

UNIVERSITE DE NANCY I  
1989

FACULTE A ET B DE MEDECINE  
N°

---

# LES INTOXICATIONS AIGUES A LA CHLOROQUINE

(à propos de 23 observations)



## THESE

présentée et soutenue publiquement le 23 juin 1989

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

par

François BRAUN

né le 24 août 1962 à Belfort (Territoire de Belfort)

*Examinateurs de la thèse :*

*MM. H. LAMBERT, Professeur*

*Président*

*P. NETTER, Professeur*

*Juges*

*E. ALIOT, Professeur*

*Mme M.C. LAPREVOTE-HEULLY, Docteur*

}

**UNIVERSITE DE NANCY I**

Président Professeur M. BOULANGE

**FACULTE A DE MEDECINE**

Doyen Pr F. STREIFF

Vice Doyens

1er cycle Pr B. FOLIGUET  
2ème et 3ème cycles Pr Ph. CANTON  
Affaires financières Pr D. ANTHOINE

**FACULTE B DE MEDECINE**

Doyen Pr G. GRIGNON

Vice Doyens

1er cycle Pr J.P. CRANCE  
2ème et 3ème cycles Pr M. VIDAILHET  
Affaires financières Pr C. PERNOT

**Doyens honoraires**

Pr A. BEAU - Pr A. DUPREZ - Pr J.B. DUREUX

**Professeurs Honoraire**s

C. FRANCK - A. BODART - P. BERTRAND - N. NEIMANN

A. BEAU - L. PIERQUIN - A. DOLLANDER - J. CAYOTTE - J. CORDIER

E. LEGAIT - J. LOCHARD - C. BURG - R. HERBEUVAL - G. FAIVRE - J.M. FOLIGUET

J.M. PICARD - G. RAUBER - P. SADOUL - R. SENAULT - P. ARNOULD - G. de REN

DISCIPLINES du CONSEIL NATIONAL des UNIVERSITES		FACULTE A de MEDECINE	FACULTE B de MEDECINE
Sections	Sous-Sections		
37e BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE et MOLECULAIRE	7e <i>Biochimie et Biologie appliquées</i>		Pr D. BURNEL
42e  SCIENCES MORPHOLOGIQUES	1re <i>Anatomie</i>	Pr J. BORRELLY Pr G. GROS DIDIER	Pr M. RENARD Pr J. ROLAND
	2e <i>Histologie et embryologie</i>	Pr B. FOLIGUET	Pr G. GRIGNON Pr H. GERARD
	3e <i>Anatomie pathologique</i>	Pr A. DUPREZ Pr F. PLENAT	Pr J. FLOQUET
43e  BIOPHYSIQUE et RADIOLOGIE	1re <i>Biophysique</i>	Pr A. BERTRAND Pr G. KARCHER	Pr J. ROBERT
	2e <i>Radiologie</i>	Pr P. BERNADAC Pr J.C. HOEFFEL Pr D. REGENT	Pr A. TREHEUX (Mme) Pr L. PICARD
44e  BIOCHIMIE PHYSIOLOGIE et BIOLOGIE CELLULAIRE	1re <i>Biochimie</i>	Pr P. NABET Pr F. NABET-BELLEVILLE (Mme)	Pr P. PAYSANT Pr J.P. NICOLAS
	2e <i>Physiologie</i>	Pr M. BOURA Pr H. UFFHOLTZ	Pr M. BOULANGE Pr J.P. CRANCE Pr J.P. MALLIE
	3e <i>Biologie cellulaire</i>	Pr C. BURLET	

DISCIPLINES DU CONSEIL NATIONAL des UNIVERSITES		FACULTE A de MEDECINE	FACULTE B de MEDECINE
Sections	Sous-Sections		
45e  MICROBIOLOGIE et MALADIES TRANSMISSIBLES	1re <i>Bactériologie, virologie, hygiène</i>	Pr J.C. BURDIN	Pr E. de LAVERGNE
	2e <i>Parasitologie</i>		Pr G. PERCEBOIS
	3e <i>Maladies infectieuses et tropicales</i>	Pr Ph. CANTON	Pr J.B. DUREUX
46e  SANTE PUBLIQUE	1re <i>Epidémiologie, économie de la santé et prévention Biostatistiques et informatique médicale</i>	Pr J.-P. DESCHAMPS  Pr F. KOHLER	Pr M. MANCIAUX Pr Ph. HARTEMANN  Pr B. LEGRAS
	2e <i>Médecine du travail</i>		Pr G. PETIET
	3e <i>Médecine légale</i>	Pr H. COUDANE	
47e  HEMATOLOGIE, CANCEROLOGIE, IMMUNOLOGIE, et GENETIQUE	1re <i>Hématologie Génie biologique et médical</i>	Pr F. STREIFF  Pr J.F. STOLTZ	Pr P. ALEXANDRE
	2e <i>Cancérologie, radiothérapie</i>	Pr C. CHARDOT Pr F. GUILLEMIN	Pr P. BEY
	3e <i>Immunologie</i>	Pr J. DUHEILLE Pr G. FAURE	
	4e <i>Génétique</i>	Pr S. GILGENKRANTZ ( Mme )	Pr M. PIERSON
48e  ANESTHESIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, REANIMATION et THERAPEUTIQUE	1re <i>Anesthésio- logie et réanimation chirurgicale</i>	Pr J.P. HABERER	Pr J. LACOSTE Pr M.C. LAXENAIRE ( Mme )
	2e <i>Réanimation médicale</i>	Pr H. LAMBERT Pr N. DELORME	Pr A. LARCAN
	3e <i>Pharmacologie fondamentale Pharmacologie clinique Thérapeutique</i>	Pr P. NETTER  Pr F. PAILLE	Pr R.J. ROYER

DISCIPLINES du CONSEIL NATIONAL des UNIVERSITES		FACULTE A de MEDECINE	FACULTE B de MEDECINE
Sections	Sous-Sections		
49e  PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et REEDUCATION	1re <i>Neurologie</i>	Pr Michel WEBER Pr H. VESPIGNANI	Pr G. BARROCHE
	2e <i>Neurochirurgie</i>	Pr J.C MARCHAL	Pr J. LEPOIRE Pr H. HEPNER
	3e <i>Psychiatrie d'adultes</i>		Pr M. LAXENAIRE
	4e <i>Pédopsychiatrie</i>	Pr P. TRIDON Pr C. VIDAILHET(Mme)	
	5e <i>Rééducation fonctionnelle</i>		Pr J.M. ANDRE
50e  PATHOLOGIE OSTEO- ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE	1re <i>Rhumatologie</i>	Pr A. GAUCHER	Pr J. POUREL
	2e <i>Chirurgie orthopédique et traumatologie</i>		Pr J. SOMMELET Pr D. SCHMITT Pr J.P. DELAGOUTTE
	3e <i>Dermatologie</i>	Pr Max WEBER	Pr J. BEUREY
	4e <i>Chirurgie plastique et reconstructive</i>	Pr J. MICHON * Pr M. MERLE	
51e  PATHOLOGIE CARDIO- PULMONAIRE et VASCULAIRE	1re <i>Pneumologie</i>	Pr D. ANTHOINE Pr J.M. POLU	Pr P.LAMY Pr G. VAILLANT
	2e <i>Cardiologie et maladies vasculaires</i>	Pr F. CHERRIER Pr E. ALIOT	Pr C. PERNOT Pr J.M. GILGENKRANTZ
	3e <i>Chirurgie thoracique et cardiaque</i>	Pr R. BENICHOUX * Pr J.P. VILLEMET	Pr P. MATHIEU
	4e <i>Chirurgie vasculaire</i>		Pr G. FIEVE
52e  MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE	1re <i>Hépatologie, gastro- entérologie</i>	Pr M.A. BIGARD	Pr P. GAUCHER
	2e <i>Chirurgie digestive</i>		
	3e <i>Néphrologie</i>	Pr C. HURIET	Pr M. KESSLER (Mme)
	4e <i>Urologie</i>	Pr P. GUILLEMIN	Pr J. L'HERMITE

DISCIPLINES du CONSEIL NATIONAL des UNIVERSITES		FACULTE A de MEDECINE	FACULTE B de MEDECINE
Sections	Sous-Sections		
53e MEDECINE INTERNE et CHIRURGIE GENERALE	1re <i>Médecine Interne</i>	Pr G. CUNY Pr J.P. GRILLAT Pr O. GUERCI Pr G. THIBAUT Pr P. LEDERLIN	Pr J. SCHMITT Pr M. DUC Pr F. PENIN Pr D. MONERET-VAUTRIN (Mme)
	2e <i>Chirurgie générale</i>	Pr J. GROS DIDIER Pr R. FRISCH Pr P. BOISSEL	
54e PATHOLOGIE DE L'ENFANT OBSTETRIQUE SYSTEME ENDOCRINIEN REPRODUCTION DEVELOPPEMENT	1re <i>Pédiatrie</i>	Pr P. VERT Pr D. SOMMELET(Mme) Pr P. MONIN	Pr M. VIDAILHET
	2e <i>Chirurgie infantile</i>	Pr J. PREVOT	Pr M. SCHMITT
	3e <i>Gynécologie et obstétrique</i>	Pr M. SCHWEITZER Pr J.L. BOUTROY	Pr M. RIBON * Pr P. LANDES
	4e <i>Endocrinologie et maladies métaboliques</i>	Pr J. LECLERE Pr P. DROUIN	Pr P. HARTEMANN Pr G. DEBRY
	5e <i>Biologie du développement et de la reproduction</i>		
55e SPECIALITES MEDICO- CHIRURGICALES	1re <i>Oto-rhino- laryngologie</i>	Pr C PERRIN	Pr M. WAYOFF Pr C. SIMON
	2e <i>Ophthalmologie</i>	Pr J.L. GEORGE	Pr A. RASPILLER
	3e <i>Stomatologie et chirurgie maxillofaciale</i>	Pr J.F. CHASSAGNE	Pr M. STRICKER

#### Docteurs Honoris Causa

Pr M. CHEVREMONT (1962)  
Université de Liège (BELGIQUE)

Pr Jean J. PASTEELS (1972)  
Université libre, Bruxelles (BELGIQUE)

Pr Norman SHUMWAY (1972)  
Université de Stanford, Californie (USA)

Pr Léo STERN (1976)  
Brown University, Providence (USA)

Pr Curt CUPPERS (1977)  
Université de Giessen (RFA)

Pr Paul MICHELSEN (1979)  
Université Catholique, Louvain (BELGIQUE)

Pr Charles A. BERRY (1982)  
Centre de Médecine Préventive, Houston (USA)

Pr Pierre-Marie GALETTI (1982)  
Brown University, Providence (USA)

Pr Hamish Nisbet MUNRO (1982)  
Massachusetts Institute of Technology (USA)

Pr Mildred T. STAHLMAN (1982)  
Vanderbilt University, Nashville (USA)

A notre Maître et Président de thèse ,

Monsieur le Professeur H. LAMBERT ,

Professeur de Réanimation Médicale .

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse .

Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et gentillesse au cours de nos stages hospitaliers .

Vos qualités humaines , médicales et intellectuelles nous ont fait apprécier la Réanimation Médicale et plus particulièrement la toxicologie .

Veuillez trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre respectueuse admiration .

A nos juges ,

Monsieur le Professeur P. NETTER ,

Professeur de Pharmacologie .

Vous nous avez fait l'honneur de participer à notre jury de thèse .

La qualité de votre enseignement est appréciée de tous .

Nous tenons à ce que vous trouviez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect .

Monsieur le Professeur E. ALIOT ,

Professeur de Cardiologie et de Maladies Vasculaires .

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans notre jury .

Nous avons bénéficié au cours de nos études de la compétence et de la rigueur de votre enseignement .

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre vive admiration .

Madame le Docteur M.C. LAPREVOTE - HEULLY ,  
Médecin des hôpitaux .

Vous avez été à l'origine de notre intérêt pour la Réanimation et la Médecine d'urgence .

Vous nous avez toujours accueilli avec beaucoup de sympathie , nous faisant partager vos connaissances médicales .

Nous vous remercions d'accepter de juger ce travail .

Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre grande considération .

je dédie cette thèse ,

A Monsieur le Professeur A. LARCAN ; vous êtes l'un des pères de la Médecine d'Urgence , et avez su nous faire partager votre passion pour la réanimation et la Médecine de Catastrophe . Vos connaissances , qui s'étendent bien au delà du domaine des sciences médicales , et vos grandes qualités d'Humaniste provoquent l'admiration de tous . Veuillez trouver , dans ce travail , l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect .

A mon père , pour m'avoir fait découvrir toute la dimension humaine de la Médecine , selon les préceptes de nos aînés ; tu seras toujours pour moi un exemple , tant dans ma vie familiale que professionnelle .

A ma mère , pour tout l'amour et toute la patience dont tu as fait preuve durant mes longues années d'étude .

A mes grands-parents , Alexandrine et Emile , qu'ils voient dans ce travail le témoignage de ma grande affection .

A Marielle et Aurélien , pour leur soutien constant pendant l'élaboration de cette thèse .

A ma soeur , Catherine .

A mon frère , Jean-Bernard , qui m'a toujours guidé au cours de mes études médicales .

A mes neveux et nièces , Carine , Marc , Virginie , Sébastien , Florence et Nicolas .

A la mémoire de Marie-Laure .

A tous les miens .

A " Chaps " , Charly et Pierre , en souvenir de nos studieuses années .

Aux " All-black's " de Médecine .

Aux Médecins de l'Hôpital de VERDUN , et au personnel des services de réanimation , d'urgence et de cardiologie ; ils m'ont permis de mettre en application l'enseignement de mes Maîtres .

Au Docteur Jean BOES , pour ses conseils et son amitié .

Au personnel du SAMU 54 et aux Sapeurs Pompiers de NANCY .

A tous mes amis , vous êtes trop nombreux pour que je puisse vous citer sans craindre d'en oublier .

## *Serment d'HIPPOCRATE*

*Je jure par Apollon , médecin , par Esculape , par Hygie et Panacée , par tous les dieux et toutes les déesses , les prenant à témoin que je remplirai , suivant mes forces et ma capacité , le serment et l'engagement suivant je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours , je partagerai avec lui mon avoir , et , le cas échéant , je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères , et , s'ils désirent apprendre la médecine , je la leur enseignerai sans salaire ni engagement .*

*Je ferai part des préceptes , des leçons morales et du reste de l'enseignement à mes fils , à ceux de mon maître , et aux disciples liés par un engagement et un serment suivant la loi médicale , mais à nul autre .*

*Je dirigerai le régime des malades à leur avantage , suivant mes forces et mon jugement , et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice .*

*Je ne remettrai à personne du poison , si on m'en demande , ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement , je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif .*

*Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté .*

*Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille , je la laisserai aux gens qui s'en occupent .*

*Dans quelque maison que j'entre , j'y entrerai pour l'utilité des malades , me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur et surtout de la séduction des femmes et des garçons , libres ou esclaves .*

*Quoi que je voie ou entende dans la société pendant l'exercice ou même hors de l'exercice de ma profession , je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué , regardant la discréction comme un devoir en pareil cas .*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre , qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession , honoré à jamais parmi les hommes ; si je viole et que je me parjure , puissé-je avoir un sort contraire !*

## **SERMENT**

Sur ma conscience , en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples , je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur , et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoir envers les malades , mes confrères et la Société .



## INTRODUCTION

Il est difficile de donner une définition exacte de la psychopathologie. Celle-ci n'est pas une science à part entière mais une branche de la psychiatrie qui étudie les symptômes et les troubles mentaux. La psychopathologie est donc une discipline qui se situe entre la psychiatrie et la psychologie. Elle vise à comprendre les causes et les mécanismes des troubles mentaux et à proposer des thérapies adaptées. La psychopathologie est une discipline très importante car elle contribue à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de troubles mentaux.

Jusqu'au début du XXe siècle, la psychopathologie était principalement basée sur l'observation clinique et l'analyse des symptômes observés. Les théoriciens de l'époque, tels que Freud et Jung, ont proposé des théories psychologiques pour expliquer les symptômes des patients. Ces théories ont été très influentes et ont contribué à la formation de la psychopathologie moderne. Depuis le début du XXe siècle, la psychopathologie a évolué et s'est enrichie grâce à l'avancée des connaissances en neurosciences et en psychobiologie. Aujourd'hui, la psychopathologie est une discipline très avancée qui utilise les dernières technologies pour mieux comprendre les troubles mentaux et pour développer des thérapies efficaces.



## introduction

L'écorce de Quinquina a été introduite dans la médecine européenne au milieu du 17ème siècle , dans des circonstances qui ne sont pas clairement établies . Pendant les deux siècles suivants , cette écorce a été utilisée dans le traitement de la " fièvre paludique " à des posologies , voies et fréquences d'administration très diverses .

Au milieu du 19ème siècle , l'isolement des alcaloïdes actifs de l'écorce de quinqua et la découverte d'un hématozoaire responsable du paludisme ( LAVERAN en 1880 ) , ont rendu le diagnostic et le traitement de la fièvre palustre plus rationnel et plus précis .

Les toxicités oculaire , auditive et cardiovasculaire de la quinine , alcaloïde principal du quinquina , ont été rapidement mises en évidence , surtout après l'administration de doses élevées ( certaines doses recommandées étaient de l'ordre de 96 grains , soit environ 6,2 grammes , par jour ) .

Le premier antipaludéen de synthèse , la Plasmoquine , est apparu en 1926 ; la Chloroquine , elle , fut synthétisée en 1934 par des chimistes allemands du groupe Leverkussen , mais fut rapidement abandonnée par eux , se révélant trop toxique après quelques essais cliniques : il s'agissait de diphosphate de Chloroquine , appelé RESOCHIN® .

Les armées alliées , au contraire , l'adoptèrent en 1944 à la suite du communiqué adressé par DELCOURT , DURAND et SCHNEIDER à l'Etat Major Général le 30 Mai 1943 , communiqué qui faisait part d'une très large expérimentation clinique poursuivie les années précédentes en Tunisie .

Jusqu'aux années 1970 , les intoxications volontaires à la Chloroquine étaient rares en France Métropolitaine , et généralement le fait de militaires ayant vécu hors de l'héxagone . Cependant , les importants mouvements de population ont peu à peu introduits , par l'intermédiaire des "migrants" , ce mode de suicide en France . Dernièrement enfin , la parution en 1982 du livre " Suicide : mode d'emploi " a permis la large diffusion de cette " recette " , et les cas d'intoxications graves , souvent mortelles , se sont multipliés , imposant aux réanimateurs l'élaboration d'un protocole d'étude et de traitement .

CHAPITRE 1 : ETUDE  
PHARMACOLOGIQUE

## Chapitre 1 : étude pharmacologique

### 1) Structure et propriétés physico-chimiques :

#### ORIGINE :

La Chloroquine fut synthétisée en 1934 par le groupe BAYER ; elle fut mise sur le marché en 1937 sous le nom de RESOCHIN : 4-7 dichloroquinoline + 1 diethylamino-4 aminopentane

#### STRUCTURE CHIMIQUE :

nom chimique : 7 chloro-4 (4-diéthylamino-1 méthylbutylamino) quinoline  
ou : N4 (7-chloro-4 quinolinyl)-N'-N'-diéthyl-1 , 4 pentane diamine

structure chimique : la Chloroquine répond à la formule suivante : C<sub>18</sub>-H<sub>26</sub>-Cl-N<sub>3</sub>  
soit le développement suivant :



poids moléculaire : 319,9

dérivés : la molécule de base donne naissance à trois dérivés

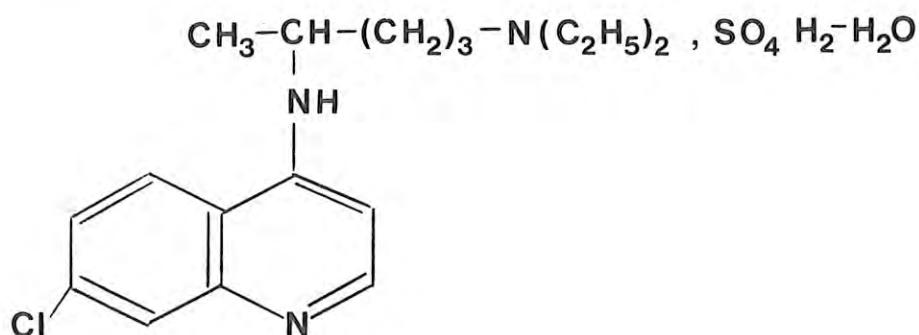
Phosphate : C<sub>18</sub>-H<sub>29</sub>-Cl-N<sub>3</sub>-O<sub>4</sub>-P de poids moléculaire 417,9

Diphosphate : C<sub>18</sub>-H<sub>32</sub>-Cl-N<sub>3</sub>-O<sub>8</sub>-P<sub>2</sub> de poids moléculaire 515,9

Sulfate : C<sub>18</sub>-H<sub>28</sub>-Cl-N<sub>3</sub>-O<sub>4</sub>-S de poids moléculaire 436

#### SULFATE DE CHLOROQUINE :

notre travail s'intéresse plus particulièrement au sulfate de chloroquine (NIVAQUINE\*) qui répond à la formule développée suivante :



La structure de la Chloroquine est, dès à présent, à rapprocher de celle de la Quinine : en effet, toutes deux possèdent un noyau quinoléïque subdivisé en quatre :

- par une chaîne lourde aminée, c'est la Quinine
- par une fonction secondaire aminée (avec une substitution alkyl-aminée), c'est la Chloroquine .

#### PROPRIETES PHYSIQUES :

Chloroquine : poudre cristalline blanche ou jaune pâle , sans odeur , d'un goût amer , au point de fusion entre 87 et 82 degrés Celcius ; insoluble en milieu alcalin , très peu soluble dans l'eau , elle l'est dans le chloroforme , l'éther et les acides dilués .

Diphosphate de chloroquine : poudre blanche , cristalline , amère , soluble dans l'eau à pH acide , pratiquement insoluble dans l'alcool , le méthanol , l'éther ; son point de fusion se situe entre 193° et 195° .

Sulfate de chloroquine : poudre cristalline , blanche , amère , sans odeur , soluble dans l'eau et le méthanol , insoluble dans l'éther , l'acétone , le chloroforme , le benzène et la dioxane ; son point de fusion est entre 205° et 210° .

#### 2) Présentation commerciale :

Très présente dans de nombreux médicaments à travers le monde , la Chloroquine est de loin l'antipaludéen de synthèse le plus prescrit (sulfate de Chloroquine : NIVAQUINE) ; son indication principale , en dehors du traitement et de la prévention du paludisme , reste le traitement de certaines collagénoses : lupus érythémateux , polyarthrite rhumatoïde par exemple .

EN FRANCE : deux médicaments contiennent de la Chloroquine sous des formes différentes :

**COLLAGENAN®** : association de phosphate de chloroquine , de mepacrine et de vitamines B , utilisée dans le traitement des collagénoses .

mis sur le marché en 1963 et commercialisé par le laboratoire SOBIO  
chaque comprimé contient 60mg de phosphate de chloroquine , la boîte de 100 comprimés coûte 18F80ct

**NIVAQUINE\*** : médication antipalustre "de référence", mise sur le marché en 1949, elle est commercialisée par le laboratoire SPECIA ; elle ne contient que du sulfate de chloroquine .

Cette spécialité est actuellement disponible sous diverses formes :

- des comprimés dosés à 100mg par comprimé et vendus en boîte de 20 (9F40ct) ou de 100 (23F70ct).
- un sirop dosé à 5mg/ml et vendu en flacon de 150ml (750mg) au prix de 15F70ct.
- une forme injectable dosée à 100mg par ampoule et vendue par boîte de cinq ampoules (500mg) au prix de 11F50ct.

D'autres formes ne sont actuellement plus commercialisées :

- comprimés dosés à 300mg ( retirés du marché en 1978 , ils devraient être à nouveau commercialisés par le laboratoire SPECIA au cours de l'année 1989 )
- suppositoires à 150 et 300 mg
- solution injectable à 25 et 300 mg .

A L'ETRANGER : de nombreux pays commercialisent des médicaments contenant de la Chloroquine , et si nous avons pu retrouver un grand nombre de ces produits (50) , il ne nous a pas été possible de déterminer pour chacun les différentes posologies et présentations (tableau 1 , pages 17 et 18)

- citons cependant ici un produit commercialisé sous le nom de NIVAQUINE\* en Australie et Grande-Bretagne par le laboratoire May & Baker , qui , s'il possède le même nom qu'un produit français , n'est pas disponible dans le même dosage : en effet chaque comprimé contient 200mg de sulfate de chloroquine (et non plus 100mg) .

tableau n° 1 : Médicaments contenus de la Chloroquine

NOM	laboratoire	pays	présentation
AMOKIN			
ARALEN	Winthrop	Australie Canada USA	500 mg/cp
ARECHIN			
ARTHROCIN	Arcaria	Autriche	
ARTHRICHIN			
AVLOCHLOR	ICI	Australie Inde Grande Bretagne	250 mg/cp
BEMACO			
BEMAPHATE	BM. Labs.		
BEMASULPH	BM. Labs.		
BENAQUIN			
BIPINUIN	Pliva	Yougoslavie	
CHINAMINE			
CHLORAQUINE			
CHLOROCHIN	Streuli	Suisse	
CHLOROQUINA	Bayer		
CHLOROQUINE	United Research		250 mg/cp
Phosphate	Richlym		"
Tablet	Geneva Generics		"
"	Schein		"
"	Goldline Biocraft		"
"	Danbury		250 ou 500 mg/cp
"	West Ward		250 mg/cp
LIDANCHIN	Lidem	Espagne	
LOCARTRIT			
DELAGIL	VHNW	Hongrie	
DICHINALEX	Samova	Italie	
ELOSTOL			
GONTOCHIN			
HELIOPAR	Farmos Group	Turquie	
IMAGON	Astra	Pays nordiques	
IROQUINE			
KLOROKIN			
LAGAQUIN	Lagop	Suisse	
LETAQUIN	Letap	Suisse	
LUPROCHIN			
MALAREX	Durnex	Danemark	
MALARIVON	Farillon	Grande Bretagne	
NIVAUQUINE	May & Baker	B SP N GB Af Sud Australie	200 mg/cp
NOVOCHLOROQU	Novopharm	Canada	250 mg/cp
QUINACHLOR	Cophar	Suisse	
RESOCHIN	Bayer	RFA	
RESOQUINA			
RESOQUINE			
REUMACHLOR			
REUMAQUINE			
RIVOQUINE	Rivopharm	Suisse	
ROQUINE			

tableau n° 1 . Médicaments contenant la Chloroquine

SANOQUIN					
SERVIQUIN	Servipharm	Suisse			
SILBESAN	Atmos	RFA			
SIRAGON	Biochemie	Autriche			
SOLPRINA					
SOPAQUIN					
TANAKAN					
TRESOCHIN	Bayer	RFA			
TROCHIN					

### **3) Mécanismes pharmacologiques :**

La Chloroquine est utilisée dans la prévention et le traitement du paludisme depuis les années 1950 . C'est encore , actuellement , l'antipaludéen le plus prescrit dans le monde , malgré l'apparition de très nombreuses souches de plasmodium chloroquino-résistantes . La Chloroquine et les 4-amino-quinoléines bloquent la synthèse enzymatique de DNA et de RNA , bloquant , ainsi , la multiplication des parasites . C'est un schizonticide actif sur les formes asexuées érythrocytaires des quatres types de plasmodium ( en dehors des souches résistantes ) . Elle est également active sur les gamétoctyes des plasmodium vivax , ovale et malariae et sur les gamétoctyes immatures du plasmodium falciparum . Elle n'a pas d'effet sur les localisations tissulaires secondaires , en particulier hépatique , ce qui explique qu'elle ne peut prévenir les rechutes d'accès palustres .

Elle est également efficace sur l'amibiase hépatique et la giardiase ;

On l'utilise aussi dans la polyarthrite rhumatoïde , les lésions dermiques du lupus érythémateux et dans les autres collagénoses .

Le mécanisme des effets anti-inflammatoires n'est pas connu avec certitude , ces indications se fondent sur les propriétés antihistaminiques et antiprostaglandines de la molécule .

La Chloroquine a pu être utilisée comme anti-arythmique grâce à ses effets "quinidine-like"

#### **4) Métabolisme de la Chloroquine :**

##### **ABSORPTION :**

Le premier renseignement que l'on peut avoir sur l'absorption de la Chloroquine date de 1958 (70) : une autopsie est pratiquée chez un homme de 37 ans décédé d'une intoxication volontaire par NIVAQUINE<sup>\*</sup> ; un échantillon moyen des viscères contient 250mg de NIVAQUINE<sup>\*</sup> pour mille , le contenu gastrique en contenant 1500mg , l'intestin initial 300mg et l'intestin terminal des traces . On pouvait alors supposer une absorption digestive haute de la Chloroquine .

En 1966 VARGA (90) étudie l'absorption digestive de la Chloroquine chez des rats et en déduit :

- une dose létale par voie orale cinq fois plus importante que par voie intestinale (1080mg/kg contre 210mg/kg)

- que l'administration orale de Chloroquine entraîne une diminution de la vitesse d'évacuation gastrique , à faible dose par un effet anesthésique local , et à forte dose par augmentation de la sécrétion acide .

En 1973 , ces travaux sont complétés par ceux de D. CHAMPAGNE (21) qui étudie

- d'une part , l'absorption de la Chloroquine chez le chien en montrant que le siège électif de l'absorption est bien l'intestin et plus vraisemblablement le duodénum ,

- d'autre part , l'action comparée de la Chloroquine et du phénobarbital sur la muqueuse intestinale du lapin montrant que tous deux entraînent une diminution du tonus musculaire pariétal et de l'amplitude des contractions péristaltiques .

Il en conclut que l'absorption gastrique est négligeable , et que celle-ci se fait tout au long du grêle , mais que le blocage du péristaltisme induit une absorption maximale au niveau du duodénum .

Des travaux plus récents (45 , 51 , 90) ont permis de préciser des constantes d'absorption de la Chloroquine chez l'homme :

- la demi-vie d'absorption serait de 2,02 heures +/- 0,73 (51) , ou de 0,56 heure pour d'autres auteurs (90) ,
- sa biodisponibilité de 89% pour les comprimés .

#### CINETIQUE SANGUINE :

A l'ouverture de ce chapitre , nous devons rappeler quelques définitions nécessaires à sa bonne compréhension :

La demi-vie biologique ( $t_{1/2}$ ) : c'est le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration du médicament dans un milieu biologique défini

Le volume apparent de distribution (Vd) : c'est le rapport de la quantité de médicament dans l'organisme à sa concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint . Il s'exprime en l/kg car peut être influencé par les caractéristiques morphologiques de l'individu . Ce n'est pas un compartiment biologique mais un compartiment virtuel .

La biodisponibilité (F) : c'est la fraction d'un médicament qui après administration atteint la circulation systémique .

La clairance (Cl) : c'est le volume théorique (plasmatique , sanguin ou tissulaire) totalement débarrassé du médicament pendant l'unité de temps

De très nombreux auteurs se sont intéressés à l'étude cinétique de la Chloroquine :

En 1970 FREJAVILLE et Coll. , dans un ouvrage de toxicologie clinique et analytique , définissent un taux de concentration sérique maximum entre la 1ère et la 3ème heure après l'absorption , alors que , en 1972 , VIALA et Coll. (93) retrouvent ce taux entre la 3ème et la 6ème heure ; ils signalent également une décroissance plasmatique lente , à raison de 500mg par semaine , et une concentration érythrocytaire deux fois supérieure à la concentration plasmatique .

