Saqrane, S. and M.A. El Mhammedi, *Review on the global epidemiological situation and the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19*. *New Microbes and New Infections*, 2020: p. 100680.
- [254] Wang, C., et al., *Comparison of patients hospitalized with influenza A subtypes H7N9, H5N1, and 2009 pandemic H1N1*. *Clinical infectious diseases*, 2014. **58**(8): p. 1095-1103.
- [255] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coronaviruswuhan>. and A.M. 2020].
- [256] <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/> and a.-f.-p.q.-a.-c.A.M. 2020].
- [257] july, h.c.w.i.A.
- [258] july, h.w.c.m.P.A.a.A.
- [259] Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *The lancet*, 2020.
- [260] Colson, P., J.-M. Rolain, and D. Raoult, *Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2*. *International journal of antimicrobial agents*, 2020. **55**(3): p. 105923.
- [261] Colson, P., et al., *Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19*. *Int J Antimicrob Agents*, 2020. **105932**(10.1016).
- [262] Savarino, A., et al., *New insights into the antiviral effects of chloroquine*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2006. **6**(2): p. 67-69.
- [263] Yan, Y., et al., *Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model*. *Cell Research*, 2013. **23**(2): p. 300-302.
- [264] Jallouli, M., et al., *Determinants of Hydroxychloroquine Blood Concentration Variations in Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis & Rheumatology*, 2015. **67**(8): p. 2176-2184.
- [265] Biot, C., et al., *Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006. **49**(9): p. 2845-2849.

- [266] Yao, X., et al., *In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.
- [267] Million, M., et al., *Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France*. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020. **35**: p. 101738.
- [268] Gao, J. and Z. Tian, *yang X. breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of covid-19 associated pneumonia in clinical studies*. *biosci Trends*. 2020 *epub ahead of print*. Press. doi. **10**.
- [269] Jie, Z., et al., *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 [in Chinese]*, 2020. **10**: p. 1001-0939.2020.
- [270] Andreani, J., et al., *In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect*. *Microbial pathogenesis*, 2020: p. 104228.
- [271] Chen, Z., J. Hu, and Z. Zhang, *Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial*. *medRxiv 2020; published online March 31*. DOI. **10**(2020.03): p. 22.20040758.
- [272] Tang, W., et al., *Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial*. *MedRxiv*, 2020.
- [273] Ashraf, M.A., et al., *COVID-19 in Iran, a comprehensive investigation from exposure to treatment outcomes*. *medRxiv*, 2020.
- [274] Chen, J., et al., *A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)*. *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*, 2020. **49**(1): p. 0-0.
- [275] Mahevas, M., et al., *No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial*. *MedRxiv*, 2020.

- [276] Geleris, J., et al., *Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020.
- [277] Mehra, M.R., et al., *Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis*. The Lancet, 2020.
- [278] [http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20\(23mars2020\).pdf](http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20(23mars2020).pdf).
- [279] Oda, A. and O. Takahashi, *Validation of ArgusLab Efficiencies for Binding Free Energy Calculations*. Chem-Bio Informatics Journal, 2009. **9**: p. 52-61.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021
رقم: 30

هيدروكسي كلوروكوين: مراجعة بيبلوغرافية ودراسة التفاعلات مع البروتياز بالمقارنة مع الكينولينات الأخرى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد مونتالا كوناتي
المزاداد في 05 نونبر 1992 بكاي (مالي)

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : هيدروكسي كلوروكوين؛ أمينوكينولين؛ أرجوسلاب؛ كوفيد-19؛ بروتياز

أعضاء لجنة التحكيم: السيد عز الدين إبراهيمي

رئيس

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

مشرف

السيد جواد الحارتي

عضو

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد محمد أولاد بويحي الإدريسي

عضو

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيد أحمد أنصار

أستاذ في الكيمياء العضوية