Les premiers travaux importants sont réalisés en 1983 par GUSTAFSSON et Coll. (45) : en utilisant la Chromatographie liquide de haute performance ( CLHP ) comme méthode d'analyse , la Chloroquine s'est avérée décelable pendant 52 jours dans le plasma et 119 jours dans l'urine après administration d'une dose unique , le pic plasmatique apparaissant entre 1H30mn et 3H après l'ingestion . Les volumes de distribution allaient de 116 à 285 l/kg , la t<sub>1/2</sub> apparente de 7 à 14 jours et la clairance plasmatique totale de 355 à 950 ; la biodisponibilité moyenne , enfin , a été de 78% pour les solutés et de 89% pour les comprimés . La distribution de la Chloroquine a eu une évolution parallèle dans les érythrocytes et dans le plasma ; la fixation aux protéines plasmatiques était de 50 à 65% . Les concentrations de mono déséthyl chloroquine (CqM1 : métabolite principal de la Chloroquine ) observée dans cette étude étaient égales à environ 20 à 35% des concentrations du produit sous forme inchangée .

Ces valeurs (tableau 2 , page 23) sont retrouvées chez la plupart des auteurs (35 , 50 , 51 , 91) mais , si pour FRISK-HOLMBERG et Coll. (37) les paramètres pharmacocinétiques dépendent de la dose ingérée , il n'en est pas de même pour GUSTAFSSON et Coll. (44) .

Dernièrement , les travaux de SORNCHAI-LOOAREESUWAN et WHITE (88) ont permis de mieux cerner la cinétique de la Chloroquine :

- l'étude complète de la cinétique de la Chloroquine n'est pas réalisable à cause de la phase d'élimination terminale qui est extrêmement longue .

- l'analyse de la phase initiale suggère une diminution multiexponentielle des concentrations plasmatiques de Chloroquine (biexponentielle pour 2 sujets et triexponentielle pour 3 sujets )

Tableau n°2 : Cinétique de la Chloroquine

	bio-disponibilité (%)	tps. de demi-absorption (heures)	pic plasmatique (heures)	volume de distribution éryth/plasma (ml)	concentration tps. de demi-élimination (heures)	CqM1 / Cq	clearance plasmatique (ml/min)
<b>FRISK-HOLMBERG (37)</b>							
					3,1 - 312		
<b>FADEKE (35)</b>					217 +/- 96		
<b>FRISK-HOLMBERG (38)</b>							
		1 - 3	800		65 - 1512	0,33	
<b>GUSTAFSSON (45)</b>							
	89(cp), 78(sol.)	1 - 6	116 - 285	4,8	139 - 920	0,2	355 +/- 950
<b>JAEGER (50)</b>							
		2,02 +/- 0,73					
<b>WALKER (50)</b>							
	50 - 65	1 - 8					
<b>ADELUSI (50)</b>							
	0,56 +/- 0,14	2			5	136 +/- 90	
<b>HEATH (46)</b>							
<b>Mac CHESNEY (64)</b>							
				150			
<b>SALAKO (87)</b>							
	5,1 +/- 2,8	181 +/- 48,6			190 +/- 27,7		239 +/- 138

- l'étude concomitante des concentrations plasmatiques de déséthylchloroquine (CqM1) montre une évolution parallèle à celles de Chloroquine (Cq) , la différence la plus importante étant retrouvée à la 1ère heure avec  $(Cq)/(CqM1) = 3,6$  .

La différence entre les concentrations plasmatique et érythrocytaire a également intéressé les auteurs : la concentration érythrocytaire serait de 4 à 5 fois supérieure à la concentration plasmatique (37, 45) , la Chloroquine pénétrant plus , in vitro , dans les hématies impaludées que dans les hématies saines , surtout si le parasite est un plasmodium chloroquino-sensible . Dans une étude récente sur l'évolution simultanée des taux sur plasma et sur sang total , lors d'intoxications à la Chloroquine , BAUD et Coll. (6) ont montré que l'évolution clinique paraissait mieux corrélée avec la mesure du taux de Chloroquine dans le plasma plutôt que dans le sang total .

#### FIXATION ET REPARTITION TISSULAIRE :

La fixation et la répartition tissulaire de la Chloroquine ont surtout été étudiées par les premiers auteurs confrontés aux intoxications par Chloroquine : En effet , ceux-ci étaient souvent en face de problèmes médico-légaux et il leur fallait pouvoir déterminer la dose ingérée approximative à partir de prélèvements viscéraux .

Dès 1951 , BERTAGNA P. (9) étudie la répartition tissulaire de la Chloroquine chez des singes auxquels il a administré 25mg/kg/j du produit pendant 31 jours consécutifs ; c'est dans le foie que la concentration la plus forte a été relevée , puis dans les poumons , le cœur , les reins et la rate .

Les résultats des différents auteurs sont regroupés de façon schématique dans le tableau ci-dessous (tableau 3 , page 25) : il en ressort que les concentrations les plus élevées sont retrouvées au niveau du foie et des reins , ce qui est confirmé par RAKOTOSON et Coll. (76) :

Tableau n°3 : Répartition tissulaire de la Chloroquine

	FOIE	POUMON	COEUR	REIN	RATE
BERTAGNA (9)	1	2	3	4	5
MONDAIN (67)	2	5	4	1	3
ARMAND (3)	1	3	5	4	2
PROUTY (75)					
IFFTSITS (48)	1	4	5	2	3
ROBINSON (84)					
WEINGARTEN (9)	1	3		2	
MONNET (68)	1	3	5	2	4
KIEL (54)	3	2	5	1	4
Synthèse :	1	4	5	2	3

le chiffre 1 représente la concentration la plus forte , le 5 la plus faible

"dans les tissus , la plus forte concentration se trouve dans le foie puis le rein . Elle est beaucoup plus faible dans le cerveau , le coeur , le poumon et la moelle épinière . Il faut noter que le muscle cardiaque retient 2 à 3 fois plus de Chloroquine que le muscle squelettique "....." La Chloroquine ne passe pratiquement pas dans le lait maternel".

#### ACTION DE LA CHLOROQUINE AU NIVEAU CELLULAIRE :

D'une façon globale , la Chloroquine est une base faible qui passe librement les membranes et de ce fait provoque une augmentation de pH à l'intérieur des vésicules intracellulaires des voies de dégradation (lysosomes) , de sécrétion (Golgi) et de recyclage (vésicules d'endocytose , pinocytose) ce qui empêche les fusions de vésicules et l'activité des enzymes lysosomales fonctionnant à pH acide .

Deux types d'action cellulaire sont intéressants ; l'action au niveau des cellules musculaires et plus particulièrement myocardiques , et l'hypokaliémie induite par la Chloroquine .

**Action sur les cellules musculaires et myocardiques** : nous ne reprendrons ici que les études concernant les mécanismes cellulaires lors des intoxications aigües ; les transformations induites par l'administration de Chloroquine au long cours ne faisant pas partie de ce travail .

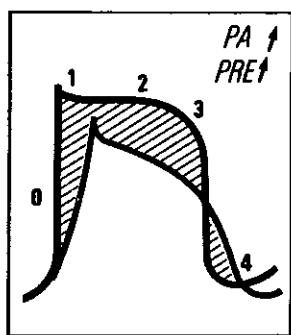
La Chloroquine à , forte concentration , agit sur les systèmes intracellulaires de recaptage du calcium en particulier le réticulum sarcoplasmique (83); elle intervient ainsi directement sur la fibre musculaire entraînant un effet inotrope négatif beaucoup plus marqué pour les fibres lisses .

Ce blocage des canaux sodiques , potassiques et calciques (action stabilisante de membrane , dite "quinidine-like") (20 , 60) , entraîne , au niveau des fibres à potentiel rapide (His-Purkinje et myocarde) une diminution de la vitesse d'ascension du potentiel d'action , un allongement de la durée de ce potentiel d'action et un prolongation de la période réfractaire (schéma ci-dessous) ;

S'y associe une diminution de l'excitabilité membranaire (par déplacement du potentiel seuil) et donc une diminution de l'automaticité des fibres automatiques de Purkinje (60). Au niveau des fibres à potentiel lent, noeud sinusal et noeud auriculo-ventriculaire, l'effet stabilisant de membrane ne semble jouer qu'un rôle secondaire (60).

Notons enfin, que DIOUF et Coll. (30) ont montré, chez le rat, que lors d'une intoxication aigüe la Chloroquine n'a aucune action sur les sites cardiaques de fixation des inhibiteurs calciques ; par contre leur nombre est diminué proportionnellement à l'imprégnation du médicament lors d'intoxications chroniques.

modification du potentiel d'action d'une cellule myocardique par une forte dose de Chloroquine



Hypokaliémie : il semble actuellement acquis (17, 20, 50, 61, 62) que l'hypokaliémie constatée lors des intoxications par la Chloroquine est due à un transfert intracellulaire du potassium. La Chloroquine agit sur la perméabilité membranaire cellulaire en favorisant la réentrée de potassium dans la cellule ; le mécanisme exact reste à élucider. Pour Ph. LECHAT (60), cette hypokaliémie serait, en partie du moins, induite par une stimulation des récepteurs bêta<sub>2</sub> adrénergiques, stimulation due à une diminution de la contractilité myocardique (voir ci-dessus) ; de plus, cette dyskaliémie serait un mécanisme compensateur car elle tend à restaurer une stabilité membranaire par inhibition relative de la Na-K ATPase.

CATABOLISME :

La Chloroquine est catabolisée au niveau hépatique comme nous le présentons dans le tableau 4 (page 29). Il n'y a pas de modification structurale du noyau quinoléique , ni de conjugaison des dérivés .

Le dérivé monodéséthylé possède une faible activité antipaludéenne ; c'est le dérivé le plus abondant par rapport aux autres , mais il est pratiquement inexistant aux concentrations tissulaires basses de Chloroquine . Il apparaît très précocément dans le sang après une ingestion unique massive ; lorsque la fixation de la Chloroquine est saturée , le taux de monodéséthylchloroquine augmente , probablement par déviation de la molécule sur la voie du catabolisme .

ELIMINATION DE LA CHLOROQUINE :

L'élimination de la Chloroquine est essentiellement urinaire , le produit étant peu retrouvé dans les fèces .

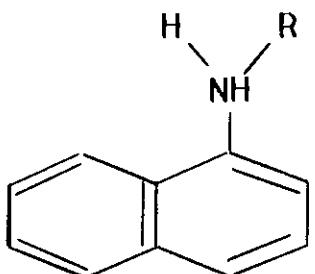
Elimination urinaire :

Quantitative :

Dans son travail , D. CHAMPAGNE (21) cite une fiche analytique du laboratoire SPECIA qui précise que 48 heures après l'ingestion , 12% du produit sont éliminés dans les urines et que ce chiffre atteint 25 à 28% après 7 jours .

Auparavant , en 1969 , Mac CHEYNEY et Coll. (64) montraient que 77 jours après l'administration de 310mg/j de Chloroquine pendant 14 jours , 55% de la dose absorbée était retrouvée dans les urines . Ces chiffres mettaient l'accent sur une élimination très longue de la Chloroquine , VIALA (93) estimant que l'élimination urinaire , en cas d'administrations répétées , se stabilise à 14 à 27% de la dose quotidienne ingérée .

Tableau n°4 : catabolisme de la Chloroquine ( d'après VIALA (93) )



soit R la chaîne latérale :

- 1)  $R = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH-(CH_2)_3-N \\ | \\ C_2H_5 \end{array}$  Chloroquine
- 2)  $R = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH-(CH_2)_3-N \\ | \\ C_2H_5 \end{array}$  monodeséthyl-chloroquine  
(amine secondaire)
- 3)  $R = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH-(CH_2)_3-N \\ | \\ H \end{array}$  dideséthyl-chloroquine  
(amine primaire)
- 4)  $R = \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH-(CH_2)_3-CH_2-OH \end{array}$  hydro 4 dideséthyl-chloroquine
- 5)  $R = H$  amino 4 chloro 7 quinoléïne

D'autres travaux plus anciens (53, 85), on montre que si l'élimination dans des conditions normales se stabilisait à 23% de la dose quotidienne ingérée, l'acidification des urines (par ingestion de chlorure d'amonium) élevait ce taux à 35%, alors que, au contraire, l'alcalinisation (par bicarbonate de sodium) le diminuait à 13%.

Dans des travaux plus récents, SORNCHAI-LOOAREESUWAN et WHITE (88) estiment que l'élimination urinaire journalière équivaut à 4,5% de la dose absorbée, et FADEKE ADEROUNMU (35) pense que 9% de la dose administrée est excrétée dans les premières 24 heures et que l'élimination urinaire est initialement rapide puis plus lente, réalisant une courbe de type exponentiel.

**Qualitative :**

- le pourcentage d'élimination de la chloroquine varie sensiblement en fonction des composés en cause (96) : il est plus important pour le diphosphate de chloroquine que pour le sulfate ou la chloroquine base.

- la Chloroquine est éliminée sous forme de Chloroquine base, pour une grande partie, et sous forme de métabolites, dont le plus important est un composé monodéséthylé (CqM1) ; les proportions varient suivant les auteurs :

pour GUSTAFSSON (45), on note Cq=70%, CqM1=23%, autres métabolites=7%

pour WHITE (100), Cq=42 à 47% et CqM1=7 à 12%

pour Mac CHENEY (64), enfin, Cq=59%, CqM1=38% et un composé di-déséthylé=3%

**Clairance rénale :**

Les valeurs retrouvées varient peu en fonction de la voie d'administration ,

- 142 à 443 ml/mn après une ingestion (87)
- 145 +/- 93,5 ml/mn après une injection I.M. (35 , 87) , représentant alors 22% de la clairance plasmatique ,
- 260 à 765 ml/mn en regroupant les voies orale et intraveineuse (100)

**Elimination fécale :**

Tous les auteurs s'accordent pour dire qu'elle est faible , de l'ordre de 10% (21 , 64 , 93) .

L'élimination biliaire n'a été étudiée que chez l'animal , elle est réelle mais contre balancée par une réabsorption intestinale ; l'existence d'un cycle entéro-hépatique ne ferait qu'accroître la toxicité de la Chloroquine (96) .

**CHAPITRE 2 : ETUDE**  
**TOXICOLOGIQUE**

## Chapitre 2 : étude toxicologique

### 1) TOXICOLOGIE ANALYTIQUE :

#### EXTRACTION (21, 93)

Deux notions essentielles déterminent le choix de la méthode d'extraction de la Chloroquine : - ses liaisons aux protéines ,  
- ses conjugaisons éventuelles .

La technique variera donc en fonction du milieu biologique sur lequel doit s'effectuer la recherche du toxique .

Pour l'urine , l'extraction se fait classiquement par l'éther en milieu alcalin .

Pour les tissus , la Chloroquine se fixe solidement aux protéines , il faut donc la libérer par hydrolyse à chaud en milieu alcalin (KOH à 60% ) , le toxique libéré étant ensuite totalement extractible par l'éther .

Pour le sang , il est préférable d'opérer sur sang total ou sur les érythrocytes car la Chloroquine se fixe électivement sur ces derniers ; les échantillons doivent être recueillis sur anticoagulant , l'extraction se faisant ensuite comme pour les tissus (39)

D'autres procédés ont été utilisés par certains auteurs (48 , 64 , 96) de façon plus ponctuelle .

### **CARACTERISATION ET DOSAGE :**

Notre propos n'est pas de reprendre ici toutes les techniques de dosage qualitatif (caractérisation) et quantitatif (dosage proprement dit) décrites dans la littérature (21). Nous nous intéresserons plus aux méthodes actuelles de dosage, la spectrométrie U.V., la fluorimétrie et surtout la chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou High Performance Liquid Chromatography des auteurs anglo-saxons), technique utilisée à NANCY, ainsi que les toutes nouvelles techniques immunochimiques.

Spectrométrie dans l'ultra-violet (21, 68, 94) : L'extrait éthétré, acidifié par l'acide acétique, est évaporé à sec puis repris par l'acide sulfurique ; la technique, décrite la première fois en 1958 par PROUTY et KURODA (75), consiste alors à mesurer l'extinction à 343nm de cet extrait sulfurique obtenu à partir du milieu concerné. Cette technique, possédant une bonne spécificité (spectre caractéristique de la Chloroquine) ne possède cependant pas une sensibilité nécessaire à la détection précise de faibles concentrations ni à la séparation de la Chloroquine et de la Monodéséthylchloroquine.

Fluorimétrie (76) : cette technique, plus sensible que la précédente, est appliquée après extraction par heptane ou di-chloro-éthane en milieu alcalin sur la forme salifiée de l'alcaloïde. La fluorescence est mesurée à 405nm après excitation à 350nm.

Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance (CLHP) (38) : Décrite en 1982 par ALVAN et Coll. (1), cette technique permet une bonne différenciation de la Chloroquine et de la déséthylchloroquine en les mesurant les deux simultanément (39) ; la détection se fait par fluorescence et l'on ne décrit pas d'interférences possibles (35). La sensibilité la plus basse pour cette méthode est de 1ng/ml pour la Chloroquine et 0,5ng/ml pour la déséthylchloroquine.

C'est essentiellement cette technique qui a actuellement la préférence des auteurs, c'est également celle utilisée à NANCY.

les méthodes immunochimiques (39) : techniques récentes, elles présentent l'avantage de s'effectuer sans extraction préalable, de présenter une excellente sensibilité (prophylaxie) et de se prêter à une grande série de dosages (épidémiologie). Spécifique, cette méthode permet la seule reconnaissance de la Chloroquine et de ses métabolites déséthylés (avec une plus faible réactivité). La sensibilité est de l'ordre de 0,8 micro-gr/l.

## **2) EFFETS TOXIQUES :**

### **SEUILS DE TOXICITE AIGUE:**

Si , en 1961 , LARRIBAUD (58) jugeait que l'on ne pouvait pas , à l'époque , déterminer la dose toxique pour l'homme (il donnait alors une DL50 de 100mg/kg pour le lapin et de 400mg/kg pour la souris) , CONSTANTIN (25) , en 1966 , après une série de 20 intoxications par la Chloroquine , écrivait : "la dose de 2 grammes apparaît comme grave , voir limite ".

Actuellement , et même si des décès ont été décrit pour des doses de 2.25 à 3 gr (26) , les auteurs (49 , 51 , 79) s'accordent pour reconnaître , chez l'adulte :

- Dose toxique = 20mg/kg**
- Dose potentiellement létale = 30mg/kg**
- Dose létale = 40mg/kg** (en l'absence de réanimation spécialisée précoce) .

remarque : le livre "Suicide mode d'emploi" dont nous reparlerons , conseille l'absorption de 3 à 4 grammes de Chloroquine ( 30 à 40 comprimés de NIVAQUINE ) , ce qui correspond à environ 40mg/kg pour un adulte .

**Pour un enfant , la Dose toxique admise est de 25mg/kg .**

RIOU et Coll. (79) ont dernièrement décrit une classification des intoxications à la Chloroquine , dont l'un des critères est la dose ingérée :

- Une dose ingérée supérieure à 3g indique une intoxication sévère,**
- Une dose supérieure à 5g une intoxication mortelle.**

Une autre classification , décrite auparavant par VITRIS et AUBERT (95) , prend en compte la dose ingérée mais également la Chloroquinémie mesurée à la 4ème heure après l'ingestion . ils déterminent ainsi :

- *intoxication bénigne*: Dose absorbée inférieure à 2gr  
Chloroquinémie inférieure à 2,5mg/l

- *intoxication moyenne*: Dose absorbée entre 2 et 4gr  
Chloroquinémie entre 2,5 et 5mg/l

- *intoxication grave*: Dose absorbée supérieure à 4gr  
Chloroquinémie supérieure à 5mg/l

Nous reverrons , lors de notre discussion , les avantages et inconvénients de ces classifications , et citerons celle qui nous semble la plus adaptée à notre travail .

#### **INTOXICATION CHRONIQUE :**

Il n'est pas dans notre propos de traiter l'intoxication chronique par la Chloroquine en détail . Nous rappellerons cependant les principaux symptômes observés lors de telles intoxications .

Les tableaux d'intoxication chronique à la Chloroquine ont surtout été décrits lors du traitement de collagénoses , avec des prises quotidiennes durant depuis plusieurs années . Cette toxicité interresse plusieurs systèmes :

a) gastro-intestinal (21 , 50) : nausées et anorexie sont fréquemment retrouvées , les vomissements sont plus rares ; ces troubles seraient dus à l'action directe de la Chloroquine sur la muqueuse gastro-intestinale .

b) oculaire (21 , 50) : kératopathie ( troubles de l'accomodation , opacités cornéennes ) habituellement réversible à l'arrêt du traitement , diplopie en début de traitement et régressant rapidement , rétinopathie , enfin , ( dégénérescence pigmentaire ) souvent irréversible lors de traitements au long cours , sont les principales atteintes constatées par toxicité directe .

c) dermatologique (50) : peuvent être retrouvés : prurit , éruption papulaire , dermatose exfoliative , photosensibilisation , alopecie , décoloration des phanères , hyperpigmentation ....

d) neuro-musculaire (33 , 34 , 72) : au terme de neuromyopathie à la Chloroquine proposé dès 1963 par WHISNANT , et consacré par l'usage , correspond , désormais , un tableau bien précis :

- traitement prolongé par de la Chloroquine (plus d'un an)
- association tant sur le plan clinique qu'électromyographique de signes neurogènes et myogènes .
- aspect histologique caractéristique de myopathie vacuolaire
- présence de troubles de la pigmentation et parfois de lésions oculaires .

remarque : L'électromyographie montre une atteinte neurogène , avec activité de repos à type de fibrillation et potentiels évoqués à fréquence élevée , et une atteinte myogène avec des potentiels de courte durée ou polyphasiques . Le diagnostic est assuré par la biopsie musculaire qui montre de nombreuses vacuoles contenant une substance granuleuse , sans signes inflammatoires ou vasculaires , siégeant à l'intérieur des fibres musculaires mais aussi des cellules endothéliales et adventicielles des parois des capillaires musculaires . La microscopie électronique précise la nature lipoprotéïque et glucidique des débris (15 , 29) .

e) cardio-vasculaire : La Chloroquine au long cours semble avoir une toxicité myocardique " à deux niveaux " entraînant , d'une part des troubles de conduction , et d'autre part une cardiomyopathie hypertrophique .

*troubles de conduction* (10, 20) : Un enregistrement du faisceau de HIS a pu être réalisé lors d'un bloc auriculo-ventriculaire dans une intoxication chronique par la Chloroquine. Cet enregistrement a permis de situer ce trouble de conduction : il est distal, intraventriculaire. (prolongation du segment HV avec durée normale des segments PA et AH). Ce trouble semble en relation avec une modification marquée des échanges calciques membranaires (30).

*cardiomyopathie* (63) : Le tableau clinique peut faire évoquer une cardiomyopathie induite par la Chloroquine (hypertrophie bi-ventriculaire et défaillance cardiaque chez un patient traité depuis longtemps par Chloroquine) mais une biopsie myocardique (77) semble nécessaire pour porter le diagnostic. Cette biopsie permet de retrouver des images semblables à celle décrites dans l'atteinte des muscles squelettiques.

f) autres (50) : ont également été décrits : psychose toxique hallucinatoire, surdité, leucopénie, méthémoglobinémie ..... mais les observations sont trop peu nombreuses pour se prononcer avec certitude.

### **TOXICITE AIGUE :**

La toxicité aigüe de la Chloroquine fait naître deux types de signes :

- des signes cliniques : neuro-sensoriels, cardio-vasculaires et digestifs.
- des signes biologiques : hypokaliémie, et parfois méthémoglobinémie.

Nous ne reviendrons pas ici sur l'action cellulaire de la Chloroquine, décrite dans le chapitre précédent, mais nous nous attacherons à décrire les conséquences cliniques de cet action.

a) signes neuro-sensoriels:

manifestations neurologiques (10 , 21 , 50): céphalées , agitation et obnubilation sont fréquemment retrouvées ; l'existence d'un coma profond , calme , hypotonique est aussi décrite , les convulsions sont plus rares . Ces symptômes neurologiques sont probablement en relation avec un effet toxique direct de la Chloroquine sur le système nerveux central , mais il est toujours difficile de trouver ce qui vient à la Chloroquine ou à l'état hémodynamique du patient .

manifestations sensorielles : elles sont fréquentes et traduisent une atteinte des IIème et VIIIème paires crâniennes . On peut les rattacher à une toxicité directe de la Chloroquine et ils ont valeur d'alarme car apparaissent précocement , avant les troubles hémodynamiques et neurologiques (10). Pour PREDINE (74), ils apparaissent vers la 4ème heure , pour CHAMPAGNE (21), dès la deuxième .

deuxième paire (10 , 21 , 74): les troubles les plus souvent rencontrés sont une diminution de l'acuité visuelle , une diminution du champ visuel , une vision floue ; ces troubles sont transitoires , régressant sans séquelles , le spasme de l'artère centrale de la rétine semble en être l'explication la plus satisfaisante . De rares cas d'amaurose ont également été décrits .

huitième paire (10 , 21): l'atteinte cochléo-vestibulaire , elle aussi fréquente , se manifeste surtout par des vertiges , une hypoacusie , des acouphènes ; ces signes régressent également sans séquelles .

b) signes cardio-vasculaires:

Les manifestations cardio-vasculaires de l'intoxication aigüe ont été constatés très tôt (14 , 58) , mais il a fallu attendre 1970 pour que Don MICHAEL et Coll. (31) puissent enregistrer un électrocardiogramme lors d'un arrêt cardiaque dû à la Chloroquine . Cet enregistrement objectivait une bradycardie à QRS larges et Don MICHAEL écrivait : " la drogue réduit l'excitabilité et la conductivité du myocarde mais pas la vitesse de l'impulsion ni le potentiel de dépression myocardique ". Ces conclusions étaient ensuite confirmées par de nombreux auteurs (21) sur des modèles expérimentaux canins , l'ECG retrouvant une inversion de l'onde T , un sous-décalage du segment ST et un espace QTc augmenté .

Les récentes connaissances sur la "cyto-toxicité" de la Chloroquine ont permis de mieux préciser les manifestations cardio-vasculaires (10 , 60) ; L'effet Quinidine-like est responsable :

- d'un élargissement du QRS et de l'espace QT ,
- de la survenue de troubles du rythme ventriculaires par le fait de phénomènes de réentrée et non d'hyperautomaticité ,
- d'une chute tensionnelle ,
- et , lors d'intoxications sévères , d'un allongement de l'espace PR .

Les arrêts cardio-circulatoires des intoxications sévères sont le fait , soit d'une asystolie par inexibilité , soit d'une fibrillation ventriculaire précédée ou non par une tachycardie ventriculaire ou des torsades de pointe .

La tachycardie sinusale précoce , enfin , est dûe , soit à un effet parasympatholytique , soit à une stimulation adrénnergique compensatrice de la chute de la contractilité .

La Chloroquine est donc une substance : - **inotrope négative**

- **pro-arythmogène**
- **vasodilatatrice artérielle** .

**Les effets cardiaques de la Chloroquine sont identiques à ceux des antiarythmiques du groupe Ia de VAUGHAN et WILLIAM**

### c) signes digestifs :

Fréquents à la phase précoce de l'intoxication (10) , les vomissements s'expliquent par l'action directe de la Chloroquine , à forte dose , sur le tractus digestif . On constate (21) , en effet , une augmentation de la sécrétion acide de l'estomac , avec diminution du tonus et de l'amplitude des contractions pariétales , responsables d'un ralentissement de la vidange gastrique et du transit intestinal .

Ces vomissements , associés aux troubles de la conscience , sont responsables des fréquentes pneumopathies d'inhalation (10) .

d) hypokaliémie :

Il est intéressant de constater que les premières observations d'intoxication à la Chloroquine ne sont pas état de cette hypokaliémie ; l'explication en est probablement que l'hypokaliémie survient lors d'intoxications sévères , intoxications qui ne permettaient pas , avant la venue des nouvelles techniques de réanimation , la survie des patients concernés .

C'est en 1983 que VITRIS et Coll. (95) ont remarqué l'existence de cette hypokaliémie : " le dosage systématique du potassium sanguin a permis de mettre en évidence une diminution de son taux chez tous nos intoxiqués " , " il existe donc dans les intoxications à la Chloroquine une hypokaliémie , confirmée par la présence d'une onde U à l'électrocardiogramme , qui pourrait expliquer certains arrêts cardiaques brutaux " .

Cette hypokaliémie a été depuis étudiée par de très nombreux auteurs et l'on peut actuellement assurer :

- l'hypokaliémie est précoce , surtout présente lors d'intoxications graves (52)
- il existe une bonne corrélation entre la valeur de la kaliémie et la gravité de l'intoxication (7 , 51)
- l'étude du bilan potassique plaide en faveur d'un mécanisme de transfert intracellulaire (10 , 17 , 41 , 52 , 61 , 62)
- l'alcalose et les catécholamines ne sont pas en cause (10 , 62) , mais l'hypokaliémie est peut-être due à une stimulation Béta2-adrénergique consécutive à la diminution de la contractilité myocardique (60) ; de plus cette hypokaliémie est elle même un mécanisme compensateur car elle tend à restaurer l'excitabilité membranaire et l'inotropisme par inhibition relative de la Na-K ATPase (60).

e) Méthémoglobinémie :

Lors d'une absorption massive , la Chloroquine peut-être responsable d'une Méthémoglobinémie aiguë toxique (11) . A l'état physiologique , la proportion de Méthémoglobine ne dépasse pas 1 à 3 % de l'hémoglobine circulante .

Dans la classification des produits responsables de Méthémoglobimétrie toxique , la Chloroquine appartient , comme les autres antipaludéens de synthèse , au groupe des dérivés aminés et nitrés aromatiques : l'intoxication par la Chloroquine peut provoquer une hémolyse en cas de déficit en G6PD ; la formation initiale de Méthémoglobin est controversée , mais il s'agit d'un mécanisme d'oxydation indirect par l'intermédiaire d'un métabolite oxydant .

La molécule de Méthémoglobin est impropre au transport d'oxygène , la cyanose " gris-ardoisée " prédominant aux extrémités , signe clinique caractéristique , n'apparaît que pour un taux de Méthémoglobin d'au moins 10 % , soit 1,5 g/100ml .

CHAPITRE 3 : ETUDE  
THERAPEUTIQUE

## **Chapitre 3 : étude thérapeutique**

Il nous est apparu intéressant , dans ce travail , de faire un rapide rappel de " l'historique " du traitement de l'intoxication aiguë par la Chloroquine .

### **PREMIERE PERIODE : les cas médico-légaux :**

Si la toxicité de la Chloroquine était connue des chercheurs allemands dès sa synthèse , il semble que le premier cas d'intoxication aiguë , décrit dans la littérature , soit celui du jeune G..... , 24 ans , présenté par J. BOURRELIER et R. LEBRETON en 1955 (14). Ce jeune patient devait décéder dans un tableau convulsif et , déjà à l'époque , les auteurs attiraient l'attention sur l'anormale facilité à se procurer de la NIVAQUINE' : Mr. G..... , en effet , avait reçu , à sa libération du service militaire , une boîte de 1000 comprimés de NIVAQUINE' pour se traiter en cas de crise paludéenne !

Trois ans plus tard , PILLE et Coll. (73) puis OLLIVIER et Coll. (70) , devaient également décrire deux cas d'intoxication mortelle par la NIVAQUINE' , les patients décédant rapidement malgré un traitement symptomatique d'urgence .

Il faut attendre 1961 pour que LARRIBAUD et Coll. (58) publient une étude assez complète pour l'époque sur cette intoxication ; à partir de deux observations et d'une revue de la littérature , ils proposent un tableau clinique et envisagent des moyens thérapeutiques : c'est le début de " l'époque " du traitement symptomatique .

**DEUXIEME PERIODE : le traitement symptomatique :**

les déductions de LARRIBAUD et Coll. amènent donc certaines attitudes :

- s'il n'est pas immédiat , le lavage d'estomac est inefficace et même dangereux par la perte de temps qu'il occasionne ;
- les tonicardiaques et vasopresseurs puissants sont utilisés pour combattre l'action de la Chloroquine sur le coeur , action qui est dès lors reconnue comme semblable à celle de la quinine ;
- l'assistance respiratoire avec désobstruction des voies aériennes est primordiale , comme dans tout coma toxique ;
- la possibilité d'un arrêt cardiaque brutal doit faire se tenir prêt à la réalisation d'un massage cardiaque ;
- l'élimination du toxique doit être favorisée par alcalinisation des urines et , éventuellement épuration extra-rénale .

Ces préceptes thérapeutiques ont longtemps servi au traitement de l'intoxication aigüe par la Chloroquine (25 , 39 , 71) bien que certains auteurs aient proposé des traitements adjuvants :

- injection rétro-oculaire de vasodilatateurs (36 , 56) ;
- lavage chirurgical du grêle (19) ;
- perfusion intraveineuse rapide de 500ml de soluté molaire de lactate de sodium pour réactiver la "pompe à sodium" (18) , avec exceptionnellement montée d'une sonde de stimulation endocavitaire associée à la perfusion intraveineuse de tosylate de brétylium (10 micro-g/kg) (BRETYLATE') comme le suggèrent l'école nancéenne de cardiologie et SAINTY et Coll. (86) .

- hémodialyse , encore recommandée par certains auteurs bien qu'elle n'ait pas fait preuve de son efficacité : en effet , l'hémodialyse ne permettrait que l'épuration de 5 % de la dose administrée (40 , 89) ; de plus , il a été constaté (46) un effet rebond de l'hémodialyse sur les taux de chloroquinémie , effet rebond qui ne s'accompagnait pas de manifestations cliniques , ce qui renforçait l'idée que le compartiment sanguin n'était pas un lieu de toxicité directe (46) . Cette inefficacité relative est due au large volume de distribution de la Chloroquine .

En 1980 , BONDURAND et Coll. (13) publient des observations cliniques d'intoxications mixtes à la Chloroquine et au diazepam (VALIUM<sup>\*</sup>) dans lesquelles ils relèvent une diminution des signes de l'intoxication à la Chloroquine et une réduction de la mortalité . C'est le début de la recherche d'un traitement spécifique .

### **TROISIEME PERIODE : le traitement spécifique :**

Cette constatation empirique d'un rôle " antagoniste " du diazepam dans les intoxications à la Chloroquine a été confirmée par de nombreux travaux expérimentaux sur lesquels nous allons revenir .

Cependant , avant même que le mécanisme d'action soit élucidé , de nombreux auteurs , comme VITRIS et AUBERT (95) préconisaient l'emploi de VALIUM<sup>\*</sup> dans le traitement de ces intoxications : on voyait alors apparaître un nouveau schéma thérapeutique qui améliorait nettement le pronostic :

- installation du malade et mise sous contrôle ECG
- mise en place d'une voie veineuse
- injection de diazépam à raison de 0,5mg/kg
- lavage gastrique et éventuellement assistance respiratoire
- diurèse osmotique neutre et administration de diazépam ; 0,1mg/kg / 100mg de Clq ingérée / 24h

Comme nous l'avons signalé , de nombreux travaux ont étudié l'action du diazépam dans l'intoxication à la Chloroquine tant lors d'expériences , sur différents modèles animaux (22 , 27 , 42 , 55 , 61 , 78 , 80) que chez l'homme lors de tableaux cliniques sévères (26 , 47 , 95) .

Nous ne reprendrons pas dans le détail toutes ces études , mais nous allons en détacher les faits les plus importants :

- le diazépam apporte des effets bénéfiques importants , en améliorant les donnée électrocardiographiques et hémodynamiques , en augmentant la diurèse ce qui augmente la quantité de Chloroquine éliminée dans les urines ( l'augmentation de la diurèse étant probablement due à un état hémodynamique meilleur ) (78) .

- Ce phénomène de protection du cœur par le diazépam persiste tant que son action se prolonge (55) .

- l'action " antidote " du diazépam est très probablement due à des effets électrophysiologiques inverses de ceux de la Chloroquine (22) , le support de cette action antiarythmique passerait par l'existence de récepteurs myocardiques aux benzodiazépines mis en évidence chez l'homme , dans des conditions physiologiques , au moyen de la Tomographie d'Emission de Positons (22) .

- au contraire , pour GNASSOUNOU et Coll. (42 , 43) , il sagit d'un mécanisme central .

L'action bénéfique du diazépam ( VALIUM® ) étant acquise , il fallut ensuite réaliser un protocole thérapeutique admis par tous , c'est la " quatrième période "

#### **QUATRIEME PERIODE : le protocole thérapeutique actuel (98) :**

Une intoxication par la Chloroquine est une ***Urgence Thérapeutique*** : le traitement doit être entrepris à la phase ***pré-hospitalière*** , dans une ***Unité mobile de réanimation*** .

#### **Correction de l'état hémodynamique :**

- l'adrénaline (8) est le cardiotonique de choix car inotope positive , vasoconstrictive et cardio-accelératrice ; elle est utilisée à la seringue électrique à la dose de 0,25 micro-g/kg/mn , éventuellement augmentée par paliers de 0,25 micro-g/kg/mn .

- l'isoprénaline ( ISUPREL<sup>®</sup> ) peut être employée à faible dose en association avec l'adrénaline pour accélérer la fréquence cardiaque et ainsi éviter les troubles du rythme par réentrée .

- l'atropine , cardio-accélératrice peut éventuellement être employée en situation d'urgence ( 0,5 à 1mg IV ) .

- les sels hypertoniques de sodium ( lactate ou bicarbonate molaires) seront utilisés dès qu'il existe un trouble de conduction intra-ventriculaire .

- les solutés de remplissage , les sels de magnésium et le choc électrique externe pourront , ponctuellement , avoir leurs places .

intubation endo-trachéale et ventilation mécanique : sont préconisées dans les formes graves :

- intubation de type " estomac plein " avec l'aide d'un barbiturique à action rapide , thiopental ( NESDONAL<sup>®</sup> ) 5 mg/kg en IV .

- ventilation mécanique avec une FiO2 de 40 % .

administration de diazépam ( VALIUM<sup>®</sup> ) dont les modalités ne sont pas admises par tous :

- intérêt d'une dose de charge : bolus de 0,5mg/kg (5) ?  
- dose initiale de 2mg/kg IV en 30 minutes (79 , 81 , 82) ?  
- posologie journalière de 0,5 à 4mg/kg ?  
- administration pendant 48 heures , les conditions d'arrêt étant la stabilité hémodynamique , la normalité ECG . , une chloroquinémie infra-toxique (79) .

- REMARQUE : l'administration de diazépam a été récemment remise en cause par GNASSOUNOU et Coll. (43) qui lui préfèrent le clonazépam ( RIVOTRIL<sup>®</sup> ) .

lavage gastrique , en milieu spécialisé , sous monitorage cardiaque , avant la 6ème heure .

correction de l'hypokaliémie, prudente, sauf si elle est associée à la survenue de nombreuses extrasystoles ventriculaires ou de torsades de pointe.

le traitement des troubles visuels par administration intraveineuse ou rétробulbaire de vasodilatateurs est habituel devant l'apparition de signes cliniques, mais ne semble pas indispensable ni même utile, aucune séquelle visuelle n'ayant été constatée à ce jour.

#### EVALUATION DE LA GRAVITE :

Facteur essentiel qui conditionne la mise en route du traitement, l'évaluation de la gravité des intoxication à la Chloroquine, bien que non unanimement reconnue, répond habituellement au schéma définit par RIOU, BARRIOT et BAUD (83) :

intoxication benigne	intoxication grave	intoxication mortelle
dose inférieur à 3g	dose supérieure à 3g	dose supérieure à 5g
PAS sup. 90 mmHg	PAS inf. 90 mmHg	PAS inf. 80 mmHg
QRS inf. 0,10 sec.	QRS sup. 0,10 sec.	QRS sup. 0,12 sec.
	troubles du rythme	troubles du rythme

PAS - Pression Artérielle Systolique

les formes graves et mortelles nécessitent la mise en route précoce du protocole thérapeutique ;

les formes dites " bénignes " imposent :

- une surveillance en soins intensifs ( tension artérielle, ECG ... )
- un lavage gastrique ,
- la mise en route d'une diurèse osmotique alcaline ou non ,

- et , pour certains auteurs (23) , l'administration préventive de diazépam , afin d'éviter la survenue de troubles du rythme , bien qu'aucune étude n'ait montré l'effet préventif du diazépam dans de telles circonstances ; notons également que l'administration de fortes doses de VALIUM® fait courir le risque de la survenue d'une détresse respiratoire brutale

## CHAPITRE 4 : PRESENTATION DES OBSERVATIONS

## **Chapitre 4 : présentation des observations**

Nous nous proposons donc , dans ce travail , de réaliser une étude rétrospective sur une série de 23 intoxications aiguës à la Chloroquine hospitalisées dans le service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalier Régional de Nancy ( Pr. A. LARCAN et Pr. H. LAMBERT ) . Notre étude s'étend de Février 1970 , date de l'ouverture du service , à Février 1989 , soit sur une durée de 19 ans .

Nos critères d'inclusion sont relativement simples , car entrent dans cette étude toutes les intoxications aiguës à la Chloroquine hospitalisées dans le service , quelle que soit la dose absorbée , l'âge du patient , la pathologie associée éventuelle .

Nous présenterons en premier lieu nos Observations , puis nous en réaliserons la synthèse et comparerons nos résultats avec ceux de la littérature . Nous essayerons , enfin , d'en retirer un schéma clinique et thérapeutique des intoxications aiguës à la Chloroquine .

### **OBSERVATION N° 1 : Octobre 1970**

Monsieur P..... Michel , 39 ans , chauffeur , est admis à 22 heures au service des urgences après absorption , à but suicidaire , dans l'après-midi , d'une quantité indéterminée de barbituriques ( SOMELAL® et NIRIDOR® ) et de Chloroquine ( NIVACINE® ) .  
L'examen clinique initial met en évidence une désorientation temporo-spaciale avec des propos incohérents , une hypertonus modérée globale avec des Réflexes ostéo-tendineux vifs et symétriques et un myosis bilatéral ; l'examen cardio-vasculaire est sans particularités malgré une TA diastolique un peu élevée (TA = 150/100 mmHg) , et l'ECG est strictement normal .  
Les premières explorations biologiques se révèlent normales ( kaliémie = 4,4 meq/l ) , la barbitémie du lendemain s'élève à 6 mg/l .  
Mr. P..... bénéficie d'un lavage gastrique et d'une diurèse osmotique neutre , et quitte le lendemain le service de réanimation , l'évolution étant tout à fait satisfaisante .

### OBSERVATION N°2 : Mars 1972

Mademoiselle P..... Carole , 15 ans , lycéenne , est admise au service de réanimation 2 heures après l'absorption , à but autolytique , d'une vingtaine de comprimés de NIVAQUINE® 100mg , soit 2 grammes de Chloroquine . Ce médicament se trouvait dans la pharmacie familiale , son père étant traité pour paludisme ;

L'arrivée à l'hôpital a été précédée de vomissements , et l'interrogatoire initial objective des vertiges avec des céphalées asymptomatiques , des nausées , des parésisthésies des extrémités .

L'examen cardio-vasculaire retrouve un pouls régulier à 120/mn , une tension artérielle à 100/60 mmHg et , à l'ECG , un aplatissement des ondes T dans toutes les dérivations avec un espace QT à 0,38 seconde pour un QTc à 0,33 .

La biologie initiale de retrouve aucune anomalie ( kaliémie = 4,6 meq/l ) , pas plus que les explorations toxicologiques " standard " (la chloroquinémie n'étant pas encore réalisée au laboratoire) .

Mademoiselle P..... bénéficie d'un lavage gastrique , d'une diurèse osmotique neutre et d'une surveillance électrocardioscopique continue .

L'évolution est rapidement favorable avec une normalisation du pouls ( 85/mn ) , de la TA ( 120/70 mmHg ) et du tracé ECG dans les 12 heures . La patiente sort du service au troisième jour , après une consultation psychiatrique qui replace son geste dans un contexte de difficultés scolaires .

### OBSERVATION N°3 : Avril 1973

Mademoiselle C..... Edith , 22 ans , enceinte de 1 mois , est admise au service des urgences quelques heures après l'absorption d'une vingtaine de comprimés de NIVAQUINE® 100mg , à but abortif , sur les conseils d'une voisine qui lui a fourni ce médicament . Sa venue au service des urgences a été motivée par l'apparition de vomissements .

A l'entrée , la patiente est consciente , ne présente pas de troubles oculaires , mais se plaint de nausées tenaces . La TA est à 90/60 mmHg , le pouls à 90/mn , l'ECG strictement normal ; les pupilles sont symétriques , en myosis , et le fond d'oeil , normal à droite , objective des vaisseaux très fins à gauche

Au cours d'une tentative de lavage d'estomac , Mlle. C..... présente un arrêt respiratoire avec relâchement des sphincters : on pratique alors une injection IV de 20mg de diazépam ( VALIUM® ) avant d'intuber la patiente et de la placer sous ventilation assistée .

Le lavage d'estomac est réalisé , sous couvert de cette intubation , et Mlle. C..... bénéficie de la mise en route d'une diurèse osmotique neutre et de l'administration de 250 cc de Lactate de Sodium Molaire en 20 minutes , ceci malgré la stabilité ECG et hémodynamique .

La biologie initiale objective une kaliémie basse ( 2,9 meq/l ) , kaliémie qui se corrige rapidement sous apport parentéral de Potassium ( 4,1 meq/l 6 heures plus tard ) .

L'évolution est simple et permet une extubation rapide ( à la quatrième heure ) ;

Les explorations biologiques permettent de retrouver de la Chloroquine :

- dans le liquide de lavage gastrique : 29 mg/l au début du lavage puis 6mg/l à la fin
- dans le sang : chloroquinémie = 5,4 mg/l
- dans les urines de lendemain : 17 mg/l pour une diurèse de 4,5 litres .

### OBSERVATION N°4 : Janvier 1974

Mademoiselle R..... Christine , 17 ans , est admise au service 3 heures après l'absorption , à but suicidaire , de 30 comprimés de NIVAQUINE® 100 mg , soit 3 grammes de Chloroquine . L'hospitalisation est motivée par l'apparition de vomissements ; A l'entrée , elle ne présente pas de troubles de la conscience , l'examen neurologique est normal ; elle se plaint cependant de nausées , et l'on note un myosis bilatéral peu réactif . La TA est à 120/60 mmHg , le pouls régulier à 100/mn .

Le fond d'oeil permet de mettre en évidence un spasme artériel bilatéral , et l'ECG objective un aplatissement des ondes T et un QRS limite à 0,12 secondes .

Les explorations biologiques , réalisée 5 heures après l'admission , retrouvent une kaliémie à 4,3 meq/l , une Hémoglobine plasmatique à 460 mg/l (Valeurs normales = 5 à 40 mg/l ) et une Méthémoglobinémie à 3,7 % ( VN = 0-3 % ) .

La chloroquinémie réalisée à l'entrée s'élève à 4 mg/l , les autres recherches de toxiques étant négatives .

Mlle. R..... bénéficie d'un lavage gastrique , d'une diurèse osmotique , ainsi que de l'administration d'une ampoule d'enprodil ( VADILEX® ) en intra-veineux , toutes les six heures pendant 48 heures ; le spasme artériel rétinien bilatéral fait pratiquer une injection rétробulbaire bilatérale de NICYL® dès l'entrée . L'évolution est simple avec une normalisation de l'ECG vers la 10ème heure et la régression du myosis ; un examen du champs visuel et un fond d'oeil réalisés à distance ne retrouveront pas de séquelles . Notons cependant la persistance , à J+5 , d'une Hémoglobine plasmatique à 540 mg/l avec une Méthémoglobinémie à 4,2 % .

### OBSERVATION N°5 : Mars 1975

Madame M..... Michèle , 30 ans , absorbe vers 11H45 , pour se suicider , une dizaine de comprimés de NIVAQUINE® 300 mg , soit 3 grammes de Chloroquine .

Appelé par son mari à qui elle a tout avoué , son Médecin Traitant arrive 4 heures plus tard et ne constate qu'une TA à 100/70 mmHg ; devant la gravité potentielle de cette intoxication , il l'adresse au service des urgences où elle arrive 15 minutes après .

A l'entrée , l'examen clinique ne retrouve rien de particulier mais l'ECG objective un espace QT à 0,40 secondes pour un QTc à 0,33 secondes .

La biologie initiale retrouve une kaliémie à 3,1 meq/l , une hémoglobine plasmatique à 232 mg/l ( VN = 5-40 mg/l ) et une méthémoglobinémie à 2,5 % ( VN = 0-3 % ) .

La chloroquinémie d'entrée est à 3,7 mg/l et aucun autre toxique n'est mis en évidence dans les liquides biologiques .

Mme. M..... bénéficie d'un lavage gastrique à l'entrée , de la mise en place d'une diurèse osmotique neutre et de l'administration de 12 ampoules de NICYL® sur les 24 premières heures .

L'évolution est tout à fait satisfaisante et la patiente quitte la réanimation le lendemain et le service au deuxième jour .

### OBSERVATION N°6 : Octobre 1975

Monsieur T.T..... Laurent , 15 ans , d'origine eurasienne , absorbe , vers 7H30 , 30 à 40 comprimés de NIVAQUINE® 100 mg ( soit 3 à 4 g de Chloroquine ) pour , dit-il , rattraper un retard de 3 semaines dans la prise de son traitement antipalustre : en effet , un paludisme avait été diagnostiqué un mois plus tôt lors de vacances en Algérie .

Une heure plus tard , devant la survenue de vomissements et la sensation de " vue brouillée " , il contacte le service SOS qui le prend en charge .

A l'entrée en réanimation , l'examen clinique objective un pouls régulier à 75/mn , une TA à 100/60 mmHg , la persistance des vomissements et des troubles visuels , bien que le fond d'oeil soit strictement normal . Cependant l'ECG retrouve un net aplatissement des ondes T , un espace QT à 0,42 secondes pour un QTc à 0,38 , et des troubles de repolarisation en V3 et V4 , à type de sus-décalage ascendant du segment ST ( ECG page 56 ).

La biologie initiale retrouve une kaliémie à 3,7 meq/l , une hémoglobine à 138 mg/l ( VN = 5-40 ) et une méthémoglobinémie à 7 % ( VN = 0-3 % ) .

La chloroquinémie d'entrée s'élève à 7,2 mg/l .

Le traitement consiste en un lavage d'estomac , une diurèse osmotique acidifiée par du Chlorydrate d'Arginine ainsi que l'injection IV d'une ampoule de NICYL® toutes les six heures le premier jour .

L'évolution est rapidement favorable mais un fond d'oeil , réalisé à H+10 , montre des signes de début d'intoxication à droite , avec une coloration papillaire pâle dans le secteur temporal ; cependant , un contrôle effectué à distance s'avère strictement normal . La persistance des troubles ECG , 48 heures plus tard , n'a pas été rattachée à la toxicité de la Chloroquine .

Notons enfin qu'il n'a été retrouvé aucun signe de paludisme chez ce patient et que son traitement antipalustre a été arrêté .

### OBSERVATION N°7 : Novembre 1975

Madame B..... Marie , 27 ans , de mari gabonais , et ayant été soignée au Gabon pour un paludisme (!) , absorbe , vers 1H30 , une vingtaine de comprimés de NIVAQUINE® 300 mg , soit 6 g de Chloroquine , pour mettre fin à ses jours .

Trente minutes après la prise médicamenteuse , elle ressent des vertiges et des troubles visuels et se rend vers l'hôpital le plus proche ; elle déclare alors " ne plus voir que des ombres " .

Après un lavage gastrique , la mise en route d'une diurèse osmotique neutre et l'administration sous-cutanée d'apomorphine , la patiente est transférée en réanimation au CHR de Nancy .

A l'entrée dans le service , soit 2H30 à 3H après l'absorption , l'examen clinique objective des vertiges , des nausées avec vomissements , une TA à 130/90 mmHg et une amaurose transitoire , avec cependant un examen au fond d'oeil normal . L'ECG initial retrouve un net aplatissement des ondes T , un QRS normal , un espace QT à 0,46 secondes pour un QTc à 0,33 ( ECG page 57 ) .

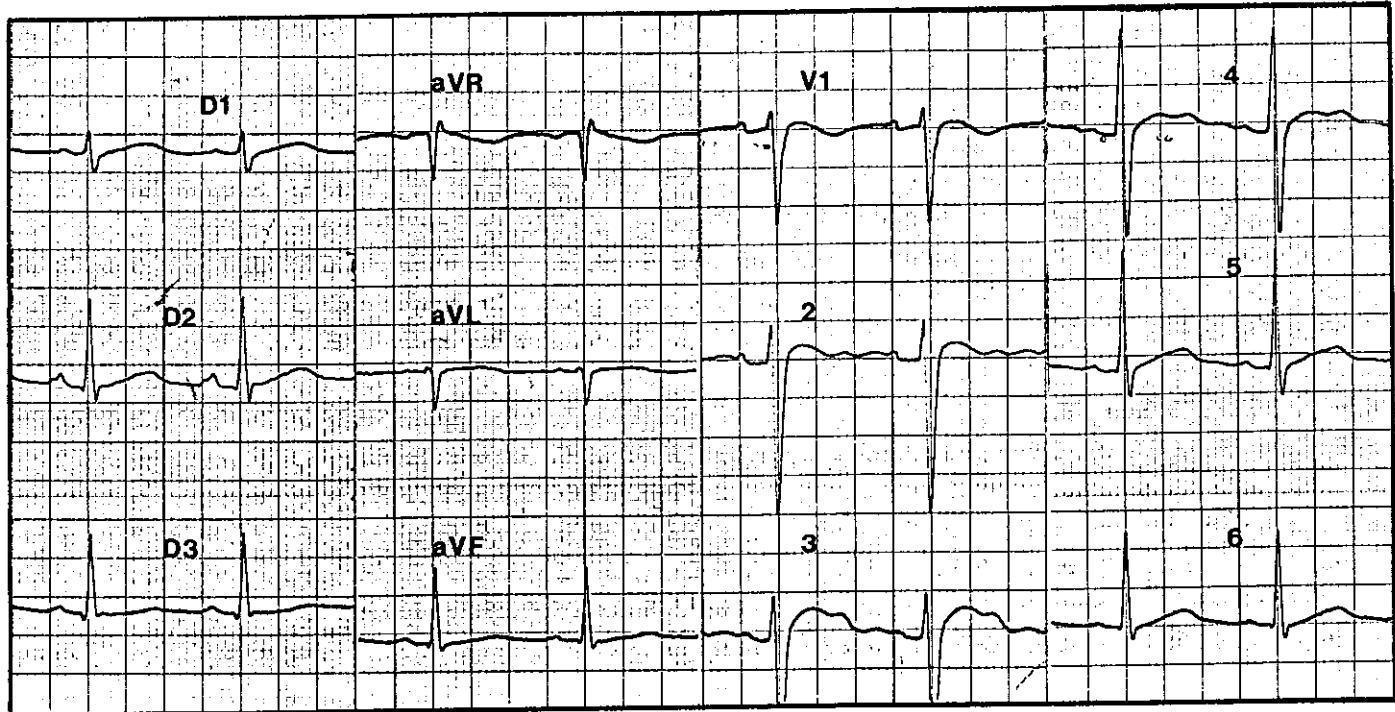
La biologie initiale n'est pas mentionnée dans ce dossier , mais 20 heures après l'ingestion , la kaliémie est à 4,2 meq/l , et la Chloroquinémie à 0,71 mg/l .

Le traitement consiste en une diurèse osmotique neutre pendant 48 heures , sous contrôle électrocardioscopique continu .

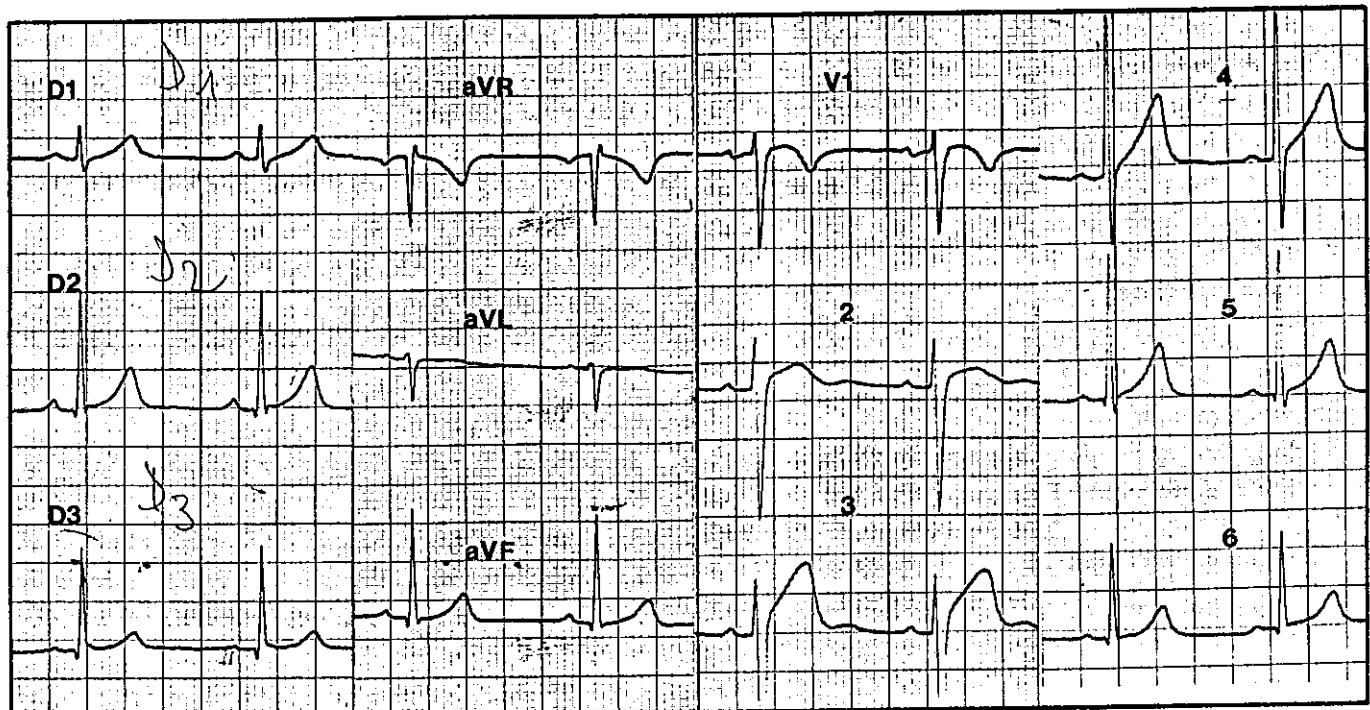
L'évolution est tout à fait favorable , avec une normalisation rapide du tracé ECG ; on note cependant la persistance de vomissements pendant 48 heures .

ECG : Observation n°6

entrée : 29/10

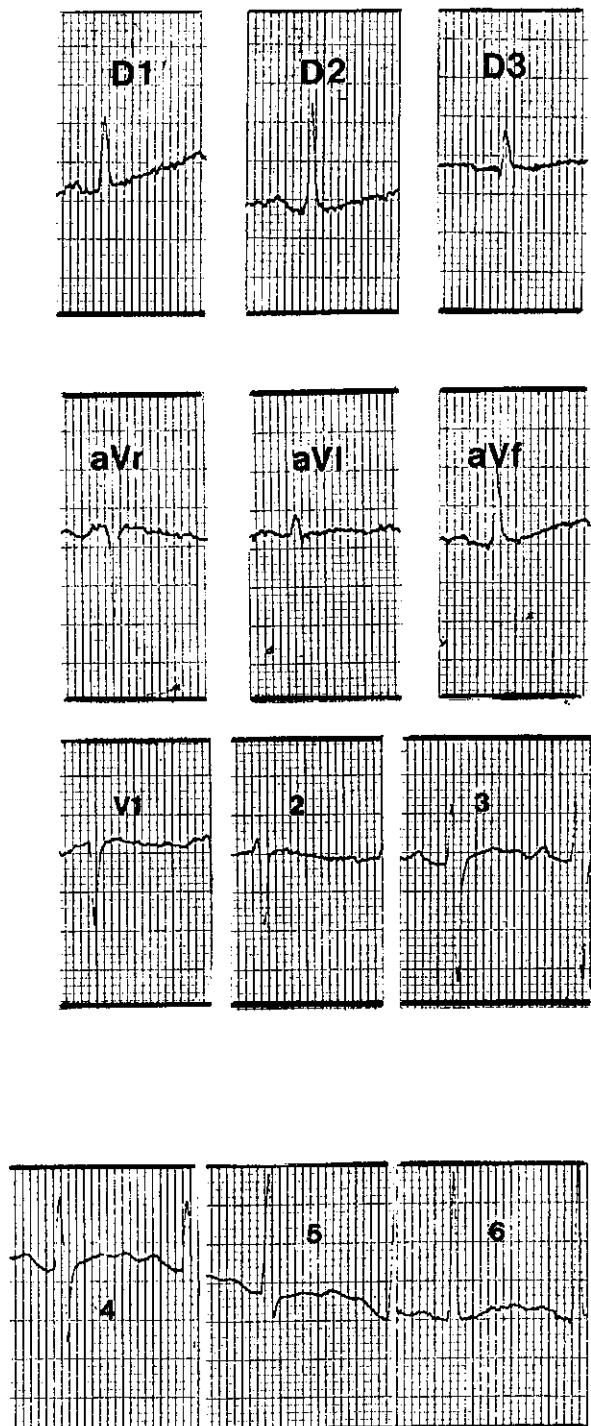


31/10

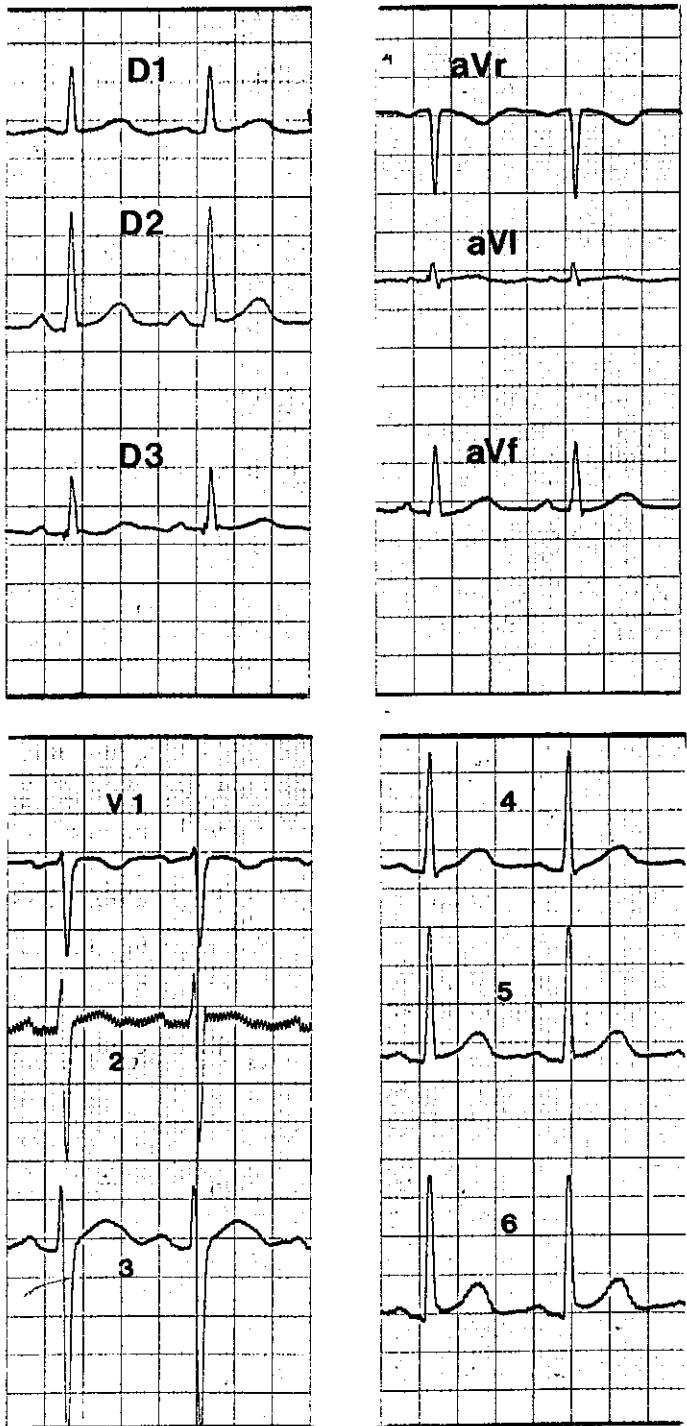


ECG : Observation n°7

entrée : 4h



9h30



### OBSERVATION N° 8 : Juin 1981

Monsieur A..... Paul , 26 ans , étudiant gabonais effectuant des études en France , absorbe vers 4H30 , dans un but suicidaire , 30 comprimés de NIVAQUINE® 100 mg ( 3g de Chloroquine ) Vers 6H , devant l'apparition de paresthésies et de diesthésies au niveau des membres inférieurs , et devant la survenue d'une sensation de flou visuel , il fait appel au service SOS . A l'arrivée de l'étudiant du SAMU , celui-ci constate un examen clinique normal , avec toutefois une TA à 100/60 mmHg .

Mr. A..... est admis en réanimation deux heures après l'intoxication et l'on note un état de conscience fluctuant avec une alternance d'agitation et de prostration , l'examen clinique restant par ailleur sans particularités .

L'examen du fond d'oeil , réalisé en urgence est strictement normal , l'ECG objective un espace QT à 0,44 seconde pour un QTc à 0,34 , un discret aplatissement des ondes T , des troubles de repolarisation en V2 et V3 à type de sus-décalage du segment ST ( ECG page 59 ) ; la pression veineuse centrale est à 0 cm d'H2O .

La biologie standard est sans anomalies ; la kaliémie s'élève à 4,5 meq/l .

L'exploration toxicologique n'a pas été effectuée correctement car le dosage demandé était la quinidinémie ! .

L'évolution est très favorable après un lavage gastrique , une diurèse osmotique neutre et l'administration de NICYL® ( une ampoule IV toutes les 6 heures le premier jour ) ; l'ECG se normalise à la 11ème heure , avec persistance d'un léger sus-décalage de ST en V2 V3 non significatif ; la TA et la PVC se normalisent plus rapidement avec respectivement , 120/70 mmHg et 8 cmH2O .

### OBSERVATION N°9 : Septembre 1981

Madame K..... Dominique , 30 ans , est admise au service des urgences 1H30 après la prise , à des fins suicidaires , d'une quarantaine de comprimés de NIVAQUINE® 100 mg , soit 4 grammes de Chloroquine .

A l'entrée , l'examen clinique objective un état d'agitation entrecoupé de phases de somnolence , des troubles digestifs à type de nausées et vomissements , un myosis bilatéral , réactif , sans anomalies du fond d'oeil .

Rapidement Mme. K..... présente des troubles de la fonction respiratoire , tout d'abord une anarchie respiratoire puis une pause nécessitant une intubation oro-trachéale en urgence .

Sur le plan cardio-vasculaire , la TA est à 110/80 mmHg , le pouls régulier à 105/mn et l'ECG objective un bloc de branche droit incomplet avec des troubles diffus de la repolarisation ( sous-décalage du segment ST dans les territoires inférieur et septal ) .

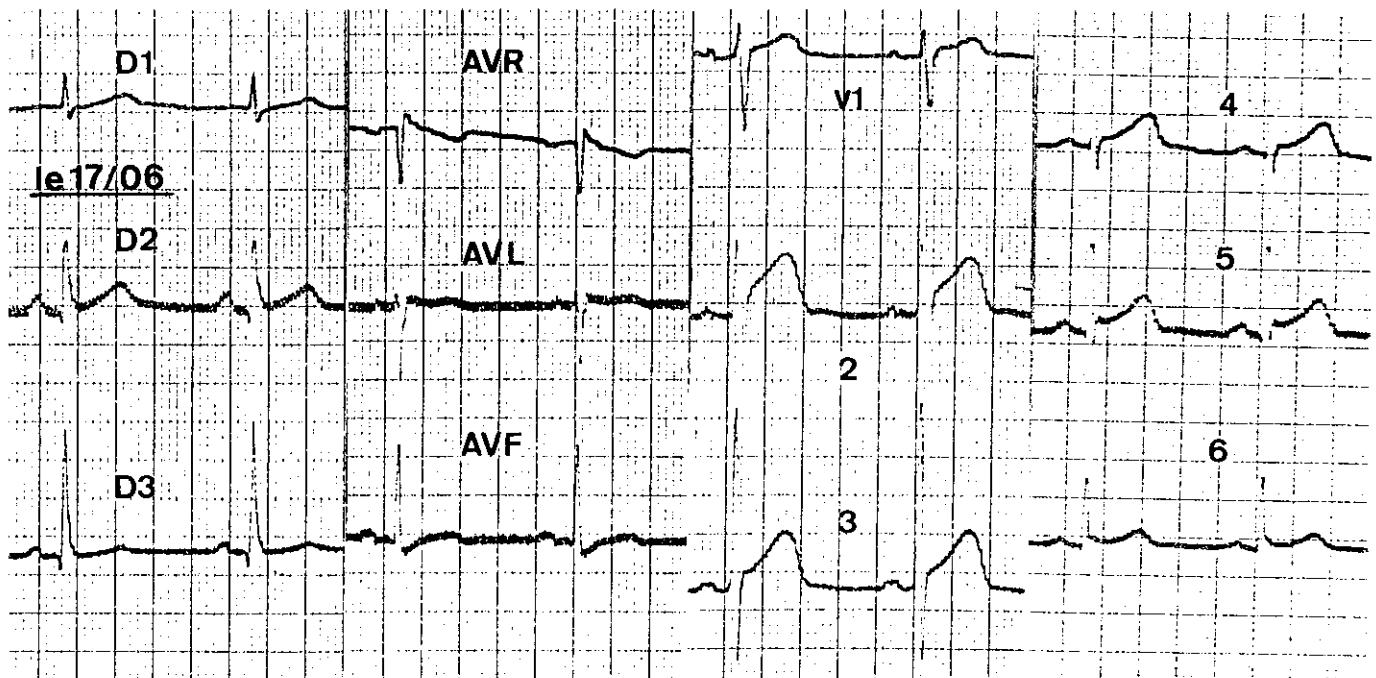
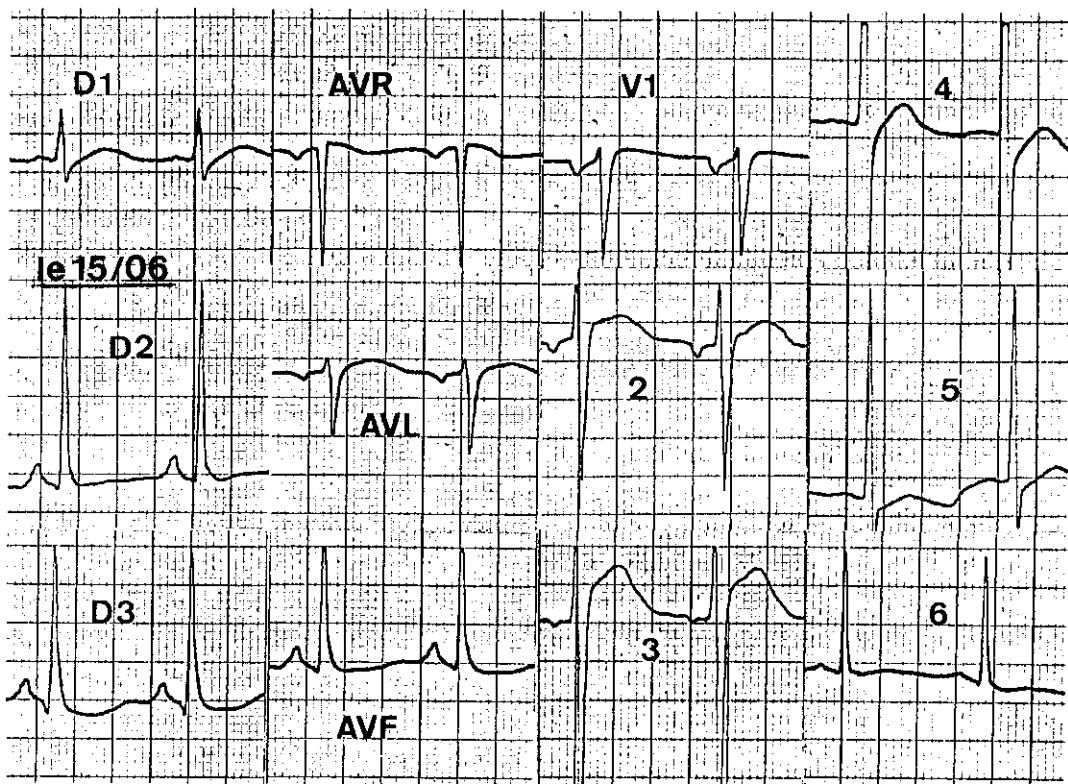
La biologie initiale retrouve une kaliémie à 2,8 meq/l , et la chloroquinémie d'entrée s'élève à 1 mg/l ; les recherches d'autres toxiques sont toutes négatives .

Mme. K..... bénéficie d'un lavage gastrique sous couvert de l'intubation , de la mise en route d'une diurèse osmotique neutre , et de l'administration , dès l'entrée , de 250 cc de Lactate de Sodium Molaire en 30 mn devant les signes ECG ; une sonde d'entraînement électrosystolique est mise en place à titre préventif pendant les 24 premières heure , mais elle n'entraînera pas .

L'évolution est favorable et la patiente est extubée au bout de quelques heures . Les troubles de repolarisation disparaissent , alors que le Bloc de Branche Droit , probablement préexistant , persiste à distance .

Notons enfin que l'évolution biologique a été marquée par une hyperkaliémie passagère ( 5,2 meq/l à H+13 et 5,9 meq/l à H+19 ) probablement induite par un apport potassique parentéral excessif ; la normalité est acquise à H+28 , 4,1 meq/l .

ECG : Observation n°8



### OBSERVATION N°10 : Février 1984

Madame V..... Françoise , 39 ans , est prise en charge par le service SOS après absorption d'une quantité indéterminée de comprimés de NIVAQUINE® 100mg , sur les conseils du livre " Suicide mode d'emploi " ( ce qui fait suspecter la prise de 30 à 40 comprimés , dose conseillée par cet ouvrage ) .

Initialement , la patiente est en coma peu réactif , avec des phases d'agitation ; elle présente une diminution globale , symétrique des réflexes ostéo-tendineux , un myosis bilatéral aréactif , des nausées avec vomissements et un collapsus ( TA systolique = 80 mmHg ) .

Une oxygénothérapie au masque et une perfusion de macromolécules sont débutées , et Mme. V..... est admise vers 15H directement au service de réanimation .

A l'entrée , le tableau clinique s'est peu modifié : on note cependant une TA à 110/70 mmHg , un pouls régulier à 70/mn et une cyanose des extrémités avec un encombrement des deux bases pulmonaires . Le fond d'oeil est strictement normal , de même que l'ECG .

Devant la gravité potentielle de l'intoxication , il est décidé la réalisation d'un lavage gastrique sous couvert d'une intubation nasotrachéale ; celle-ci est réalisée , facilitée par l'administration de 1 mg/kg de diazépam ( VALIUM® ) en IVD , selon le protocole alors en vigueur .

La biologie initiale ne retrouve aucune anomalie ( kaliémie = 3,3 meq/l ) et la chloroquinémie initiale s'élève à 0,45 mg/l .

L'évolution clinique est satisfaisante et Mme. V..... est extubée vers 18H ; elle avoue alors la prise de 10 à 20 comprimés de NIVAQUINE® , soit 1 à 2g de Chloroquine .

Au total , Mme. V..... a bénéficiée :

- d'un lavage gastrique à l'entrée , répété 2H plus tard associé à une purgation saline ,
- de l'administration de 1 mg/kg de diazépam en IVD à l'entrée ,
- d'une intubation avec ventilation assistée pendant 3 heures sous une FiO<sub>2</sub> de 50 % ,
- de la réalisation d'une diurèse osmotique neutre ,
- et enfin , de l'administration de 800 mg de lidocaïne ( XYLOCAINE® ) et de 4 ampoules de NICYL® par jour pendant les premières 48 heures à titre systématique .

### OBSERVATION N°11 : Septembre 1984

Monsieur G..... Didier , 20 ans , absorbe vers 21H , une cinquantaine de comprimés de NIVAQUINE® , soit environ 5 g de Chloroquine . Son geste suicidaire est réalisé après la lecture du livre " Suicide mode d'emploi " , dont il laisse une page déchirée auprès de lui ( voir page 51 ) .

Il est rapidement pris en charge par le service SOS , et l'examen clinique objective , 15 mn après l'absorption , une obnubilation , un collapsus avec une TA systolique à 80 mmHg , et à l'ECG un QRS limite à 0,12 seconde .

A l'entrée dans le service , et après une simple oxygénothérapie au masque , l'examen clinique est strictement normal ; la TA est cependant à 100/60 mmHg , le pouls à 90/mn . L'ECG , quant à lui , retrouve un QRS à 0,12 seconde et un espace QT à 0,42 seconde pour un QTc à 0,33 .

La biologie initiale révèle une hypokaliémie à 2,5 meq/l , sans autres anomalies .

Le dossier toxicologique a malheureusement disparu de cette observation !

L'évolution est rapidement satisfaisante après un traitement associant :

- lavage gastrique à l'entrée ( 30 à 45 mn après l'absorption )
- diurèse osmotique neutre
- correction potassique ( 1 mg de KCl par heure ) pendant les trois premières heures
- administration de 1 ampoule de NICYL® en IV toutes les 4 heures pendant 24 heures .

Mr. G..... quittait le lendemain le secteur de réanimation .

Observation n°11 : extrait du livre " Suicide - Mode d'emploi "

*Et pourtant j'en suis venu à...  
appeler ce succès*

SUICIDE, MODE D'EMPLOI

231

d'auto-injection, elle essaie ensuite d'installer une perfusion qu'elle arrache en perdant connaissance, probablement sous l'effet du calmant. On la réanime facilement. On retiendra que seule une dextérité hors du commun a permis à J... d'user seule, et avec succès, de cette méthode.

*Personne ne lui réussit  
ALLOFERINE (alcuronium) Comptoir*

HOL indique la DL de 30 mg par IV ou IM, soit 3 ampoules injectables de 10 mg. Tableau A.

PAVULON (pancuronium + acétate et chlorure de sodium + acide acétique)

HOL indique la DL de 12 mg par IV ou IM, soit 3 ampoules injectables de 4 mg. Tableau A.

*Divers trop tard. Il est vaincu!  
trop tard pour eux!*

**INSULINE ACTRAPID MONOCOMPOSEE NOVO**

HOL indique la DL de 400 IE (unités) par IV ou IM, soit un flacon injectable. En vente libre.

L'administration d'insuline provoque une hypoglycémie qui amène la mort par coma. La mort peut se faire attendre des heures voire des jours (même des mois). La profondeur du coma est variable, ce qui nécessite l'administration de doses complémentaires (HOL). Outre le caractère aléatoire de l'effet mortel, les séquelles en cas d'échec sont lourdes (dommages cérébraux).

**NIVAQUINE (chloroquine)**

PTC indique la DL d'environ 3 à 4 g, soit 30 à 40 comp. à 0,10 g, ou 4 à 7 flacons de sirop à 625 mg, ou 30 à 40 ampoules injectables à 0,10 g. GPI indique la DL de 4 g. La NIVAQUINE est un antipaludéen à effet convulsif.

*j'étais seul. Et j'ai peur de  
la solitude de ceux-là  
Bébé. Didier*

### OBSERVATION N° 12 : Août 1986

Monsieur C..... Pierre , 27 ans , ancien coopérant au Cameroun , absorbe vers 20H30 , dans un but autolytique , 25 comprimés de NIVAUINE® , soit 2,5 g de Chloroquine . Trente minutes plus tard , il se présente au service des urgences d'un C.H.G. périphérique ; l'interne de garde n'observe , alors , aucune anomalie clinique ni électrocardiographique ; il fait alors pratiquer un lavage d'estomac , administre 20 mg de diazépam en IM " pour le transport " , et organise son transfert à Nancy en ambulance non médicalisée .

A l'entrée dans le service (22H) l'examen objective une conscience fluctuante , avec alternance de phases d'agitation et de somnolence , une mydriase bilatérale aréactive , une TA systolique à 100 mmHg.

L'ECG met alors en évidence un espace PR limite à 0,20 secondes , un QRS à 0,12 sec. , un espace QT à 0,40 sec. pour un QTc à 0,34 sec. et un aplatissement des ondes T ( ECG page 63 ) .

La biologie initiale est strictement normale .

L'étude toxicologique révèle une intoxication éthylique associée ( alcoolémie = 0,24 g/l ) et une chloroquinémie à 518 nanog/ml ; la cinétique de la Chloroquine est suivie pendant 4 jours ( schéma page 77 ) .

Devant la gravité potentielle de cette intoxication , et avant les résultats toxicologiques , il est décidé la mise en route du protocole thérapeutique alors utilisé : le patient est sédaté par 250 mg de thiopental ( NESDONAL® ) puis intubé et ventilé sous une FiO<sub>2</sub> de 50 % ; on pratique parallèlement la mise en route d'une diurèse osmotique neutre et l'administration de 1 mg/kg de diazépam en IV en 30 minutes . Un lavage gastrique avec purgation saline est entrepris sous couvert de l'intubation . La sédation est entretenue pendant deux heures par l'administration de 1 mg/h de VALIUM® puis 50 mg de dropéridol ( DROLEPTAN® ) en Intra-musculaire .

L'évolution est rapidement favorable avec une régression des signes cliniques et électrocardiographiques en quelques heures , Mr. C..... étant extubé à la deuxième heure .

on doit toutefois noter la survenue d'une phase d'agitation au réveil , probablement due à un effet paradoxal du diazépam .

Mr. C..... quitte le secteur de réanimation le troisième jour sans séquelles .

### OBSERVATION N° 13 : Mars 1987

Mademoiselle G..... Sylvie , 19 ans , jeune gabonaise vivant en France depuis 3 ans , absorbe vers 14H , selon ses dires , 25 comprimés de NIVAUINE® ( 2,5 g de Chloroquine ) et 10 comprimés d'HALCION® ( 2,5 mg de triazolam ) . Elle est rapidement prise en charge par le service SOS et admise à 15H au service des urgences ; l'examen clinique est normal à la prise en charge .

A l'entrée , la patiente est somnolente , elle présente une hypotonie généralisée , des céphalées , des vertiges et une diplopie ; l'état cardiovasculaire est satisfaisant ( TA = 120/80 mmHg ) , l'ECG objective un Bloc de Branche Droit incomplet probablement préexistant.

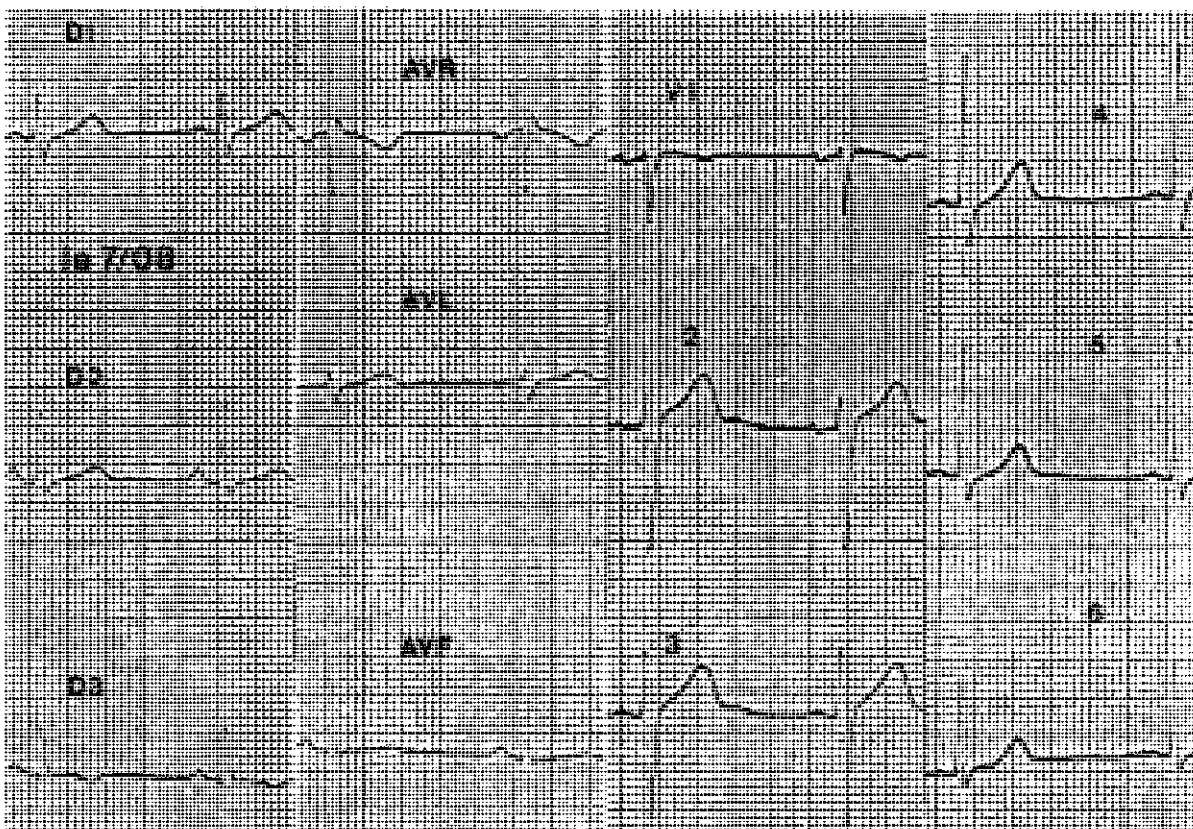
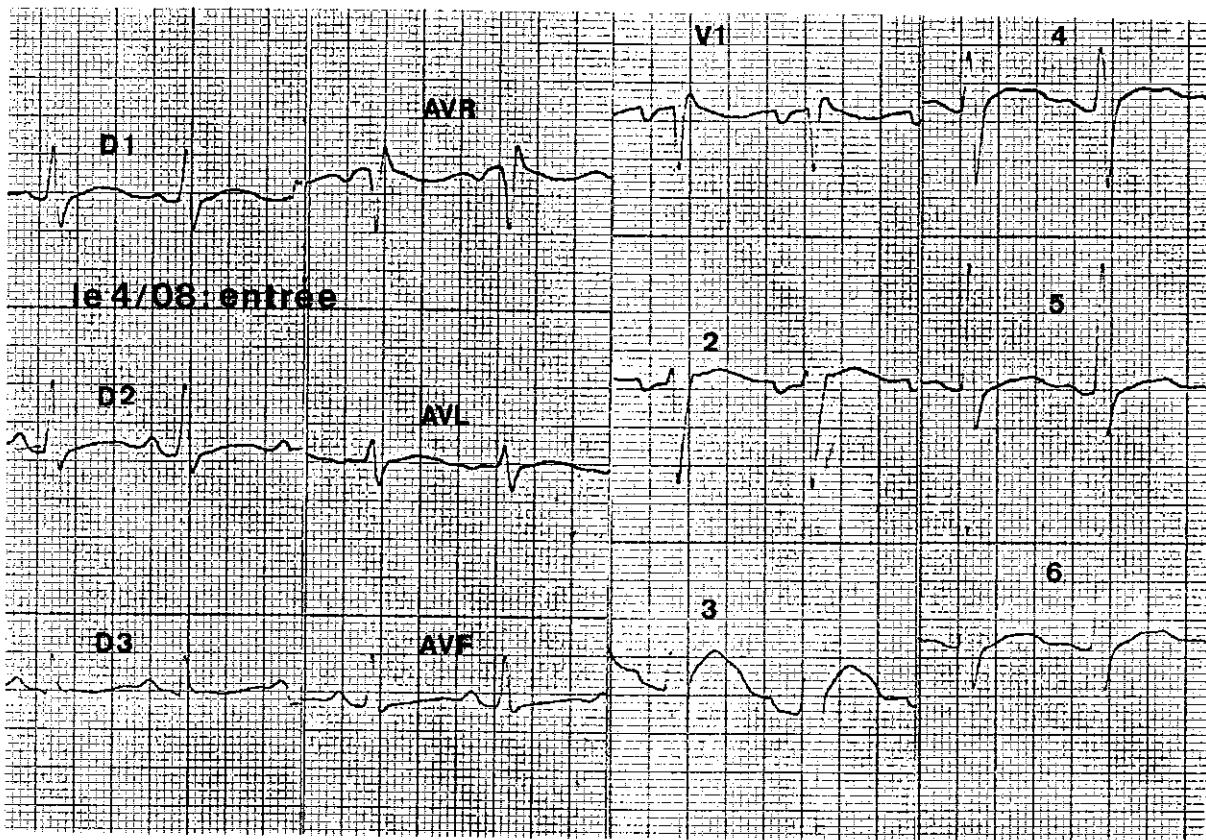
La biologie initiale est normale , avec une kaliémie à 3,7 meq/l .

L'étude toxicologique révèle une chloroquinémie à 0,19 mg/l et ne retrouve pas d'autres toxiques , ni dans le lavage gastrique , ni dans le sang .

Mme. G..... bénéficie d'un lavage gastrique , d'une diurèse osmotique neutre et de l'administration , à titre préventif , de 1 mg/kg de diazépam IV en 30 minutes suivie d'une dose de 1,3 mg/kg en 24 heures .

L'évolution est rapidement favorable , la chloroquinémie du lendemain est à moins de 1 mg/l .

ECG . Observation n°12



### OBSERVATION N° 14. Avril 1987

Monsieur Z..... Pierre , 24 ans , étudiant camerounais , absorbe vers 16H , dans un but suicidaire , 7 grammes de Chloroquine ( 70 comprimés de NIVAUINE\* ) , 1,6 g de toloxatone ( 8 comprimés d'HUMORYL\* ) et de l'alcool . Sur l'appel d'un ami , le service SOS intervient 4 heures plus tard et trouve un patient obturé , respirant spontanément , ayant vomi abondamment autour de lui , sa TA systolique est à 110 mmHg , et son ECG objective une tachycardie sinusale à 120/mn et un QRS limite à 0,12 seconde . Il est rapidement admis au service des urgences après la mise en place d'une perfusion de macromolécules ( PLASMAGEL\* ) et de Lactate de Sodium Molaire . A l'arrivée au service , l'examen clinique ne s'est pas modifié , et l'on note une normalisation du tracé ECG avec un QRS à 0,10 sec . La kaliémie est normale ( 3,7 meq/l ) , de même que le reste des explorations biologiques . La chloroquinémie , initialement à 1,5 mg/l , s'élève jusqu'à 1,72 mg/l deux heures trente minutes après l'admission ( voir page 77 ) , alors que l'alcoolémie initiale est à 2,5 g/l . Mr. Z..... bénéficie d'un lavage gastrique , d'une diurèse osmotique neutre et de l'administration de diazépam : 1 mg/kg en IV , en 30 minutes , à l'entrée , suivi de 1 mg/kg IV pendant les 12 heures suivantes ( voir page 114 ) . L'évolution est rapidement favorable et le patient quitte le secteur de réanimation , sans séquelles , dès le lendemain .

### OBSERVATION N° 15 : Avril 1987

Mademoiselle D..... Claire , 26 ans , est admise au service vers 23H , suite à l'absorption , dans l'après-midi , de 40 comprimés de NIVAUINE\* ( 4 g de Chloroquine ) ; elle aurait obtenu ces médicaments de son oncle . Cette patiente est bien connue du service où elle a déjà été hospitalisée à plusieurs reprises pour des intoxications médicamenteuses volontaires ; elle a d'ailleurs subi en 1986 la cure chirurgicale d'une sténose trachéale " post-intubation " . Initialement , elle est légèrement somnolente , sa TA est à 100/50 mmHg et elle présente une dyspnée inspiratoire laryngée ; l'ECG est strictement normal . La biologie est marquée par une légère hypokaliémie à 2,9 meq/l . La chloroquinémie initiale s'élève à 5250 ng/ml , les autres recherches toxicologiques sont négatives . Devant la gravité potentielle de cette intoxication , il est décidé l'intubation de la patiente , après administration de 1 mg/kg de diazépam IV ; un lavage gastrique , avec purgation saline et administration de charbon , est réalisé sous couvert de cette intubation . La mise en route d'une diurèse osmotique neutre s'associe à l'administration de 0,5 mg/h de KCl pendant les trois premières heures . Mlle. D..... est ventilée pendant 10 heures sans complications , et l'évolution est rapidement favorable , avec décroissance constante de la chloroquinémie ( page 78 ) . On note cependant une persistance de la dyspnée laryngée après l'extubation , ce qui nécessite la mise en place d'une corticothérapie locale et générale pendant quelques jours .

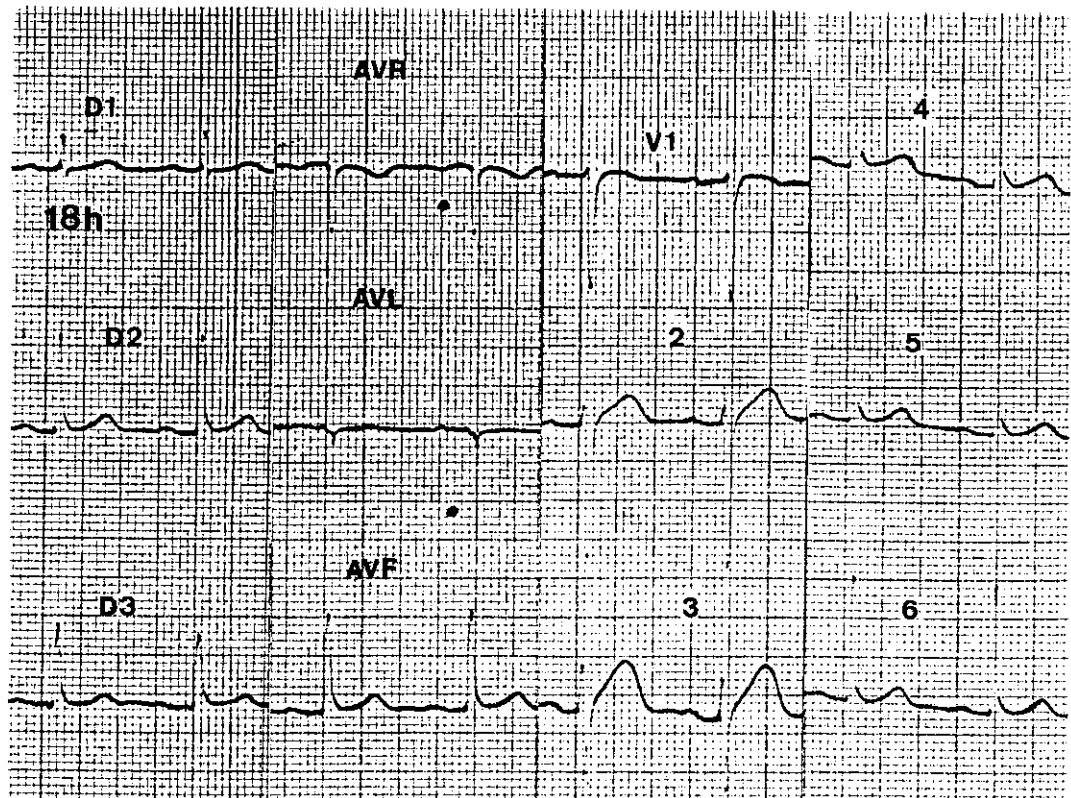
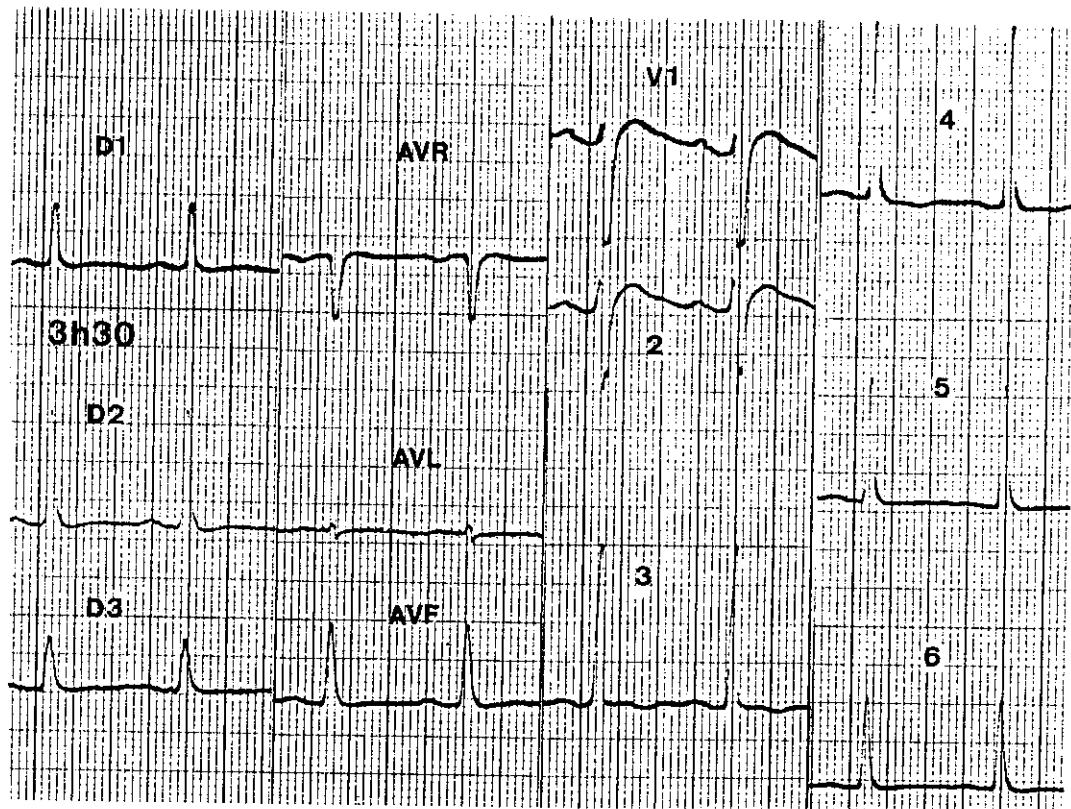
### OBSERVATION N° 16 . Mai 1987

Monsieur A..... Ahmed , 28 ans , étudiant d'origine tchadienne , absorbe vers , 1H30 , 40 comprimés de NIVAQUINE® ( 4 g de Chloroquine ). Admis au service des urgences 3 heures plus tard , il présente un état clinique satisfaisant , sans troubles de la conscience ni troubles hémodynamiques ( TA = 110/70 mmHg ) ; on note cependant une mydriase bilatérale réactive et l'ECG permet d'observer un net aplatissement des onde T ( ECG page 66 ) Une hypokaliémie ( 2,8 meq/l ) est la seule anomalie du bilan biologique initial . La chloroquinémie d'entrée s'élève à 4,2 mg/l puis diminue progressivement ( page 77 ) , les autres recherches de toxiques sont négatives . Sur le plan thérapeutique , Mr. A..... bénéficie d'un lavage gastrique , avec administration de charbon , de la mise en route d'une diurèse osmotique neutre et de la prescription de diazépam : 30 mg en IV lente puis 30 mg en six heures . La correction de la kaliémie est rapide par l'apport de 2g de KCl en deux heures , à la seringue électrique . L'évolution est rapidement favorable , mais des vomissements abondants apparaissent vers 7H30 , bien après le lavage gastrique . Le patient quitte le service 48H plus tard , sans séquelles .

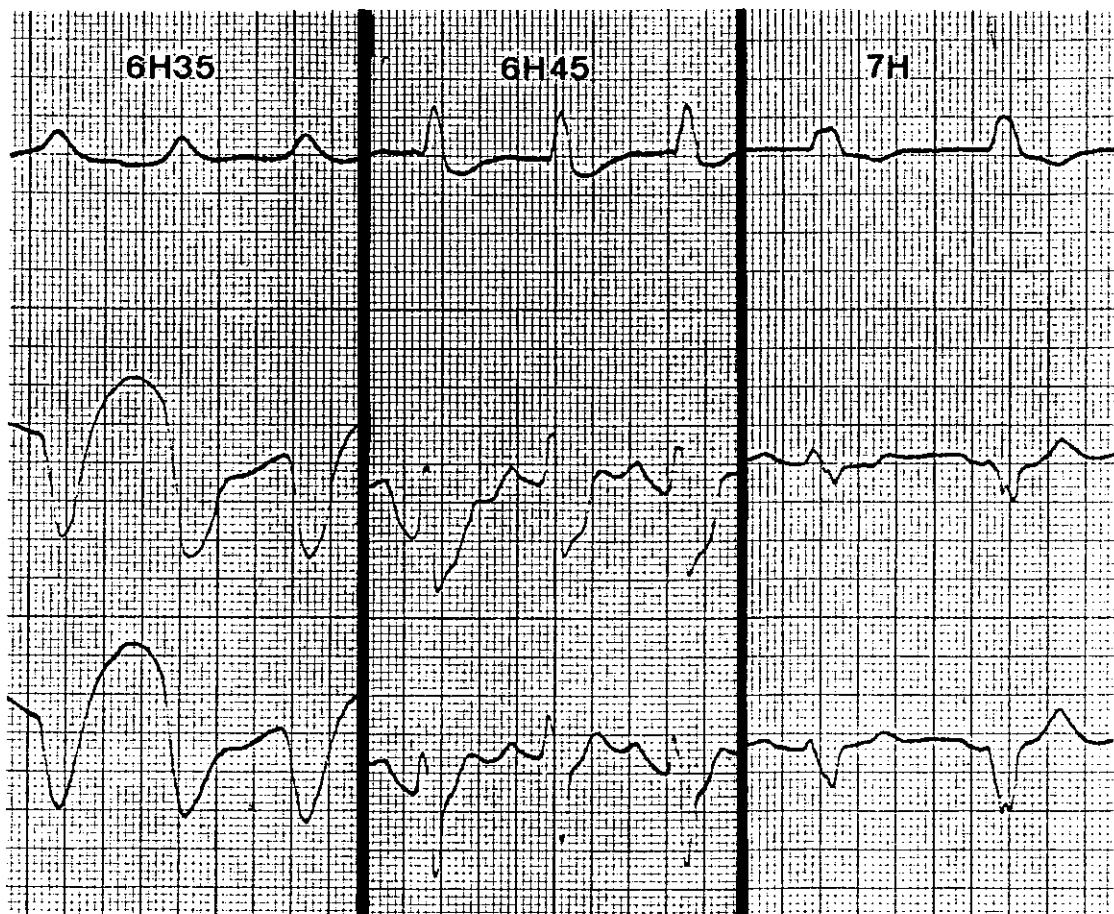
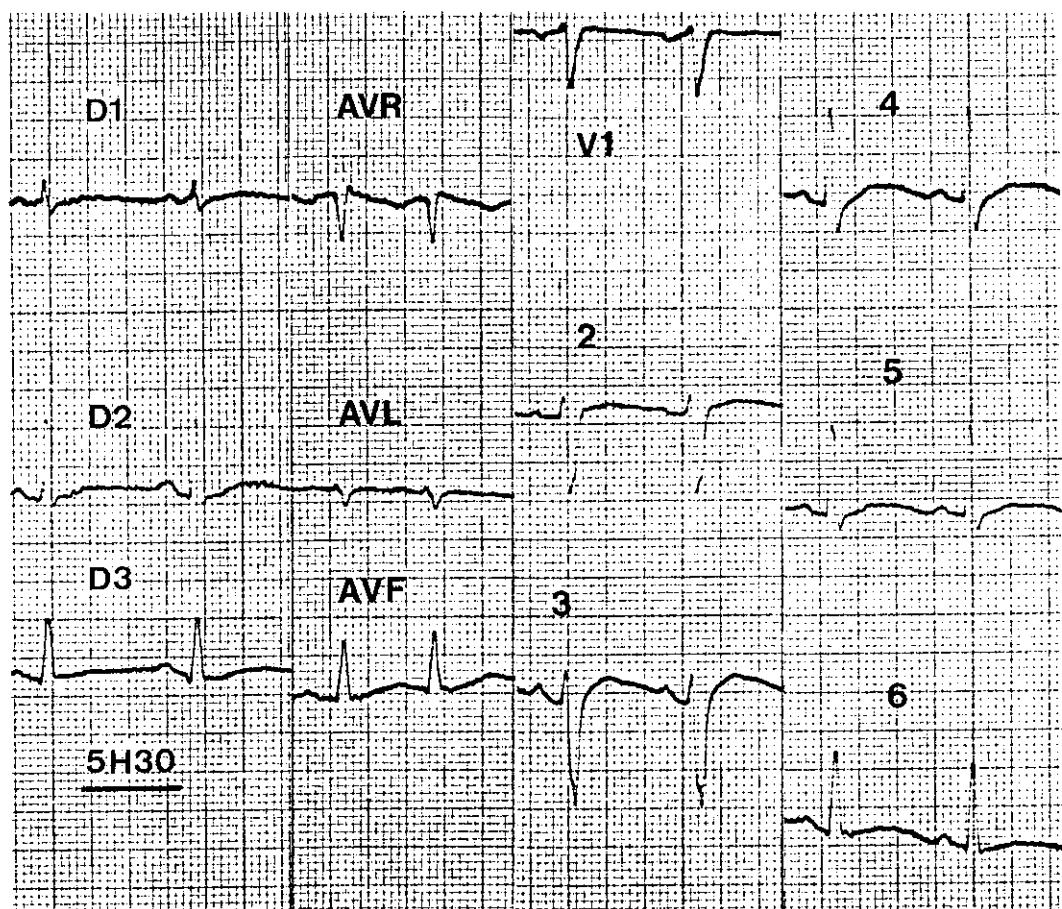
### OBSERVATION N° 17 : Juillet 1987

Madame C..... Raymonde , 49 ans , absorbe , vers 3H du matin , 50 comprimés de NIVAQUINE® ( soit 5 g de Chloroquine ) , dans un but suicidaire ; Deux heures plus tard , son mari , à qui elle a tout avoué , fait appel au service SOS . A l'arrivée du médecin SOS , la patiente est consciente , l'examen clinique est strictement normal ( TA = 110/70 mmHg ) de même que l'ECG ( page 67 ) . L'état clinique de Mme. C..... ne se dégrade pas durant le transport , et elle bénéficie d'un lavage gastrique abondant dès son arrivée au service des urgences . À la fin de ce lavage gastrique , Mme. C..... présente un arrêt cardio-respiratoire brutal avec anoxie cérébrale et rapidement un coma aréactif avec une mydriase bilatérale aréactive . Malgré l'administration immédiate de diazépam ( VALIUM® 1 mg/kg ) , de 250 cc de Lactate de Sodium Molaire et la réalisation des manœuvres habituelles de réanimation , il persiste un collapsus circulatoire et surtout des troubles du rythme majeurs , à type de dissociation électromécanique puis de flutter 2/1 avec des troubles de conduction intra-ventriculaires ( pages 67 et 68 ) . La Kaliémie initiale est à 3,8 meq/l mais descent rapidement pour atteindre 1,8 meq/l à 11H malgré l'apport parentéral de Chlorure de Potassium . La chloroquinémie à l'entrée s'élève à 15,4 mg/l ( 8H ) et atteint même 15,5 meq/l à 11H . Un enregistrement électroencéphalographique , réalisé dans la matinée , ne met en évidence aucune activité cérébrale , et un nouvel arrêt cardiaque , fatal celui-ci , survient à 15H ( soit 12H après l'intoxication ) .

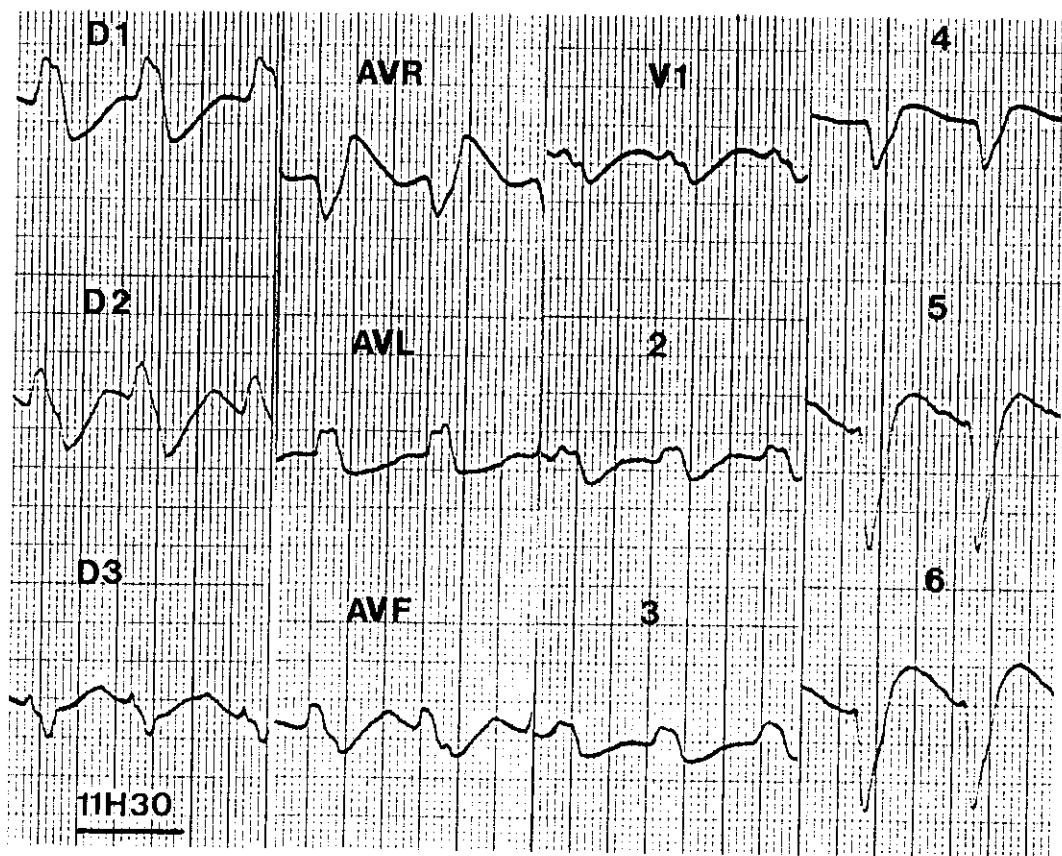
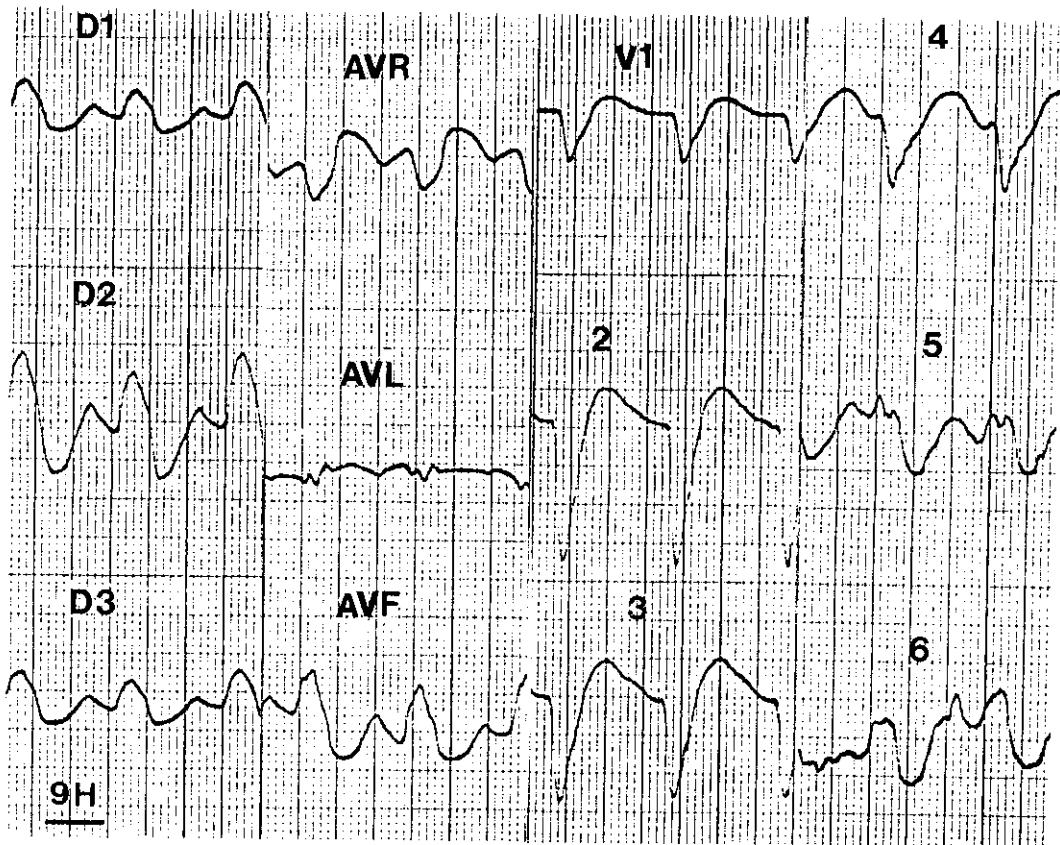
ECG : Observation n°16



ECG : Observation n°17



ECG : Observation n°17 (suite)



OBSERVATION N° 18 : Septembre 1987

Madame B..... Claudine , 40 ans , absorbe , vers 10H45 , 70 comprimés de NIVAQUINE<sup>\*</sup> , soit 7 g de Chloroquine . On note dans ses antécédents une tentative d'autolyse médicamenteuse en 1979 , une maladie astmatique grave la même année et un traumatisme crânien avec perte de connaissance en 1986 .

Son fils , témoin de l'intoxication volontaire , alerte aussitôt les secours .

A l'arrivée du service SOS , Mme. B..... est consciente et son état hémodynamique est stable avec une TA à 120/80 mmHg ; cependant , l'ECG met en évidence une tachycardie sinusal à 100/mn , un aspect de Bloc de Branche Gauche incomplet et un espace QT à 0,40 sec. pour un QTc à 0,31 sec..

Devant ces perturbations électrocardiographiques et devant la gravité potentielle de l'intoxication , la patiente bénéficie de l'administration de 0,5 mg/kg de diazépam en IVD , suivie de 0,5 mg/kg en 45 mn . et de 250 cc de Lactate de Sodium Molaire en 20 mn .

A l'arrivée dans le service de réanimation , l'état clinique ne s'est pas dégradé , mais l'ECG objective maintenant un Bloc de Branche Gauche complet .

Il est alors décidé la mise en route du traitement suivant :

- lavage gastrique abondant ( reproduit 4 heures plus tard )
- administration de 0,05 mg/kg/h de VALIUM<sup>\*</sup> à la seringue électrique pendant 36 heures
- prescription de dobutamine ( DOBUTREX<sup>\*</sup> ) : 2,5 mg/kg/h pendant 5 heures puis diminution progressive en 3 heures
- mise en route d'un diurèse osmotique neutre .

La biologie initiale retrouve une kaliémie à 3,2 meq/l .

La chloroquinémie s'élève , à l'entrée , à 4,78 mg/l et décroît progressivement ( page 77 ) .

L'évolution tant clinique que électrocardiographique est rapidement favorable , mais il faut toutefois noter la survenue d'un léger bronchospasme après le lavage gastrique , bronchospasme spontanément résolutif .

OBSERVATION N° 19 : Juin 1988

Mademoiselle E..... Isabelle , 23 ans , originaire de Toulouse où elle a été hospitalisée en 1987 pour un accès palustre , absorbe , vers 14H , 50 comprimés de NIVAQUINE® soit 5 grammes de Chloroquine ; il sagit de sa première tentative d'autolyse .

Elle présente rapidement des vomissement et " siendort " ; à son réveil , vers 24H , elle ressent une impression de malaise , des nausée et des troubles visuels ( vue brouillée ) . Elle fait alors appel au Service de Continuité des Soins ( médecins généralistes de garde ) , service qui répercute immédiatement l'appel sur le service SOS .

A la prise en charge , soit 10 heures après l'absorption , Mlle. E..... est en coma vigil , son pouls est filant , régulier , à 90/mn , sa TA systolique à 80 mmHg ; l'ECG retrouve alors un espace QT à 0,44 seconde pour un QTc à 0,35 .

Devant ce tableau clinique , il est décidé la mise en route du protocole suivant :

- sédation par thiopental ( NESDONAL® ) : 250 mg iV
- intubation naso-trachéale et ventilation mécanique avec une FIO2 à 50 %
- administration de diazépam : 40 mg en iVD puis 60 mg en 20 minutes pour une patiente de 60 kg
- administration d'adrénaline à la seringue électrique à raison de 1 mg/h

La phase pré-hospitalière se déroule sans problèmes , exceptée la survenue d'une tachycardie ventriculaire réduite par l'injection IV de 100 mg de lidocaïne ( XYLOCAINE® ) .

A l'arrivée dans le service de réanimation , Mlle. E..... présente toujours un état hémodynamique précaire avec une TA systolique à 70 mmHg , le reste de l'examen étant sans particularités .

Elle bénéficie alors de l'administration de 250 cc de Lactate de Sodium Molaire en 20 mn et de la poursuite du protocole , associant :

- thiopental , 200 mg/h soit 0,06 mg/kg/mn
- diazépam , 10 mg/h ( page 115 )
- adrénaline 2 mg/h
- ventilation mécanique sous une FIO2 de 40 %
- lavage gastrique ( avec charbon )
- diurèse osmotique neutre

L'image ECG se complète alors d'un aplatissement des ondes T .

La biologie initiale met en évidence une hypokaliémie à 2,9 meq/l , qui chute à 2,3 meq/l cinq heures plus tard , justifiant l'administration de 1g de Chlorure de Potassium par heure à la seringue électrique . La chloroquinémie s'élève à 10,8 mg/l à l'entrée , et décroît progressivement ( page 79 ) .

L'évolution est initialement favorable avec l'obtention d'une stabilité hémodynamique : TA = 120/50 mmHg .

Vers 12H , survient une aggravation clinique sévère , avec effondrement de la TA systolique à 20 mmHg , fièvre à 40°5 , la biologie objectivant une acidose lactique avec une lactacidémie à 1393 mg/l ; ce tableau est alors rattaché à un possible syndrôme septique précoce sur bas débit mésentérique .

Aux manœuvres habituelles de réanimation , on associe alors une antibiothérapie par ofloxacine ( OFLOCET® 600 mg/j ) et pipéracilline ( PIPERILLINE® 16 g/j ) ; le thiopental est arrêté , l'adrénaline augmentée à 6 mg/h pendant trois heures puis progressivement supprimée en 48 heures .

Une hémodialyse est également entreprise , hémodialyse qui , si elle permet une diminution de la lactacidémie ( tableau 19b page .... ) , entraîne une forte augmentation de la chloroquinémie , sans cependant réapparition de manifestation cliniques défavorables ; de plus , elle ne permet pas une forte élimination de Chloroquine , le taux de Chloroquine dans le dialysat étant inférieur à 0,01 microg/ml . L'élimination urinaire fait état d'une chloroquinurie à 0,3 mg/ml le lendemain de l'intoxication et 15 microg/ml le surlendemain .

L'évolution est ensuite satisfaisante et l'extubation est réalisée au troisième jour , avec une chloroquinémie encore à 2,7 mg/l , mais avec une lactacidémie et un ECG normaux .

Au cinquième jour , un examen ophtalmologique est réalisé devant la persistance de doléances visuelles ; il objective : une bonne acuité visuelle

des troubles de l'accommodation en rapport avec une intoxication à la Chloroquine , troubles devant disparaître progressivement

l'absence de rétinopathie et d'oedème cornéen

Mlle. E..... quittait le service au dixième jour sans séquelles .

### OBSERVATION N°20 : Août 1988

Madame M..... Fabienne , 26 ans , absorbe , après la lecture du livre " Suicide mode d'emploi " , une quantité indéterminée de comprimés de NIVAQUINE® 100 mg et de VALIUM® ( diazépam ). Elle est prise en charge par le service SOS à 22H30 ; l'examen clinique objective alors un coma réactif , sans troubles respiratoires et une TA à 110/90 mmHg qui chute rapidement à 95/70 mmHg ; l'ECG montre un aplatissement des ondes T .

Elle bénéficie à la phase pré-hospitalière , d'une oxygénothérapie au masque à 5 l/mn et de l'administration de 30 mg de diazépam en IV lente .

A l'entrée dans le service de réanimation , l'état clinique ne s'est pas altéré , et l'ECG objective un rythme sinusal à 75/mn , un espace QT à 0,56 sec. pour un QTc à 0,36 , et un aplatissement des ondes T ( page 72 ) .

Devant ce tableau et en fonction de la gravité potentielle de cette intoxication , on décide la mise en route d'un traitement comprenant :

- diazépam , 1 mg/kg en IV lente , puis 5 mg/h
- sédation par thiopental ( NESDONAL® ) , 750 mg , puis 400 mg/h
- intubation naso-trachéale et ventilation assistée avec FiO<sub>2</sub> = 40 %
- lavage gastrique
- diurèse osmotique neutre

La biologie permet de mettre en évidence une hypokaliémie à 2,9 meq/l à la prise en charge et 2,56 meq/l à l'hospitalisation , hypokaliémie corrigée prudemment par un apport supplémentaire de Chlorure de Potassium dans les solutés de la Diurèse Osmotique Neutre .

L'exploration toxicologique permet de retrouver :

- une barbitémie initiale à 16 mg/l
- une benzodiazépinémie négative
- une chloroquinémie initiale à 5,4 mg/l ( page 78 ).
- la présence de 38 mg/l de Chloroquine dans le liquide de lavage gastrique .

L'évolution clinique et électrocardiographique étant favorable , le thiopental est arrêté à la seizième heure et le diazépam à la quarante sixième . Dans ces conditions , la patiente est extubée au troisième jour .

Elle quitte le service sans séquelle , la survenue d'une surinfection bronchique nosocomiale nécessite cependant la prescription d'AUGMENTIN® pendant huit jours .

### OBSERVATION N°21 : Décembre 1988

Mademoiselle T..... Gladys , jeune congolaise de 18 ans , absorbe , vers 18 heures , des comprimés de NIVAQUINE® 100 mg et d'ASPIRINE ; ce geste , à but suicidaire , entre dans un contexte de conflit avec ses parents .

Avouant tardivement son geste , elle n'est prise en charge que le lendemain midi , soit 18 heures après son intoxication .

A l'entrée dans le service , elle ressent des vertiges , un tictou visuel et une hypoacusie gauche ; elle n'aurait pas présenté de vomissements la veille . L'examen clinique est strictement normal , avec en particulier , des pupilles intermédiaires réactives , une tension artérielle stable , et un tracé électrocardiographique normal avec cependant une tachycardie sinusale à 100/mn .

La biologie initiale retrouve une kaliémie à 3,4mEq/l , et les explorations toxicologiques objectivent :

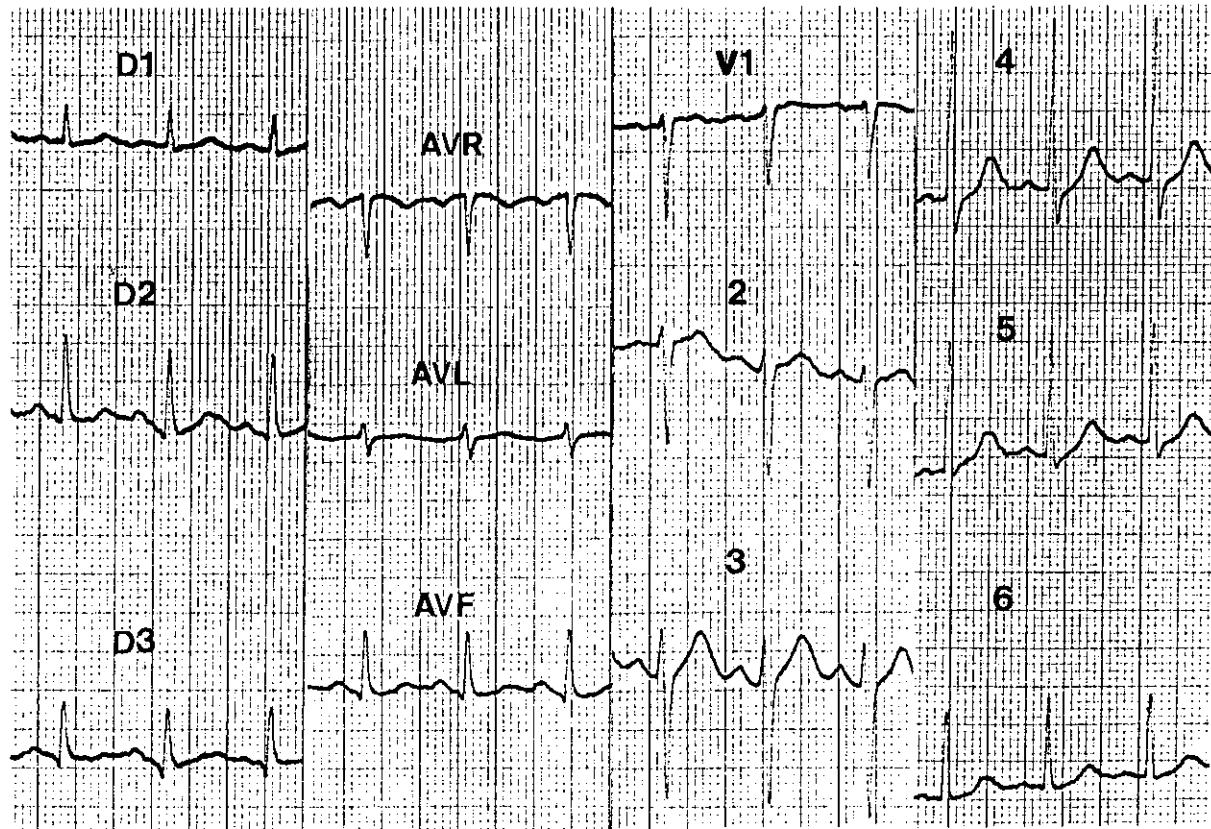
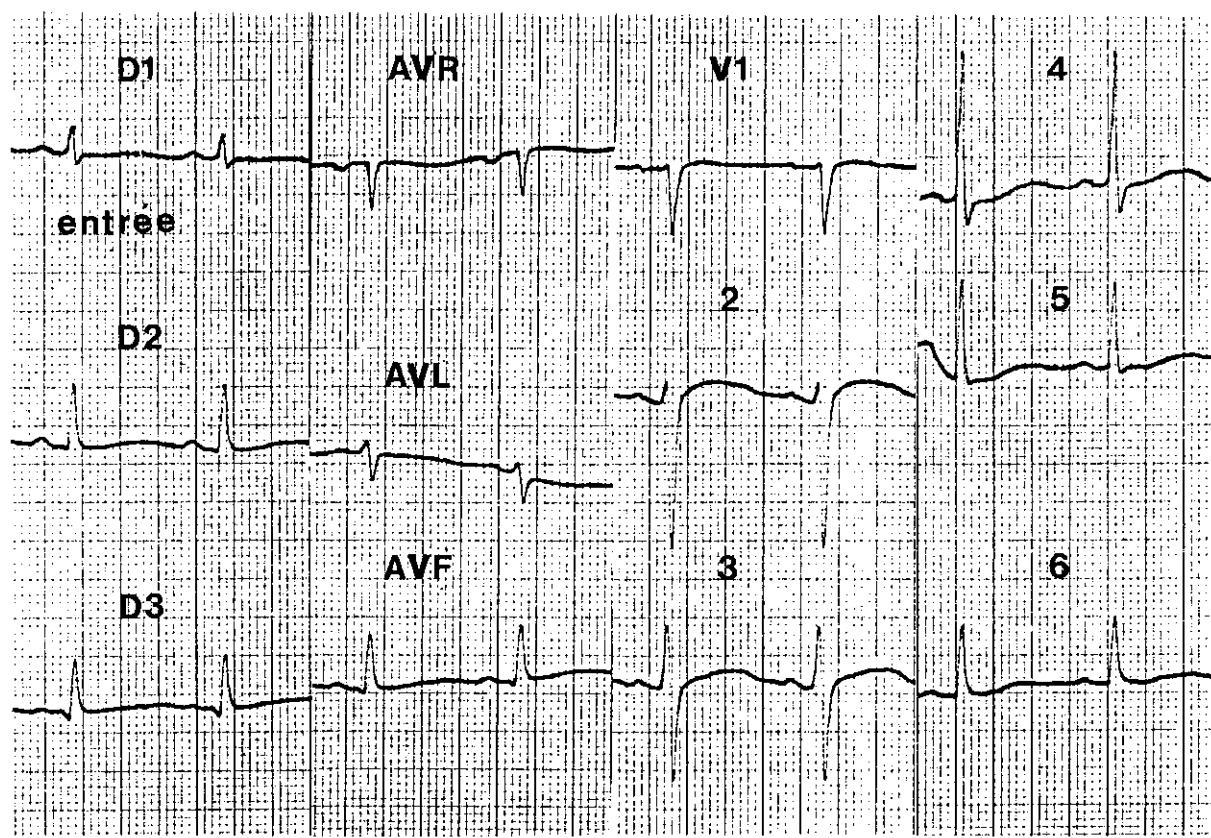
- une chloroquinémie à 2,4 mg/l ,
- une salicylémie à 495 mg/l ( l'intoxication étant sévère pour un taux supérieur à 500 mg/l ) .
- et un taux de Chloroquine < 0,2 mg/l de liquide du lavage gastrique initial .

Devant un tel tableau , il est décidé le traitement suivant :

- lavage gastrique avec administration de charbon ,
- diurèse osmotique alcaline avec surveillance du pH urinaire ,
- administration de diazépam ( VALIUM® ) à la seringue électrique à la dose de 5 mg/h .

L'évolution clinique et toxicocinétique est satisfaisante (page 77) , et le protocole thérapeutique est stoppé 12 heures après l'admission . Mlle T..... quitte le service au troisième jour , sans séquelles , et sans que l'on ait pu savoir avec certitude le nombre de comprimés ingérés .

ECG : Observation n°20



## OBSERVATION N°22 : Février 1989

Vers 15 Heures , Mademoiselle B..... Malika , 19 ans , se présente à la porte d'un immeuble , dit " avoir pris des comprimés " , et s'effondre inanimée .

Le service SOS intervient immédiatement , et à l'arrivée du médecin , celui-ci constate une victime en arrêt cardio-respiratoire , avec une mydriase bilatérale .

Mlle B..... est massée , intubée , ventilée , et l'électrocardiogramme objective alors une fibrillation ventriculaire ; il est décidé la réalisation d'un Choc Electrique Externe qui permet la récupération d'un rythme sinusal à 115/mn avec un aspect de bloc de branche droit et un espace QT à 0,48 secondes pour un QTc à 0,30 ( pages 75 et 76 ) .

La survenue rapide d'une deuxième fibrillation ventriculaire , elle aussi réductible sous CEE , et la notion de prise médicamenteuse font évoquer une intoxication à la Chloroquine et le médecin SOS entreprend alors le traitement suivant :

- 50 mg de diazépam (VALIUM\*) en intraveineuse directe ,
- 3 mg d'adrénaline en IV lente ,
- alcalinisation par 20 cc de Bicarbonate de Sodium à 8,4% en IVD ,
- 250 cc de Lactate de Sodium Molaire en perfusion sur 20-30 minutes .

L'obtention d'une stabilité hémodynamique ( TA systolique à 110 mmHg ) , autorise le transport vers le Centre Hospitalier .

A l'arrivée dans le service , on constate : un coma aréactif avec un score de Glasgow à 4 , sans signes de focalisation , une mydriase bilatérale aréactive , une tension artérielle à 120/80 mmHg sous 2 mg/h d'adrénaline avec un pouls à 80/mn ; L'ECG objective une tachycardie à complexes larges avec un aspect de bloc de branche droit . On note également une vasoconstriction périphérique intense , une hypothermie à 33° probablement post-anoxique , et des râles bronchiques bilatéraux .

La biologie initiale retrouve une hypokaliémie sévère à 1,36 mEq/l ( avec une fonction rénale normale ) , une hyperleucocytose à 26000 et une hyperlactacidémie à 1488 mg/l . La gazométrie artérielle objective une acidose métabolique en partie compensée par une alcalose ventilatoire ( bicarbonates = 18 mEq/l ) .

Les explorations toxicologiques confirment l'intoxication monomédicamenteuse à la Chloroquine avec une chloroquinémie d'entrée à 36 mg/l ( page 80 ) et un taux de Chloroquine de 285 mg/l dans le liquide de lavage gastrique .

Le traitement initial comporte :

- réchauffement externe ,
- lavage gastrique chaud ,
- diurèse osmotique neutre ,
- diazépam , deux fois 60 mg ( 1 mg/kg ) en IVD en 2 heures puis 10 mg/h soit 0,16 mg/kg/h , ( page 114 )
- adrénaline , 2 mg/h ,
- ventilation assistée avec une FiO<sub>2</sub> à 40% ,
- apport de chlorure de potassium à raison de 2 g/h pendant 2 heures puis 1 g/h ,
- alcalinisation par un flacon de THAM\* .

L'évolution est , tout d'abord , satisfaisante avec une hémodynamique stable sous adrénaline , mais l'intense vasoconstriction persiste ; l'aspect électrocardiographique de bloc de branche droit disparaît alors que la kaliémie se stabilise à 4,2 mEq/l , mais il persiste un net aplatissement des ondes T ( pages 75 et 76 ) .

La dose absorbée est alors quantifiée à 6 grammes de Chloroquine , l'ami de Mlle B..... ayant décauvert une boîte de NIVAKINE\* 100 dans laquelle il manque 60 comprimés , ainsi que le livre " Suicide Mode d'emploi " .

A 23 Heures , soit huit heures après la prise en charge , la patiente développe une hypoxémie réfractaire avec un oedème pulmonaire bilatéral ; l'exploration par sonde hémodynamique de Swann-Ganz montrant un état de choc cardiogénique .

Le traitement catécholaminergique est alors renforcé , associant de la dobutamine ( DOBUTREX® 50 mg/h ) à l'adrénaline ( 6 mg/h ) ; la patiente est sédatée ( phénopéridine 1 mg/h ) , curarisée ( PAVULON® 1 mg/h en IVD ) , et ventilée avec une P.E.E.P. à 10 cm d'H2O , afin d'obtenir une PaO<sub>2</sub> satisfaisante pour une FiO<sub>2</sub> raisonnable .

L'amélioration clinique et biologique est alors progressive , mais à la 48ème heure apparaît une hyperthermie avec un état de choc hyperkinétique , à résistances artérielles systémiques basses , faisant évoquer un choc septique , probablement post-anoxique . L'évolution de ce deuxième choc est favorable sous traitement symptomatique et antibiothérapie associant oxacilline et ofloxacin .

Il ne devait pas survenir de nouvelles complications , et Mlle B..... est extubée au 8ème jour , 48 heures après l'arrêt du VALIUM® décidé devant une chloroquinémie à 2,2 mg/l , et quitte le service au 19ème jour sans séquelles . Son geste entraît dans le cadre de conflits familiaux .

### OBSERVATION N°23 : Février 1989

Mademoiselle G..... Nathalie , 23 ans , ayant déjà vécu en Equateur , absorbe vers 21h30 une vingtaine de comprimés de NIVAQUINE® 100 ( soit 2 g. environ de Chloroquine ) ; elle aurait présenté une intoxication volontaire par benzodiazépines quelques semaines plus tôt .

A 0h45 , devant la survenue de vertiges et de photophobie , elle fait appel au SAMU qui fait intervenir le service SOS à son domicile .

L'examen clinique initial retrouve une mydriase bilatérale aréactive , un score de Glasgow à 14 , et une tension artérielle à 100/60 mmHg ; L'électrocardiogramme , quant à lui , objective un net aplatissement des ondes T , avec un espace QT à 0,44 secondes pour un QTc à 0,34 .  
Devant la gravité potentielle de cette intoxication , il est décidé l'administration immédiate de diazépam ( VALIUM® ) , en intraveineuse lente , à raison de 2/3 mg/kg .

A l'arrivée au service , l'examen clinique est inchangé , et Mlle G..... bénéficie :

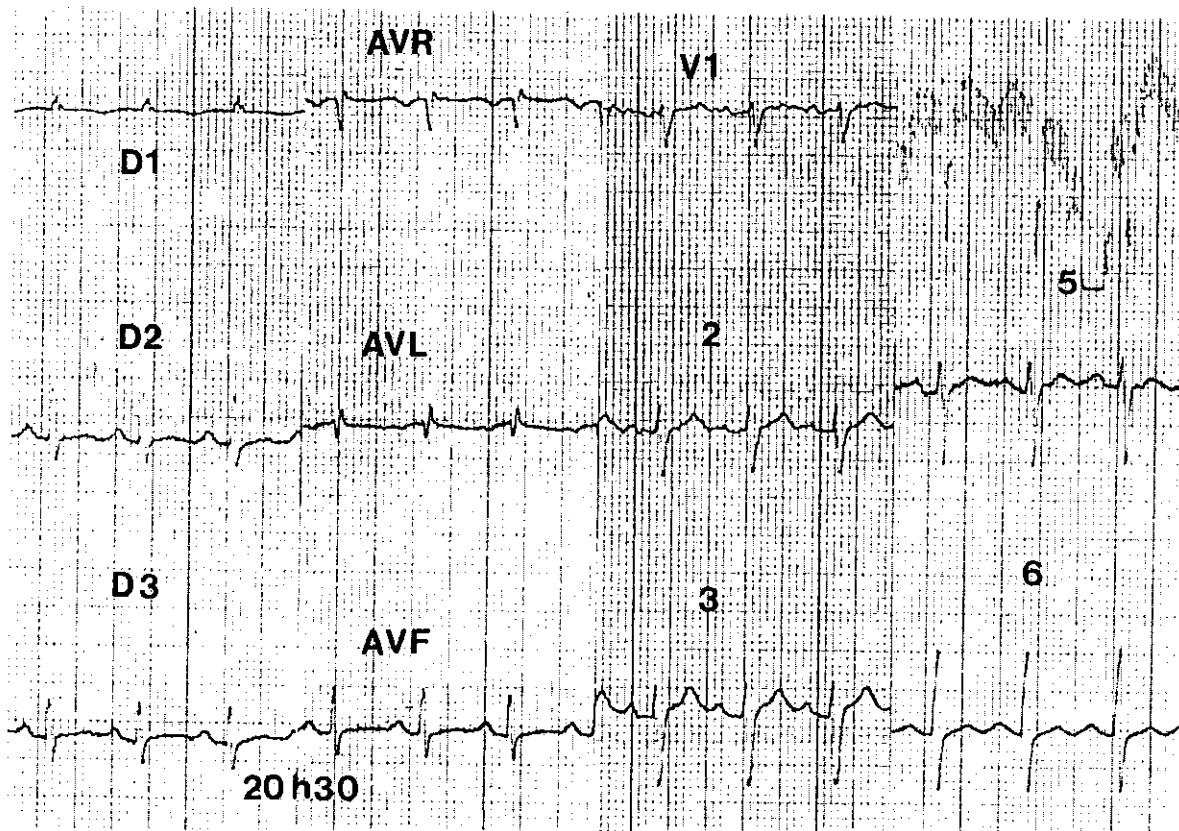
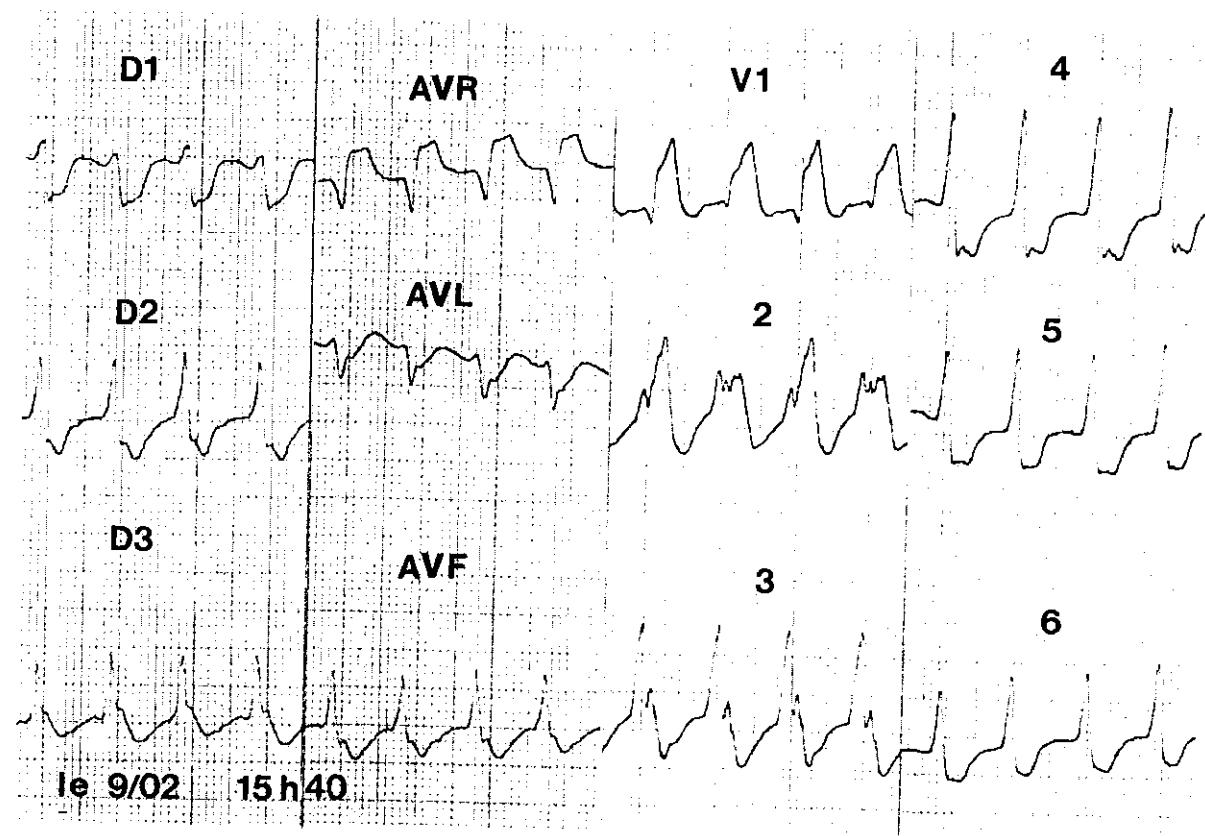
- d'un lavage gastrique ,
- de la mise en route d'une diurèse osmotique neutre ,
- de l'administration complémentaire de diazépam ( 1/3 mg/kg en IV lente ) .

La biologie initiale révèle une kaliémie à 3,4 mEq/l et les explorations toxicologiques retrouvent une chloroquinémie à 2,2 mg/l et un taux de Chloroquine dans le lavage gastrique de 27 mg/l .

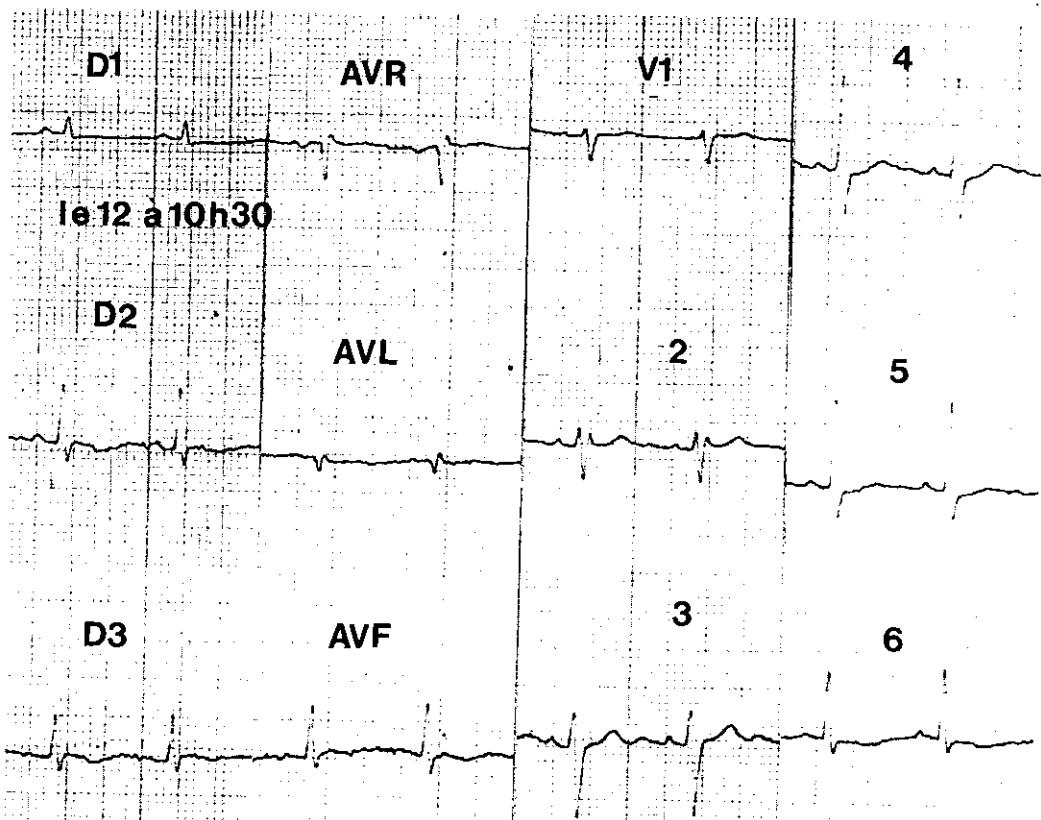
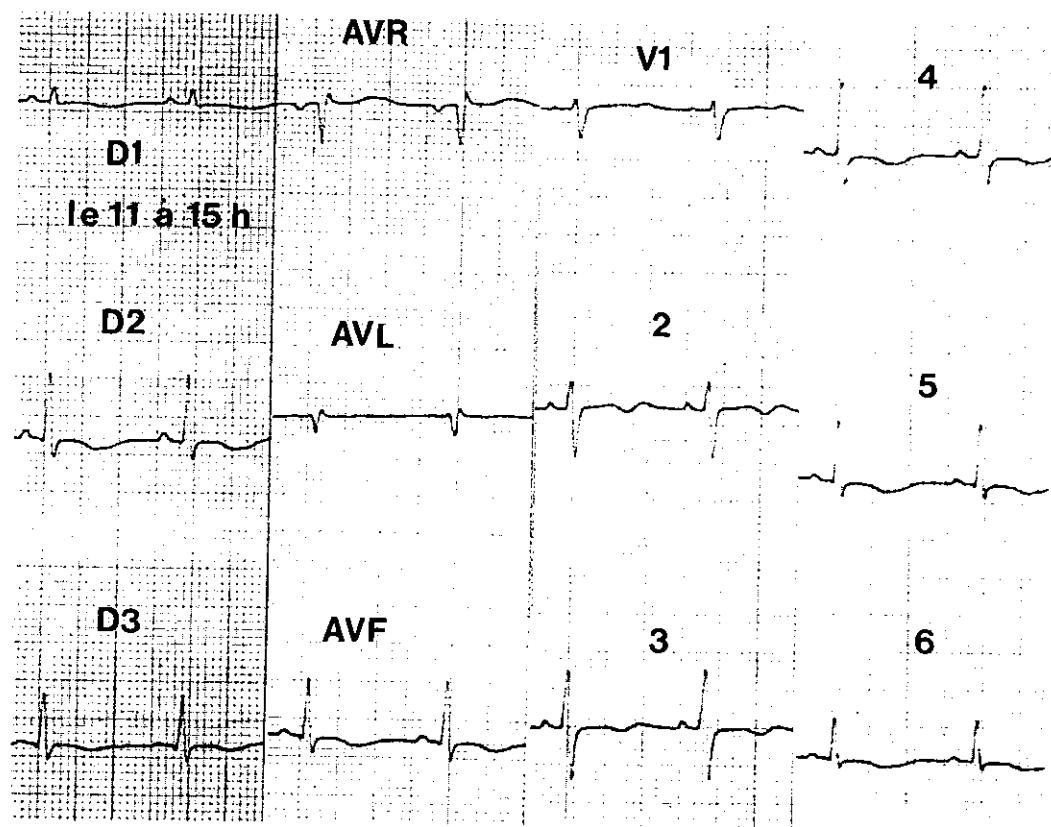
L'évolution clinique est rapidement satisfaisante et l'ECG se normalise à la 12ème heure ; notons cependant une élévation transitoire de la chloroquinémie le lendemain ( 3,7 mg/l ) sans aucune manifestation clinique ni électrocardiographique .

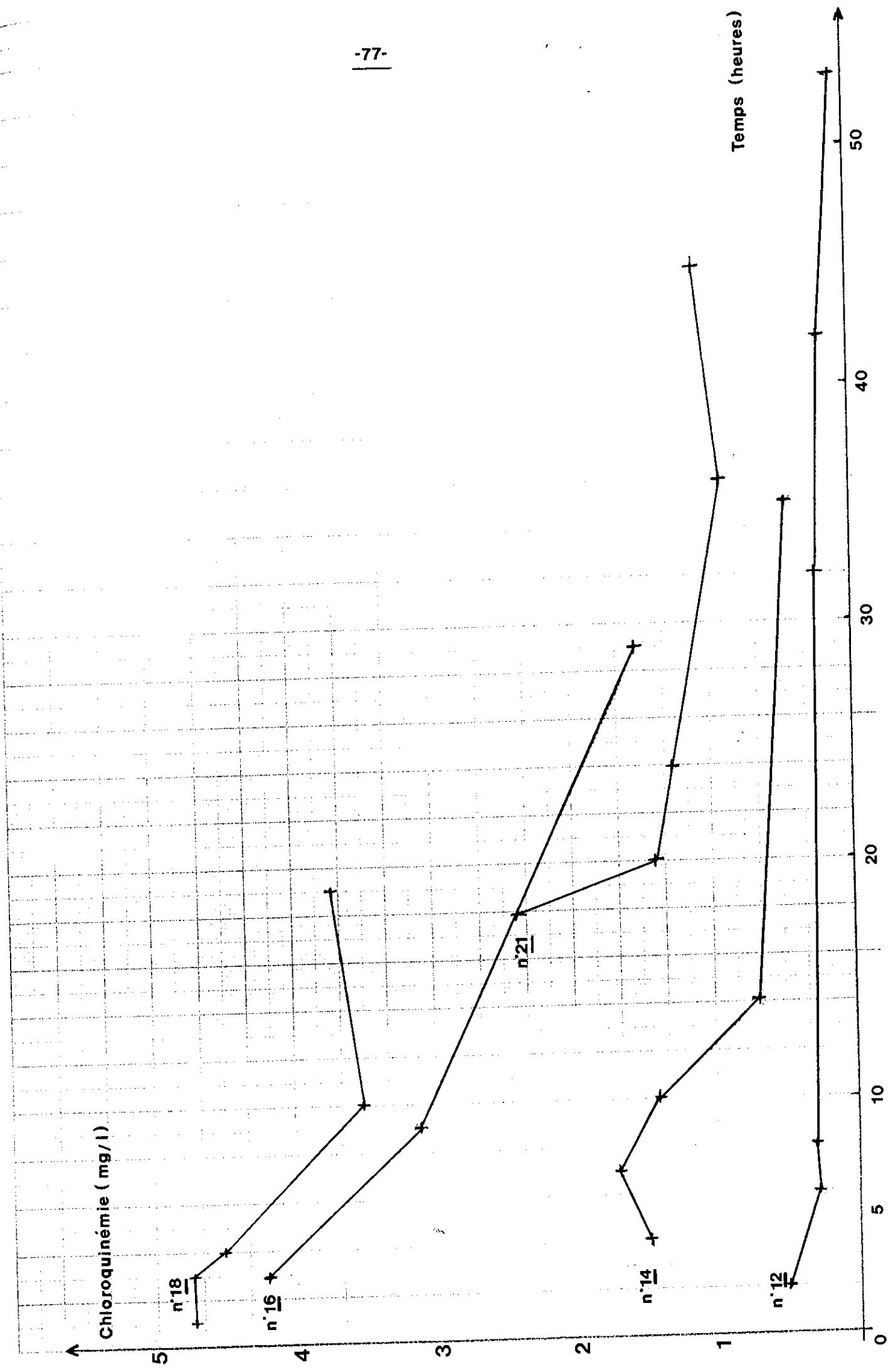
Mlle G..... quitte le service le jour même , contre avis médical .

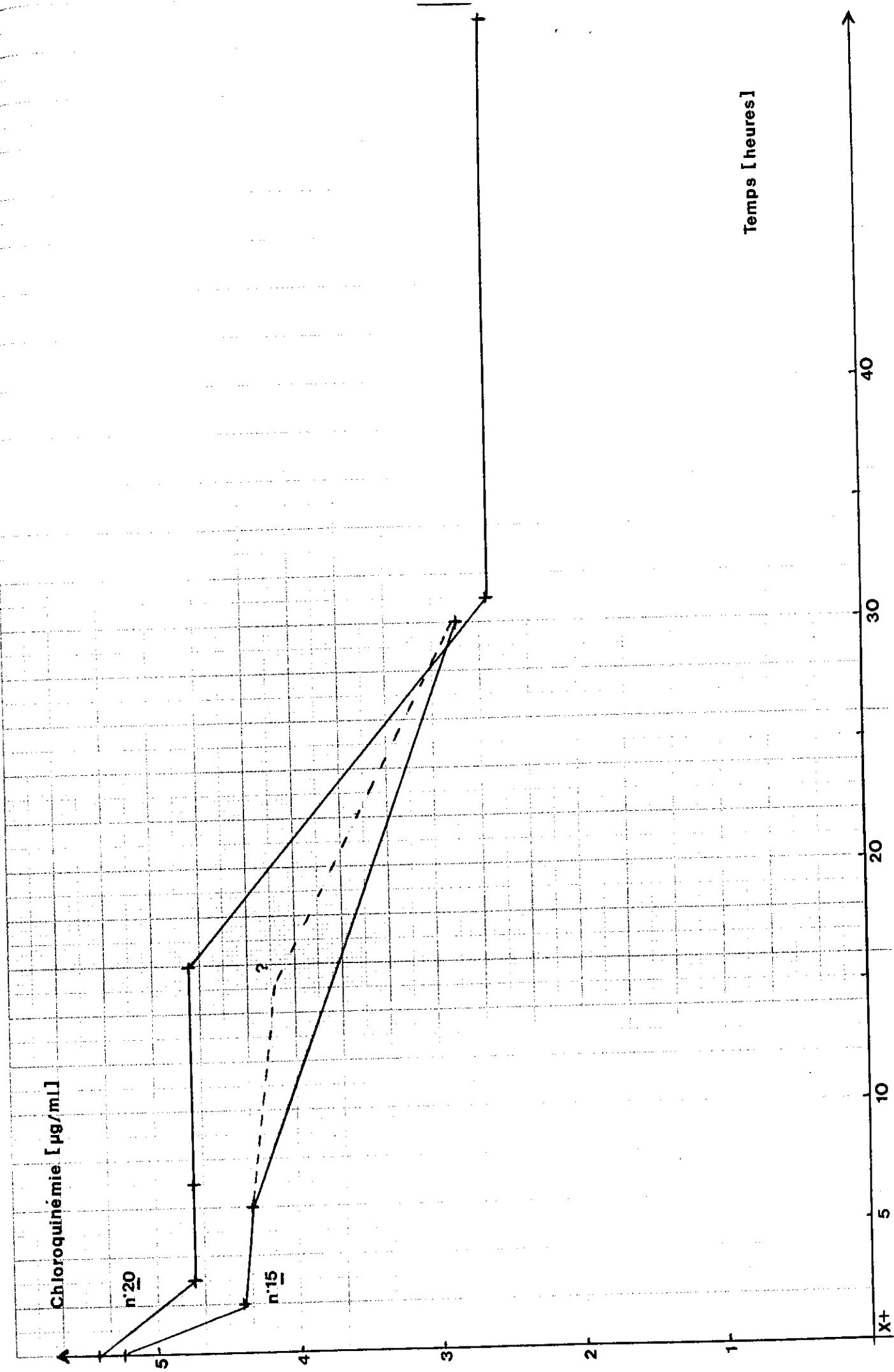
ECG : Observation n°22



ECG : Observation n°22 (suite)

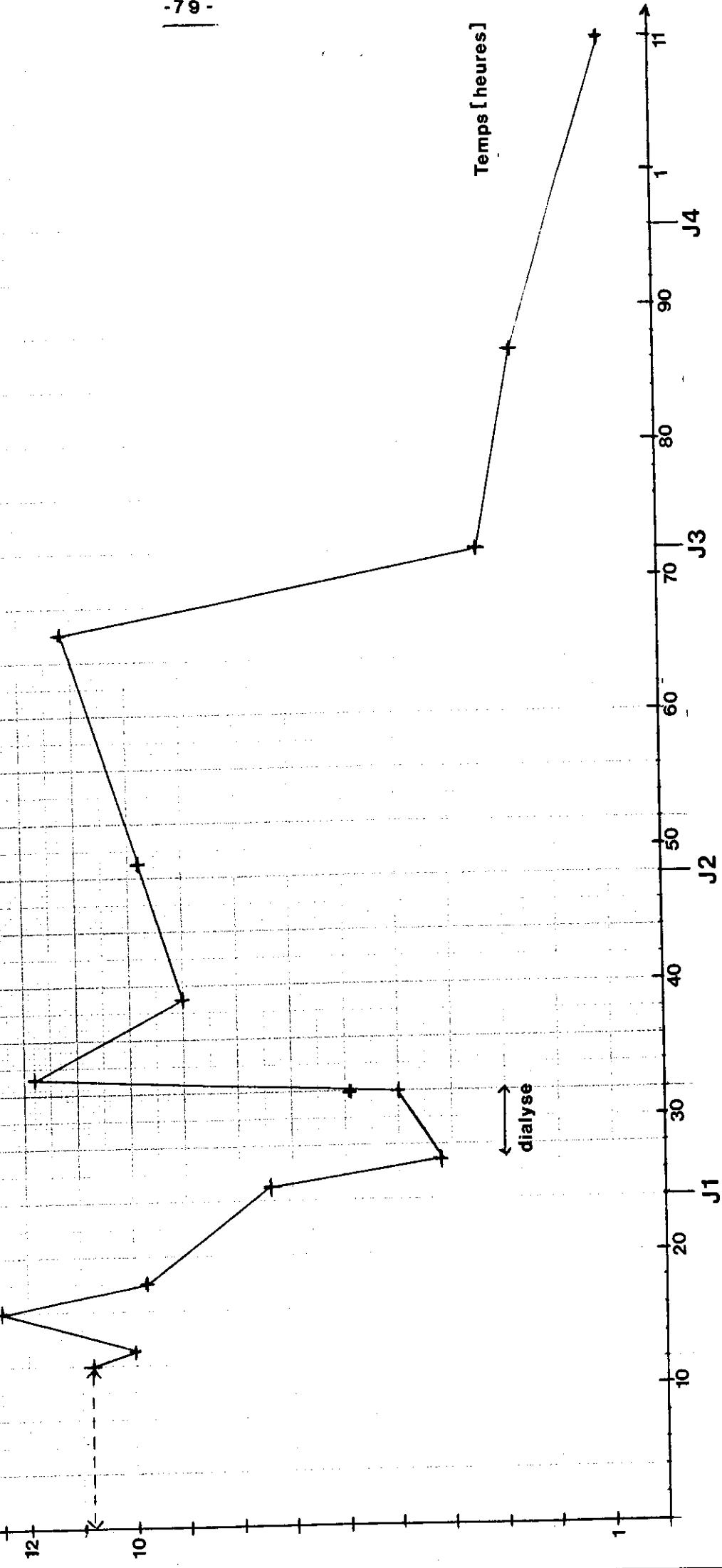


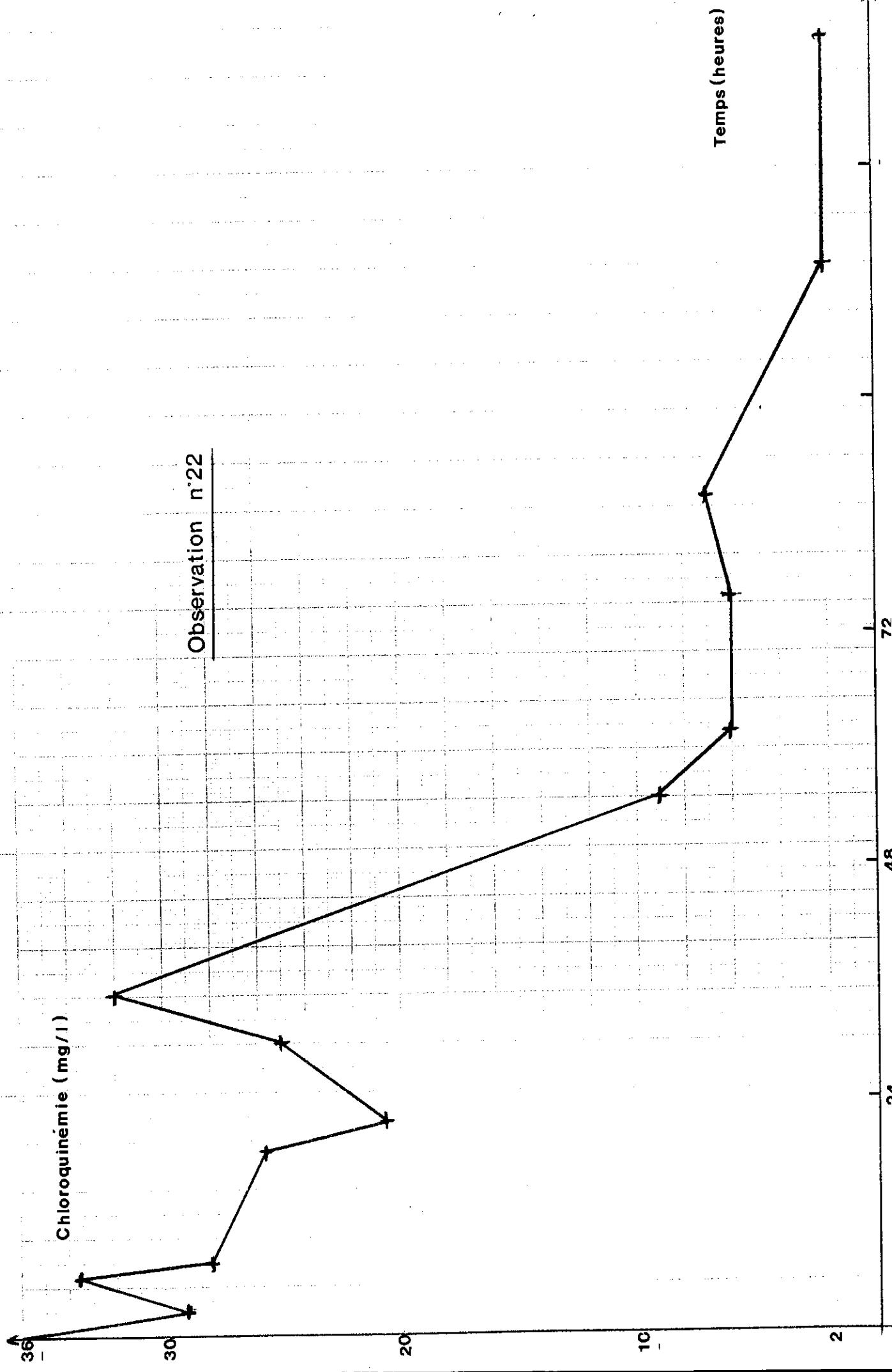




Observation n°19

Chloroquinémie ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )





## CHAPITRE 5 : DISCUSSION

## Chapitre 5 : discussion

Notre discussion fera l'objet de deux chapitres ; tout d'abord , nous réaliserons la synthèse des informations fournies par nos 23 observations , puis nous comparerons nos résultats avec ceux de la littérature .

### 1) SYNTHESE DES OBSERVATIONS :

Nous allons essayer de dégager , à travers nos dossiers , le tableau clinique des intoxications à la Chloroquine . Nous étudierons ensuite l'évolution de la thérapeutique face à ce type d'intoxication , nos observations s'étalant entre 1970 et 1989 .

#### 1.1 ) ETIOLOGIES :

##### a) le produit :

Dans les 23 cas d'intoxication que nous avons étudiés ici , il s'agit exclusivement de NIVAQUINE<sup>®</sup> , c'est-à-dire de Chloroquine sous la forme de Sulfate .

Dans tous les cas , cette NIVAQUINE<sup>®</sup> est sous forme de comprimés ; nous n'avons pas , dans notre étude , d'intoxication par la NIVAQUINE<sup>®</sup> en solution ou en injectable .

La posologie de 100 mg par comprimé est la plus souvent retrouvée ( 21 cas sur 23 ) , seuls deux patients ont absorbés des comprimés dosés à 300 mg ; ce dosage n'est plus commercialisé en France depuis 1978 , mais devrait l'être à nouveau courant 1989 .

b) la dose absorbée :

La détermination de la dose exacte de comprimés absorbés n'est pas toujours facile pour le thérapeute confronté à ce problème : en effet, il faut tenir compte de la dose avouée par le patient, mais aussi de celle constatée par l'entourage, l'un et l'autre pouvant avoir tendance à minimiser ou à majorer cette quantité. Il faut ici insister sur l'importance de la recherche des emballages vides de médicaments, au domicile des patients, lors de la prise en charge médicale. C'est la somme de ces différents renseignements qui permettra d'évaluer la quantité probable de comprimés ingérés, quantité qui sera, ou non, confirmée ultérieurement par les dosages toxicologiques.

Dans notre série, il faut préciser que :

- dans 3 cas, le nombre de comprimés n'a pu être déterminé au départ ( observations n° 1, 20 et 21 )
- dans deux autres cas, le nombre de comprimés avoué semble avoir été exagéré ( observations n° 7 et 10 )

Nous avons résumé, dans le tableau n° 5 ( page 84 ), les doses absorbées en fonction des années d'études : nous pouvons remarquer que :

- il n'y a pas de dose absorbée inférieure à 2 grammes (ceci s'explique aisément par le fait que notre étude ne s'est intéressée qu'au seul service de réanimation polyvalente ; des intoxications moins sévères ont probablement été hospitalisées dans d'autres services.)
- le plus grand nombre de dossiers ( 12 sur 21 ) accusent des doses absorbées supérieures à 4 grammes.

c) le sexe :

Sur 23 dossiers, nous avons 16 femmes et 7 hommes soit un **sex ratio de 2,29**

Tableau n°5 : doses absorbées en fonction des années d'étude

année d'étude	nombre de cas	dose absorbée moyenne
1970	1	2 g. ?
1972	1	2 g.
1973	1	2 g.
1974	1	3 g.
1975	3	4 g.
1981	2	3,5 g.
1984	2	4,5 g.
1986	1	2,5 g.
1987	6	4,9 g.
1988	3	3,5 g. ?
1989.....	2.....	4 g. ....

d) tranches d'âge: ( pyramide des ages page 86 )

de 0 à 15 ans : 0 cas  
de 15 à 30 ans : 18 cas  
de 30 à 60 ans : 5 cas  
au dela de 60 ans : 0 cas

Il s'agit donc d'une intoxication qui , dans notre étude , touche surtout les adultes jeunes . Notons cependant que notre seul dossier d'intoxication mortelle survient chez la patiente la plus âgée de l'étude ( 49 ans , observation n° 17 ) .

e) répartition dans le temps:

Nous avons regroupé dans le tableau n° 7 (page 87) , l'évolution du nombre de cas d'intoxications à la Chloroquine en fonction du temps .

L'année 1982 marque la parution du livre " Suicide mode d'emploi " ; pendant les années 1982-89 , on note 14 cas d'intoxications à la Chloroquine , alors que l'on ne retrouve que 2 cas entre 1976 et 1982 , et 8 cas entre 1970 et 1976 .

Il n'est pas possible de tirer des conclusions de ces seuls chiffres , mais il est tentant de les rapprocher de ceux de ELMALEM et Coll. qui montrent (32) la nette augmentation de ce type d'intoxication depuis 1982 .

f) type d'intoxication:

Il nous est apparu intéressant de différencier l'intoxication " accidentelle " de l'intoxication " volontaire " ; de plus , l'intoxication volontaire à la Chloroquine peut répondre à deux buts distincts , un but autolytique ou un but abortif .

- *Intoxication accidentelle* : seule l'observation n° 6 paraît entre dans ce groupe : elle serait due au désir de rattraper un retard de 3 semaines dans la prise d'un traitement antipalustre

tableau n°6 : Pyramide des ages

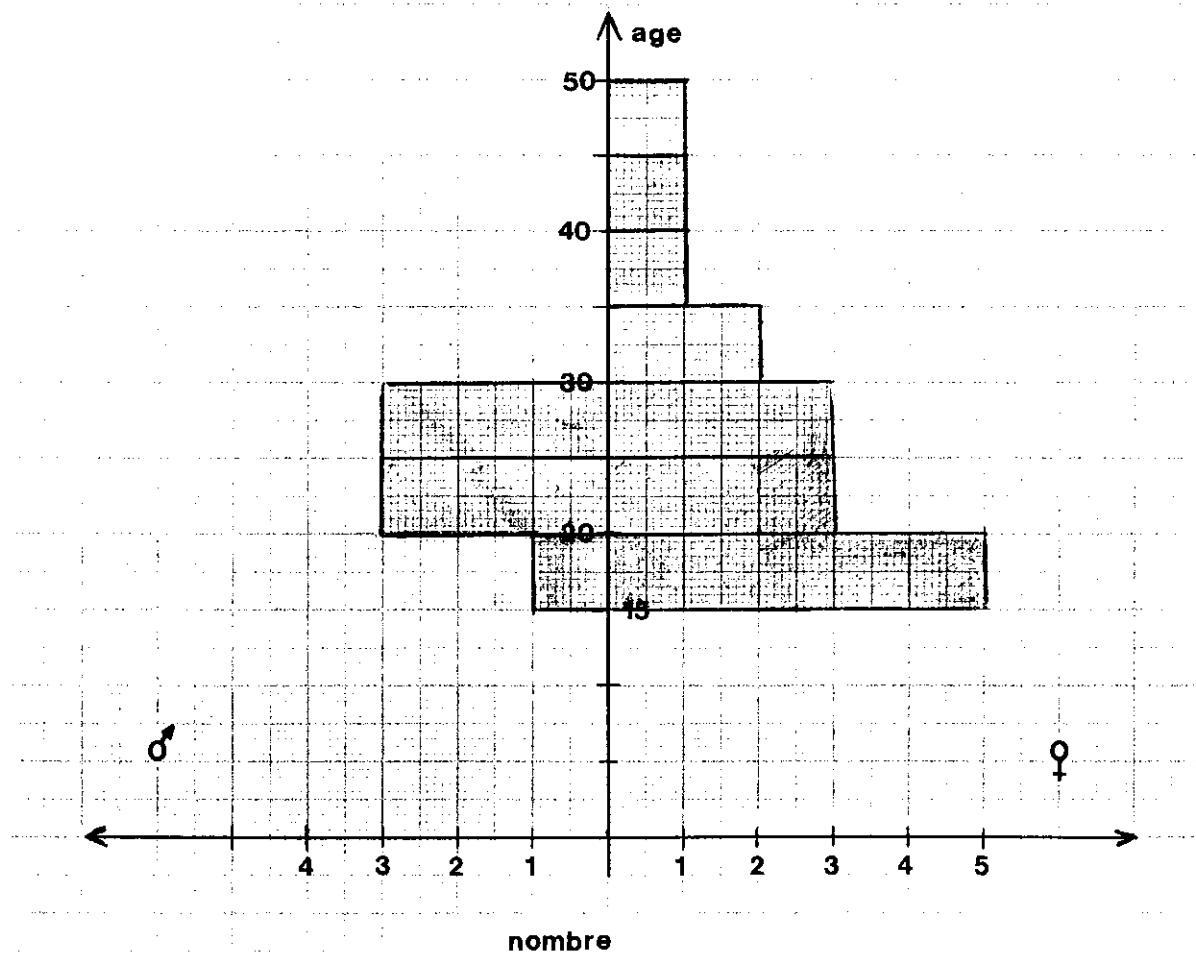
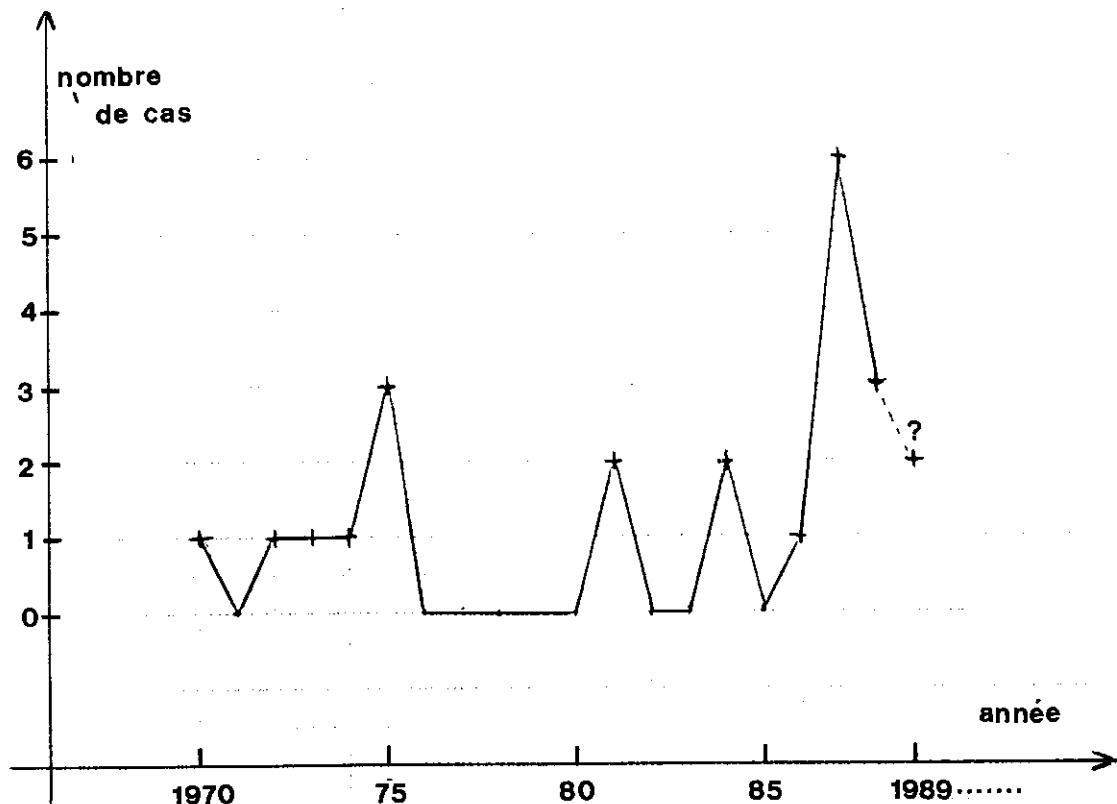


tableau n°7 : Répartition des intoxications dans le temps

étude personnelle :



selon ELMALEM (32)

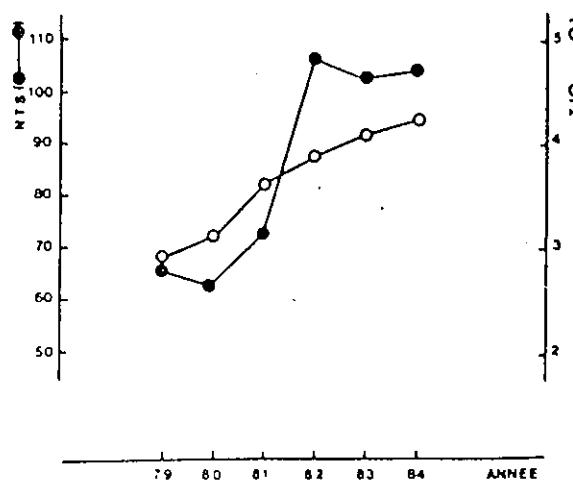


Fig. 2. - Evolution du nombre de tentatives de suicide (NTS) par la chloroquine rapportées au CAPP et des ventes (T, en tonnes) sur le territoire français de 1979 à 1984. Le rapport NTS/ventes augmente de façon significative entre les deux périodes considérées ( $p < 0,02$ ).

- *intoxication volontaire*:

à but abortif : une seule observation ( n°3 ) , celle d'une jeune femme de 22 ans enceinte de 1 mois . Il faut rappeler ici que la Chloroquine , même à forte dose , ne présente aucun risque abortif ; cette " croyance " semble cependant fort répandue en Afrique Noire , où elle est responsable de nombreux cas d'intoxication aigüe .

à but autolytique : cette étiologie est de loin la plus fréquente dans notre étude , regroupant 21 observations sur 23 :

Le plus souvent , la NIVAQUINE<sup>\*</sup> est le seul médicament en cause , 18 cas sur 23 . Parfois , elle est associée à d'autres médicaments ( observations n° 1-13-14-20-21 ) , généralement des anxiolytiques ; Dans un seul cas ( obs. n°14 ) , on note la prise concomitante d'alcool , et dans un autre ( obs.n°21 ) celle d'ASPIRINE<sup>\*</sup> . Il est intéressant de relever que seuls trois patients présentent des antécédents d'intoxication volontaire polymédicamenteuse ( obs. n° 15-18-23 ) , et que tous trois n'ont absorbé que de la NIVAQUINE<sup>\*</sup> .

g) origine de " l'information ":

Dans 5 cas , celle-ci n'a pas pu être déterminée .

Pour la tentative d'avortement , l'information venait d'une voisine qui avait même fourni le médicament .

L'intoxication accidentelle survient chez un patient traité pour paludisme

Dans les autres cas , on note :

- 4 lecteurs avoués du livre " Suicide mode d'emploi " et 2 patients lecteurs probables de cet ouvrage ( antécédents de tentative d'autolyse polymédicamenteuse )

- 5 étudiants étrangers d'Afrique ( 2 gabonais , 1 camerounais , 1 tchadien et une congolaise )

- 2 patients connaissant bien l'Afrique pour y avoir vécu ( 1 ancien coopérant au Cameroun et 1 française mariée à un gabonais ) et 1 , l'amérique centrale

- 2 personnes en contact avec le paludisme ( 1 soignée pour des accès palustres et 1 ayant de la famille proche traitée pour paludisme )

#### 1.2) DELAI DE PRISE EN CHARGE :

Il nous semble intéressant de différencier ici trois temps importants de la prise en charge d'une intoxication à la Chloroquine . Nous définissons ainsi :

- *l'intervalle libre médical*: c'est le temps qui s'écoule entre l'absorption du toxique et le contact avec un médecin .
- *l'intervalle libre thérapeutique*: c'est le temps entre l'absorption du toxique et le début d'une thérapeutique appropriée .
- *l'intervalle libre de réanimation*: c'est le temps entre l'absorption et l'arrivée au service de réanimation .

Dans des conditions favorables , l'intervalle libre médical ( ILM ) doit être le plus court possible , et il doit être égal à l'intervalle libre thérapeutique ( ILT ) .

Une égalisation entre l'intervalle libre thérapeutique et l'intervalle libre de réanimation ( ILR ) sous-entend une négligence de la période préhospitalière ; cette période préhospitalière étant définie par la différence entre l'ILM et l'ILR .

RESULTATS : ( nous excluons de ce calcul l'observation n°21 , la venue à l'hôpital s'effectuant 18 heures après l'intoxication ; en effet , la crainte rétrospective de l'entourage a , plus que la symptomatologie , motivée la venue à l'hôpital . )

- l'intervalle libre médical moyen ( ILMm ) est de 2h45mn ( extrêmes 15mn et 10h )
- l'intervalle libre thérapeutique moyen ( ILTm ) est de 2h55mn ( extrêmes 30mn et 10h )
- l'intervalle libre de réamination moyen ( ILRm ) est de 3h09mn ( extrêmes 30mn et 11h ) , soit une phase préhospitalière moyenne de 24mn ( extrêmes 0mn et 2h ) .

Dans 10 cas , la prise en charge initiale est réalisée par le service SOS et l'on note : ILMm = 2h24 ( 15mn-10h ) , ILTm = 2h37 , ILRm = 3h ; notons que dans 5 cas , ILT=ILR ce qui signifie une négligence de la phase préhospitalière .

Dans 7 cas , les patients se sont présentés directement au service des urgences et l'on constate que ILM=ILT=ILR .

Dans 2 cas , les patients sont adressés par des hopitaux périphériques , l'ILM correspondant à l'ILT .

Dans un dernier cas enfin , le médecin traitant est le premier sur les lieux ( ILM=4h ) , et il adresse rapidement sa patiente vers le service de réanimation ( ILR=4h15mn ) , sans médicaliser le transport ( ILR=ILT ) .

#### INTERPRETATION:

A la vue de ces résultats , nous ne sommes pas dans les conditions thérapeutiques favorables décrites ci-dessus , même si le délai entre prise en charge et traitement est relativement court ; nous pouvons d'ores et déjà dire que sa suppression passe par l'application stricte d'un protocole médical d'intervention .

Il faut cependant souligner que pour les dossiers les plus récents on constate une égalisation entre l'IML et l'ILT signifiant une meilleure prise en charge pré-hospitalière de ces intoxications .

#### 1.3 ) SIGNES CLINIQUES :

La symptomatologie décrite dans notre série de dossiers , nous permet de détacher 5 types de signes cliniques qui apparaissent au cours de ces intoxications aiguës à la Chloroquine :

- des signes digestifs ,
- des signes visuels ,
- des signes neurologiques ,
- des signes respiratoires ,
- et des signes cardio-vasculaires .

a) les signes digestifs :

La symptomatologie digestive est assez univoque ; elle est représentée par des **nausées et des vomissements** .

Ces signes sont fréquents ( 9 cas / 23 ) et semblent précoces , car ils précèdent la venue du médecin dans 7 cas , l'apparition la plus rapide se faisant 30 mn après l'absorption de 6 g de Chloroquine . Pour 5 de ces patients , leur venue à l'hôpital a été motivée par la symptomatologie digestive .

Ils ne semblent pas être liés à la dose absorbée , car on les retrouve pour des intoxications de 2 à 7 grammes ; leur précocité plus ou moins importante semble elle aussi dose-indépendante .

Ces vomissements n'ont entraîné aucune pneumopathie par inhalation dans notre série .

b) les signes visuels :

Plus que les signes digestifs , ils sont très fréquents ( 15 cas sur 23 ) et apparaissent précocement , sans dose-dépendance apparente .

Ressentis par les patients comme un **flou visuel** , ils motivent , au même titre que les vomissements , la venue à l'hôpital .

Un **myosis bilatéral** , symétrique , généralement réactif est le plus souvent rencontré ( 5 cas ) .

Une **mydriase bilatérale** est possible ( 4 cas ) ; une **diplopie** ( 1 cas ) est plus rare , de même une **photophobie** ( 1 cas ) .

Enfin , dans 5 cas , il n'y a pas de signes objectifs de ce " **flou visuel** " .

Cette symptomatologie visuelle est dans tous les cas transitoire , persistant au plus quelques jours .

L'examen visuel a été approfondi , dès l'entrée , par la réalisation d'un **fond d'oeil** dans 7 cas ( observations n° 3-4-6-7-8-9 et 10 ) , les patients présentant , alors un flou visuel et , pour 4 d'entre eux , un **myosis bilatéral** . Cet examen s'est avéré normal dans 5 cas , et dans 2 dossiers on retrouve :

- des **vaisseaux fins** à gauche ( n°3 )
- un **spasme artériel bilatéral** ( n°4 )

Le même examen a été réalisé à distance pour 3 observations :

- dans l'observation n° 4 , le contrôle à H+10 est strictement normal ;
- dans l'observation n° 6 , le fond d'oeil , initialement normal , montre à la dixième heure , à droite , une **décoloration papillaire dans le secteur temporal** ; cette anomalie disparaît dans les jours suivants .
- enfin , dans le dossier n° 19 , un examen ophtalmologique est pratiqué au cinquième jour , devant la persistance de doléances fonctionnelles : il retrouve des **troubles de l'accommodation** en rapport avec l'intoxication ; ces troubles ont disparus au dixième jour .

c) les signes neurologiques :

la symptomatologie neurologique est assez polymorphe , cependant certains signes semblent plus fréquents :

Un état de **prostration** , de **somnolence** , voir même un **coma réactif** sont fréquemment rencontrés ( 11 cas ) ; cet état **vigil** apparaît précocement ( 1 heure environ ) pour des intoxications de 2,5 à 7 grammes , et est peut être , quelques fois , entrecoupé de phases d'**agitation psycho-motrice** ( 4 cas ) .

Des **vertiges** et des **céphalées** sont rencontrés plutôt lors d'intoxications par 2-3 g , ainsi que des **paresthésies** des extrémités et une **hypotonie** modérée globale . Une **hypoacusie** unilatérale transitoire est retrouvée dans un cas pour une intoxication de 2 g .

Notons enfin que dans 5 cas , la symptomatologie neurologique est inexisteante ; au bout de 3 heures pour des intoxications de 3 à 4 grammes , ou au bout de 45 mn pour une intoxication à 7 grammes .

d) signes respiratoires :

Les signes respiratoires sont rares dans nos dossiers , mais dramatiques dans trois observations :

- dans les dossiers n° 17 et 22 , la patiente présente un **arrêt cardio-respiratoire** brutal , sans prodromes ; l'apnée semble ici secondaire à l'asystolie

- par contre , dans le dossier n° 9 , la patiente présente tout d'abord des **troubles du rythme respiratoire** qui aboutissent rapidement à un **arrêt respiratoire** , sans anomalies cardiovasculaires associées ( bloc de branche droit incomplet , préexistant ) ; cet arrêt survient 2 heures environ après l'absorption de 4 grammes de Chloroquine , le lavage gastrique ayant déjà été effectué .

Il semble difficile de rattacher cet arrêt respiratoire à une action toxique directe de la Chloroquine ; en effet , aucun signe de ce type n'a été constaté dans notre série de dossiers , que ce soit pour des doses absorbées identiques ou même plus importantes . De plus , dans ce dossier , la patiente présentait alors un état de somnolence qui pourrait faire penser à une étiologie neurologique de cet arrêt respiratoire . Notons enfin , que cet épisode a été rapidement régressif , sans séquelles , après une ventilation mécanique de brève durée ( 2-3 heures )

e) signes cardio-vasculaires :

Les manifestations cardio-vasculaires représentent une partie importante du tableau clinique des intoxications aigues par la Chloroquine ; ces signes cliniques s'accompagnent fréquemment de modifications électrocardiographiques .

- symptomatologie clinique : ( tableau 8a page 94)

Dans une seule observation , la patiente est en arrêt cardio-respiratoire , sur une **fibrillation ventriculaire** , à l'arrivée des secours .

Dans les autres observations , les patients ne présentent aucune doléance pouvant orienter vers un trouble cardio-vasculaire ( palpitations ..etc... ) et c'est l'examen clinique systématique qui permet de retrouver :

- une **tachycardie** régulière , supérieure à 90 / mn dans 9 cas , entre 70 et 90 / mn dans 8 cas ; il ne semble pas y avoir de relation directe entre la fréquence cardiaque constatée et la dose absorbée .

- la **tension artérielle systolique** semble souvent abaissée :

inférieure à 80 mmHg dans 4 dossiers correspondant à des doses absorbées de 4 g. et plus .

Tableau n°8a : manifestations cliniques cardio-vasculaires

observation n°	dose	pouls/mn	TA systolique		TA diastolique	
			mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
1	?	?	150	100	100	-
2	2 g.	120	100	60	-	-
3	2 g.	90	90	60	-	-
4	3 g.	100	120	60	-	-
5	3 g.	?	100	70	-	-
6	3-4 g.	75	100	60	-	-
7	6 g.	90	130	90	-	-
8	3 g.	80	100	60	-	-
9	4 g.	105	110	80	-	-
10	?	70	80	-	-	-
11	5 g.	90	80	-	-	-
12	2,5 g.	60	100	-	-	-
13	2,5 g.	90	120	80	-	-
14	7 g.	80	110	-	-	-
15	4 g.	70	100	50	-	-
16	4 g.	80	110	70	-	-
17	5 g.	95	110	70	-	-
18	7 g.	100	120	80	-	-
19	5 g.	90	80	-	-	-
20	?	75	95	70	-	-
21	?	100	?	-	-	-
22	6 g.	-	-	-	-	-
23	2 g.	85	100	60	-	-

inférieure à 100 mmHg dans 9 autres dossiers , les doses absorbées se situant entre 2 et 4 g..

Dans les 9 autres cas , il n'a pas été constaté de collapsus , les doses absorbées allant de 2 à 7 grammes .

Nous ne disposons pas d'une série d'observations suffisante pour conclure , mais il semble que la chute de la TA systolique soit en relation avec la dose de Chloroquine absorbée , ceci pour plus de la moitié de nos dossiers .

- la **tension artérielle diastolique** ne semble pas altérée , et suit les modifications de la systolique .

- enfin , nous ne pouvons pas , dans notre étude , rattacher la tachycardie au collapsus , ceux-ci étant apparemment indépendants .

- remarque : il nous est difficile de rattacher l'état de **choc cardiogénique** semi-retardé (8ème heure) constaté dans l'observation n°22 à la seule prise de Chloroquine , en effet , une composante hypoxique ne peut être écartée , surtout après le survenue de deux passages en fibrillation ventriculaire choqués .

- modifications électrocardiographiques : ( tableau 8b page 96 )

Un enregistrement électrocardiographique a été réalisé chez tous les patients :

Dans 4 cas , il était initialement strictement **normal** ( obsevations n° 1-3-10-14 ) , et les contrôles ultérieurs n'ont retrouvé aucune anomalies .

Dans 1 cas ( obs. n°22 ) , il objective une **fibrillation ventriculaire** initiale , celle-ci évoluant , après un choc électrique externe , vers une **tachycardie** à QRS larges évoquant un **bloc de branche droit** . Cette fibrillation devait récidiver rapidement et suivre la même évolution après un second choc .

Dans 1 autre cas ( obs. n°17 ) , l'enregistrement initial ne retrouve qu'une **tachycardie sinusale** à 90 / mn avec quelques **extrasystoles auriculaires** , la patiente ayant absorbé , 2 heures plus tôt , 5 g. de Chloroquine . L'évolution a été rapidement défavorable , avec des **troubles majeurs du rythme et de la conduction puis un arrêt cardiaque** ( ECG pages 67 et 68 ) .

Tableau n°8b : manifestations électrocardiographiques

observation n°	ECG normal	aplatisst. T	élargisst. QT	tr. rythme	tr. conduction	tr. repolarisat.
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						

Dans les 15 autres observations la réalisation précoce d'un électrocardiogramme a permis la mise en évidence d'anomalies dues probablement à la prise de Chloroquine , car devant disparaître par la suite : on remarque en effet :

- un **aplatissement des ondes T** dans 9 cas , pour des doses absorbées de 2 à 6 grammes .

- un **élargissement de l'espace QT** par rapport au QTc dans 10 observations ; cet élargissement de l'espace QT varie de 10 à 55 % de la valeur du QTc selon les dossiers ; Si l'on excepte les observations n°8 et 23 , il semble , dans notre série , qu'une augmentation de plus de 20 % de l'espace QT soit corrélée avec une absorption de plus de 5 g. de Chloroquine . ( tableau 9 page 98 )

- un épisode de **tachycardie ventriculaire** a été constaté dans le dossier n°19 , mais cet épisode est survenu dès la mise en route d'un traitement par adrénaline ( 1 mg/h ) et il est difficile de le rattacher à la seule prise de Chloroquine .

- Des **troubles de conduction intra-ventriculaire** ont été constatés dans les observations n°13-9 ( bloc de branche droit incomplet ) et n°18 ( bloc de branche gauche ) , mais il devaient persister après l'intoxication ce qui fait penser qu'ils étaient préexistants . Seul le dossier n°22 objective un aspect de bloc de branche droit contemporain de l'intoxication et régressant avec elle .

- Des **troubles de repolarisation** sont présents , au départ , dans 6 observations ( n°6-8-9-12-18-19 ) : ils sont associés à d'autres modifications , aplatissement des ondes T dans 5 cas et allongement de l'espace QT dans tous les cas . Le plus souvent , il s'agit d'un sus-décalage du segment ST dans le territoire septal ( 4 cas ) , parfois d'un sous-décalage dans le territoire inférieur ( 2 cas ) . Il ne semble pas y avoir de relation entre la dose ingérée et ces manifestations . Notons que ces troubles disparaîtront tous , sauf dans le cas n°6 , où le discret sus-décalage septal persistera .

Comme nous l'avons précisé , et sauf exceptions , tous ces troubles électrocardiographiques sont régressifs . Il faut également constater que nous n'avons jamais retrouvé de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sauf dans l'observation n°17 .

Tableau n°9 - Modifications de l'espace QT par rapport au QTc

observation n°	dose (grammes)	espace QT	espace QTc	pourcentage %
2	2	0,38	0,33	15
5	3	0,4	0,34	17
6	3	0,42	0,38	10
7	6	0,46	0,33	39
8	3	0,44	0,34	29
11	5	0,42	0,33	27
12	2,5	0,4	0,34	17
18	7	0,4	0,31	29
19	5	0,44	0,35	25
20	?	0,56	0,36	55
22	6	0,48	0,3	60
23	2	0,44	0,34	29

#### 1.4) EXPLORATIONS BIOLOGIQUES :

Dans notre série d'observations , nous retrouvons essentiellement deux altérations biologiques qui semblent être en relation avec l'intoxication chloroquinique .

- une méthémoglobinémie
- une hypokaliémie

##### a) Méthémoglobinémie :

Nous avons constaté , dans trois dossiers , des valeurs anormalement élevées d'**Hémoglobine plasmatique** ( VN = 5 à 40 mg/l ) et de **Méthémoglobine** ( VN = 0 à 3 % ) .

Dans l'observation n°4 , huit heures après l'ingestion de 3 g. de Chloroquine on obtient , Hémoglobine plasmatique = 460 mg/l et Méthémoglobine = 3,7 % . Ces valeurs atteignent , à J+5 , 540 mg/l d'Hémoglobine plasmatique , et 4,2 % de Méthémoglobine .

L'observation n°5 nous montre , 4 heures après l'ingestion de 3 g. de Chloroquine , une Hémoglobine plasmatique à 232 mg/l et une Méthémoglobinémie à 2,5 % .

Le dossier n°6 , enfin , retrouve 138 mg/l d'Hémoglobine plasmatique et 7 % de Méthémoglobine , une heure après l'absorption de 3 ou 4 g. de Chloroquine .

##### b) Hypokaliémie :

La valeur habituellement admise pour une hypokaliémie est une kaliémie inférieure ou égale à 3,3 mmol/l , soit 129 mg/l . Nous allons rechercher différents aspects de cette hypokaliémie : la kaliémie initiale , l'évolution de cette kaliémie , et enfin une éventuelle relation entre l'hypokaliémie et les troubles électrocardiographiques .

### **hypokaliémie initiale :**

Dans notre série de dossiers , 11 observations font état d'une hypokaliémie initiale , cependant , nos résultats sont à moduler en fonction de la dose de Chloroquine absorbée et du délai de réalisation du prélèvement .

L'ensemble de nos résultats sont représentés dans un tableau ( n°10 page 101) regroupant la dose de Chloroquine absorbée , le délai de réalisation du prélèvement et la kaliémie initiale , et d'autre part dans un graphique (page 102) où nous avons une évolution " empirique " de la kaliémie dans le temps en fonction de la dose absorbée .

Nous ne disposons pas , dans cette étude , d'une population suffisamment homogène pour nous permettre d'affirmer certaines relations entre l'absorption de Chloroquine et l'existence d'une hypokaliémie , cependant certains faits peuvent être relevés :

- les hypokaliémies les plus sévères sont en relation avec des intoxications de plus de 4 grammes de Chloroquine .

- les hypokaliémies semblent être plus fréquentes , toutes intoxications confondues , au delà de la troisième heure après l'ingestion .

### **évolution de la kaliémie :**

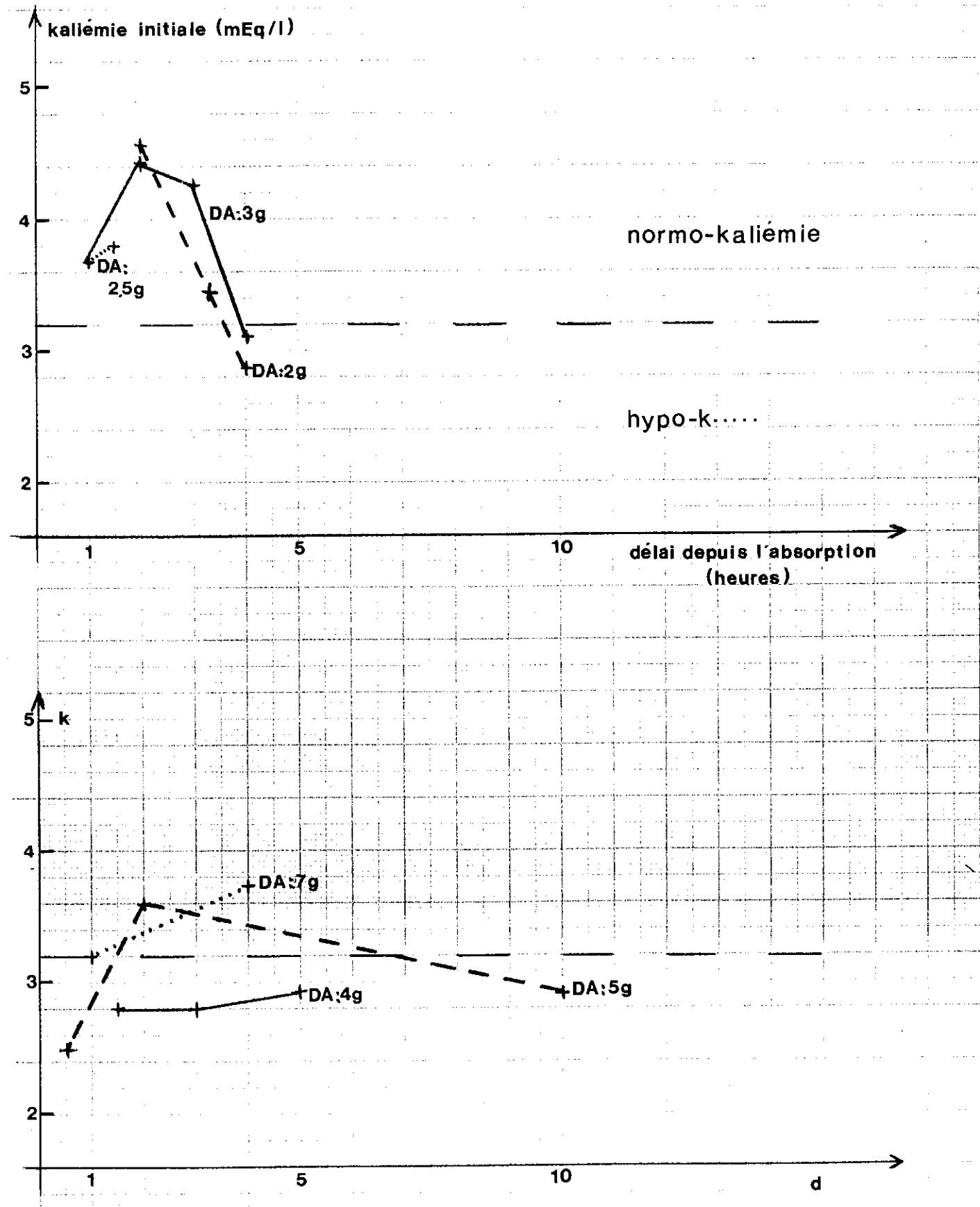
Il ne nous est ici pas possible d'étudier de façon satisfaisante l'évolution de la kaliémie car tous les patients de cette étude ont bénéficié d'un apport parentéral , même minime , en potassium ; de plus , nous ne disposons pas des kaliuries nécessaires à la réalisation d'un bilan " entrées/sorties " de potassium , d'autant que de nombreux patients ont présenté des vomissements , source d'hypokaliémie par dépression ; remarquons toutefois , que parmi les 9 patients présentant des vomissements précoces , seuls 4 présentent une hypokaliémie associée .

Trois observations sont cependant à relever :

- dans le dossier n°9 , l'hypokaliémie initiale ( 2.8 meq/l ) est compensée par un apport parentéral de 0.5 g/h de Chlorure de Potassium ( KCl ) pendant 12 heures : cet apport semble responsable d'une hyperkaliémie secondaire s'élevant à 5.9 meq/l à H+19 .

Tableau n°10 : kaliémies initiales

observation n°	dose absorbée (grammes)	délai de prélèvement (heures)	kaliémie (mEq/l)
1	?	6	4,4
2	2	2	4,6
<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2,9</b>
4	3	3	4,3
<b>5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3,1</b>
6	3-4	1	3,7
7	6	20	4,2
8	3	2	4,5
<b>9</b>	<b>4</b>	<b>1H30</b>	<b>2,8</b>
<b>10</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>3,3</b>
<b>11</b>	<b>5</b>	<b>0H30</b>	<b>2,5</b>
12	2,5	1H30	3,8
13	2,5	1	3,7
14	7	4	3,7
<b>15</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>2,9</b>
<b>16</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2,8</b>
17	5	2	3,8
<b>18</b>	<b>7</b>	<b>0H45</b>	<b>3,2</b>
<b>19</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>2,9</b>
<b>20</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>2,9</b>
21	?	18	3,4
<b>22</b>	<b>6</b>	<b>?</b>	<b>1,36</b>
23	2	3H15	3,4



- dans le dossier n°17, la patiente présente un effondrement de sa kaliémie à 1,8 meq/l huit heures après l'absorption de 5 grammes de Chloroquine, alors que la kaliémie initiale était à 3,8 meq/l six heures auparavant et qu'elle avait subi un lavage gastrique abondant ainsi qu'un apport parentéral en potassium à raison de 1 gramme de KCl sur 3 heures au départ. Cette hypokaliémie "tardive" survient après un premier arrêt cardio-respiratoire "récupéré" et une administration probablement importante de bicarbonates qui peuvent, comme nous le verrons plus loin, "décompenser une dyskaliémie sous-jacente".

- dans le dossier n°22 également, on constate une hypokaliémie initiale majeure à 1,36 meq/l ; ici aussi, l'intoxication est grave, mais la patiente a présenté deux passages en fibrillation ventriculaire et a reçu des bicarbonates intraveineux.

#### **manifestations électrocardiographiques de l'hypokaliémie :**

Il nous a paru intéressant d'essayer de rapprocher l'hypokaliémie des troubles électrocardiographiques constatés : nous représentons, dans le tableau ci-dessous, les différentes altérations électrocardiographiques constatées lors des normo- et hypo-kaliémies :

E.C.G.	normal	aplatissement ondes T	élargissement espace QT	troubles de repolarisation	troubles de conduction
hypo- kaliémie	2	3	5	3	2
normo- kaliémie	3+1	7	6	3	1

Il ne semble pas, à la vue de ce tableau, que les troubles électrocardiographiques puissent être en relation avec une hypokaliémie.

### 1.5) EXPLORATIONS TOXICOLOGIQUES :

Le principal toxique que nous allons étudier dans ce chapitre est, bien évidemment, la Chloroquine, mais nous citerons également les dossiers dans lesquels d'autres toxiques ont été retrouvés ; de plus, il nous est apparu intéressant de suivre l'évolution sanguine et parfois urinaire du diazépam chez certains patients traités par des apports continus de VALIUM<sup>\*</sup>.

#### a) la Chloroquine :

Dans notre étude, le suivi de la Chloroquine dans l'organisme a été possible, pour certains dossiers, dans le sang, dans les urines, et dans le liquide de lavage gastrique.

#### chloroquinémie :

Nous étudierons, tout d'abord, la valeur initiale de la chloroquinémie puis son évolution, et enfin son éventuelle relation avec les signes cliniques et électrocardiographiques observés.

#### valeur initiale de la chloroquinémie :

Il nous faut tout d'abord préciser que la chloroquinémie initiale dépend, bien sûr, de la dose de Chloroquine absorbée, mais également du délai entre cette absorption et la réalisation du prélèvement ainsi que de l'existence ou non de vomissements précoce entre l'ingestion et le dosage.

Sept dossiers sont à retirer de cette étude : pour les dossiers n°1 et 2, la chloroquinémie n'était pas encore dosée par le laboratoire de l'hôpital, pour les dossiers n°7 et 21, le dosage est réalisé trop tardivement (respectivement 20 et 18 heures) et après deux lavages gastriques, pour le dossier n°8, une erreur a fait demander la quininémie au lieu de la chloroquinémie, pour le dossier n°11, nous n'avons pas pu retrouver les résultats toxicologiques du patient, et pour le dossier n°12, enfin, le dosage n'a pas été demandé.

Il nous est impossible , ici , de trouver une relation entre les trois paramètres définis ci-dessus ; nous nous contenterons de classer nos dossiers de la manière suivante : ( les résultats sont soulignés s'il n'y a pas eu de vomissements ) .

- *chloroquinémie supérieure à 5 mg/l.*

- observation n°3 : dose absorbée ( DA ) = 2 g.
- " n°6 : DA = 4 g.
- " n°15 : DA = 4 g.
- " n°17 : DA = 5 g.
- " n°19 : DA = 5 g.
- " n°20 : DA = probablement 3-4 g.
- " n°22 : DA = 6 g.

Hormis les dossiers n°6 et probablement 22 , tous ces dosages ont été réalisés après la quatrième heure suivant l'ingestion .

Hormis le dossier n°3 , ils correspondent tous à une dose absorbée de 4 g. et plus .

- *chloroquinémie entre 2,5 et 5 mg/l.*

- observation n°4 : DA = 3 g.
- " n°5 : DA = 3 g.
- " n°16 : DA = 4 g.
- " n°18 : DA = 7 g. ( mais le dosage est précoce : 30 minutes ! )
- " n°21 : DA = ?

Hormis le dossier n°18 , il s'agit , ici , de DA de 3-4 g.

- chloroquinémie inférieure à 2,5 mg/l :

- observation n°9 : DA = 4 g.
- " " n°10 : DA = ?
- " " n°13 : DA = 2,5 g. ( la chloroquinémie est à 0,19 à la première heure : l'efficacité pharmacologique du produit est donnée pour une valeur de 0,20 mg/l environ )
- " " n°14 : DA = 7 g.
- " " n°23 : DA = 2 g.

Il nous est difficile de tirer des conclusions certaines de ces résultats , cependant notons que :

les chloroquiméries de plus de 5 mg/l correspondent à des DA supérieures ou égales à 4 g. , mais l'inverse ne se vérifie pas .

les chloroquinémies de 2,5 à 5 mg/l semblent correspondre à des DA de 3-4 g.

les résultats sont rendus inhomogènes par l'existence de vomissements et les différences entre les délais de réalisation des prélèvements .

évolution de la chloroquinémie dans le temps :

Neuf dossiers nous permettent de suivre l'évolution de la Chloroquine dans le sang ( observations n° 12-14-15-16-18-19-20-21 et 22 )

Nous avons représenté nos résultats sur les diagrammes des pages 77 à 80 .

Ici aussi , nous ne disposons pas d'un nombre de résultats suffisant , mais nous pouvons toutefois relever que :

- la Chloroquine reste dosable très longtemps dans le sang ( 50 heures au moins ) , même pour des doses absorbées moindres ( obs. n°12 ) : il semble donc que son élimination soit très lente .

- la chute de la chloroquinémie semble être initialement rapide , puis plus lente ; l'observation n°20 montre une " baisse " en quatre temps : " rapide - lente - rapide - lente " . Pour l'observation n°22 , cette diminution rapide puis lente peut s'observer au delà de la 36ème heure , les fluctuations initiales étant difficilement interprétables du fait de la grande instabilité hémodynamique .

- il existe , probablement , des phénomènes de " relargage " de la Chloroquine dans le sang , en relation ou non avec l'état hémodynamique , ce qui expliquerait les augmentations de la chloroquinémie constatées dans les observations n° 14-19-22 et 23 . De plus , dans le dossier n° 19 , on constate une forte élévation de la chloroquinémie après une épuration extra-rénale .

relations entre la chloroquinémie et la symptomatologie clinique :

Aucun tableau clinique grave n'a été constaté pour une valeur de chloroquinémie inférieure à 5 mg/l , cependant , tous les patients présentant une chloroquinémie supérieure à 5 mg/l n'ont pas présenté de tableau clinique sévère .

Il ne nous est pas possible , dans notre étude , de démontrer une relation entre la chloroquinémie et la symptomatologie clinique : nous allons cependant citer deux exemples qui font apparaître que cette relation semble peu probable :

- dans le dossier n° 9 , la patiente présente un arrêt respiratoire avec une chloroquinémie initiale à 1 mg/l .

- dans le dossier n° 19 , on note une forte élévation de la chloroquinémie après une épuration extra-rénale , élévation qui ne s'accompagne d'aucune détérioration clinique particulière .

- dans le dossier n° 22 , la chloroquinémie reste longtemps élevée alors que , parallèlement , la symptomatologie clinique s'amende .

relations entre la chloroquinémie et les signes ECG : (tableau n° 12 page 108)

En raison du pic plasmatique de la Chloroquine après ingestion , nous devons restreindre notre étude aux dossiers pour lesquels la chloroquinémie est réalisée dans les quatres heures suivant l'absorption ; nos résultats sont présentés dans le tableau .... et nous pouvons en tirer les conclusions suivantes :

- un ECG **normal** correspond plutôt à une chloroquinémie < 2,5 mg/l ,
- un **aplatissement des ondes T** et un **élargissement de l'espace QT** correspond à une chloroquinémie > 2,5 mg/l ,
- et l'apparition de **troubles du rythme , de conduction , d'une asystolie** , surviennent pour une chloroquinémie > 10 mg/l .

Tableau n°12 : relations entre la Chloroquinémie initiale et les troubles ECG

ECG	Chloroquinémies initiales (précoce)	(tardives)
normal	5,4 - 0,19	0,45 - 1,5 - 2,4
aplatissement des ondes T	2,2 - 4 - 4,2 5,4 - 7,2 - 36	10,8
augmentation de l'espace QT	2,2 - 2,5 - 3,7 - 4,7 5,4 - 7,2 - 36	10,8
troubles du rythme	15,4 - 36	10,8
troubles de conduction	15,4	
asystolie	15,4	

Cependant, si cela semble également valable pour les chloroquinémies initiales, même plus tardivement réalisées, ceci ne se confirme pas pour des taux "évolutifs", la normalisation ECG apparaissant plus rapidement que l'apparition d'une chloroquinémie infra-toxique ; ainsi, dans l'observation n°22, on constate une normalisation ECG alors que la chloroquinémie s'élève encore à plus de 20 mg/l.

#### **chloroquinurie :**

Peu de dossiers nous permettent d'apprécier l'élimination urinaire de la Chloroquine ; dans les deux dossiers cités ci-dessous, les patientes ont bénéficié d'une diurèse osmotique neutre :

observation n°3 : pour une DA de 2 g. et une chloroquinémie initiale de 5,4 mg/l, l'élimination urinaire de Chloroquine des premières 24 heures a été de 17 mg/l pour une diurèse de 4500 cc, soit une élimination globale de 76,5 mg. Ceci correspond à 3,8 % de la DA, si l'on ne tient pas compte de la Chloroquine évacuée par le lavage gastrique.

observation n°19 : la DA est ici de 5 g. et la chloroquinémie initiale de 10,8 mg/l ; on retrouve dans les urines du lendemain 0,3 mg/ml de Chloroquine, et le surlendemain 15 microg/ml : l'élimination urinaire semble ici très faible.

Il nous faut également noter que cette patiente a bénéficié d'une épuration extra-rénale pour la correction d'une hyper-lactacidémie, hémodialyse qui a permis de retrouver, dans le liquide de dialyse, moins de 0,01 microg/ml de Chloroquine. Nous pouvons alors supposer que l'hémodialyse ne permet pas une élimination de la Chloroquine circulante.

#### **contenu gastrique en Chloroquine :**

Dans notre étude, le dosage de la Chloroquine dans le liquide de lavage gastrique n'a été effectué que lors de cinq cas d'intoxication aiguë :

observation n°3 : le lavage gastrique est effectué quelques heures après l'absorption de 2 g. environ de Chloroquine ; on obtient les résultats suivants :  
début de lavage , 29 mg/l  
fin de lavage , 6 mg/l.

Même si l'élimination semble peu importante , il apparaît , dans ce dossier , que le lavage gastrique permet une certaine élimination de la Chloroquine ingérée .

observation n°20 : La DA n'est pas ici connue avec certitude ( probablement 3-4 g. ) , ainsi que le délai entre l'absorption et le lavage gastrique ; on retrouve cependant , dans le liquide de lavage gastrique , la présence de 38 mg/l de Chloroquine .

observation n°21 : La DA est inconnue , et le lavage , bien que réalisé tardivement ( H + 18 ) retrouve des traces de Chloroquine ( < 0,2 mg/l ) .

observation n°22 : La DA est de 6 g. , et le lavage est précoce , probablement dans les premières heures ; il permet l'évacuation de 285 mg/l de Chloroquine , soit près de 50 % de la dose ingérée pour un lavage habituel de 10 litres .

observation n°23 : pour une DA de 2 g. , le lavage , réalisé 3h30mn plus tard , permet l'épuration de 27 mg/l de Chloroquine .

*en conclusion* , il semble que le lavage gastrique soit bénéfique , tant pour confirmer le diagnostic ( présence de Chloroquine dans l'estomac ) , que pour permettre l'élimination d'une quantité , même minime , de la Chloroquine ingérée ; cette quantité est d'autant plus importante que le lavage est réalisé précocement , pouvant même atteindre 50 % de la dose ingérée .

b) les autres toxiques :

Dans certaines observations , l'intoxication n'est pas mono-médicamenteuse , et les explorations toxicologiques ont permis le mise en évidence d'autres substances ingérées :

**barbituriques :**

La barbitémie est positive dans deux observations :

dans la n°1, elle s'élève à 6 mg/l, le prélèvement étant réalisé plusieurs heures après l'absorption d'une quantité indéterminée de barbituriques ; le patient présente à l'entrée un coma vigil d'étiologie probablement mixte, barbiturique et chloroquinique

dans la n°20, la barbitémie initiale est à 16 mg/l, la patiente n'ayant, d'après elle, absorbé aucun barbiturique : nous n'avons pas pu retrouver l'heure exacte du prélèvement, mais il semble probable que celui-ci ait été réalisé après la mise en route du traitement qui comportait l'administration de thiopental.

**aspirine :**

dans un cas ( obs. n°21 ), nous notons la prise simultanée de Chloroquine et d'acide acéthyl salicylique ( ASPIRINE ) : la salycilémie initiale s'élevait, 18 heures après l'absorption, à 495 mg/l, ce qui faisait suspecter une intoxication grave avec un pic plasmatique ayant certainement dépassé 500 mg/l, et même probablement 1 g/l.

Cette intoxication associée a nécessité un traitement plus spécifique, avec alcalinisation pour maintenir un pH urinaire > 7 ; cette alcalinisation n'a pas, dans ce cas, dévoilée une hypokaliémie sous-jacente.

**alcool :**

l'absorption concomitante d'alcool a été constatée dans deux observations : l'alcoolémie initiale s'élève respectivement à 0,24 g/l ( observation n°12 ) et 2,5 g/l ( observation n°14 ).

**autres :**

dans d'autres observations ( n°13-14 et 20 ), la prise d'autres toxiques était suspectée ( HALCION®-HUMORYL® et VALIUM® ), mais n'a pas été confirmée par les explorations toxicologiques.

***en conclusion***, il semble que l'intoxication par la NIVAQUINE<sup>®</sup> soit le plus souvent "exclusive" : l'absorption d'autres médicaments, quand elle existe, est faible et sans grande responsabilité sur le tableau clinique.

c) le diazépam ( VALIUM<sup>®</sup> ) :

Depuis quelques années, le protocole thérapeutique des intoxications aigües par la Chloroquine fait intervenir l'administration de doses continues, non négligeables de diazépam ; il nous a paru intéressant de suivre la cinétique sanguine du diazépam à travers trois observations documentées :

La toxicocinétique du VALIUM<sup>®</sup> est bien connue, nous rappelons ici quelques valeurs de base pour un adulte :

- demi-vie : 30 heures
- dose thérapeutique usuelle : 5 à 60 mg/j
- dose toxique : 500 mg/kg en une prise

**observation n°14 :**

Le patient bénéficie de l'administration intra-veineuse de 70 mg de diazépam en trente minutes ( 1 mg/kg ), à son entrée dans le service, puis d'un apport de 70 mg sur 12 heures, à la seringue électrique.

L'évolution du taux sanguin de diazépam est reproduite dans le diagramme page 114.

Le maintien d'un taux de diazépam entre 2,5 et 3,5 mg/l n'a pas nécessité l'apport d'une assistance respiratoire.

L'arrêt du VALIUM<sup>®</sup> est réalisé devant la stabilité clinique, surtout cardio-vasculaire.

**observation n°19 :**

La dose de diazépam injectée a été ici plus importante , justifiée par la gravité du tableau clinique :

à la prise en charge , 40 mg ( 0,6 mg/kg ) en IVD pour une patiente de 60 Kg , puis 60 mg ( 1 mg/kg ) en 20 minutes

ultérieurement , 10 mg/h ( 1 mg/kg/6h ) pendant 34 heures puis 5 mg/h ( 1 mg/kg/12h ) pendant encore 17 heures , soit l'administration globale de 425 mg de VALIUM<sup>\*</sup> .

L'évolution de la " diazépamémie " est reproduite sur le diagramme page 115

L'assistance respiratoire a été nécessaire , et voulue , dans cette intoxication aigüe .

L'arrêt de l'administration de diazépam est décidée devant la stabilité clinique et électrocardiographique .

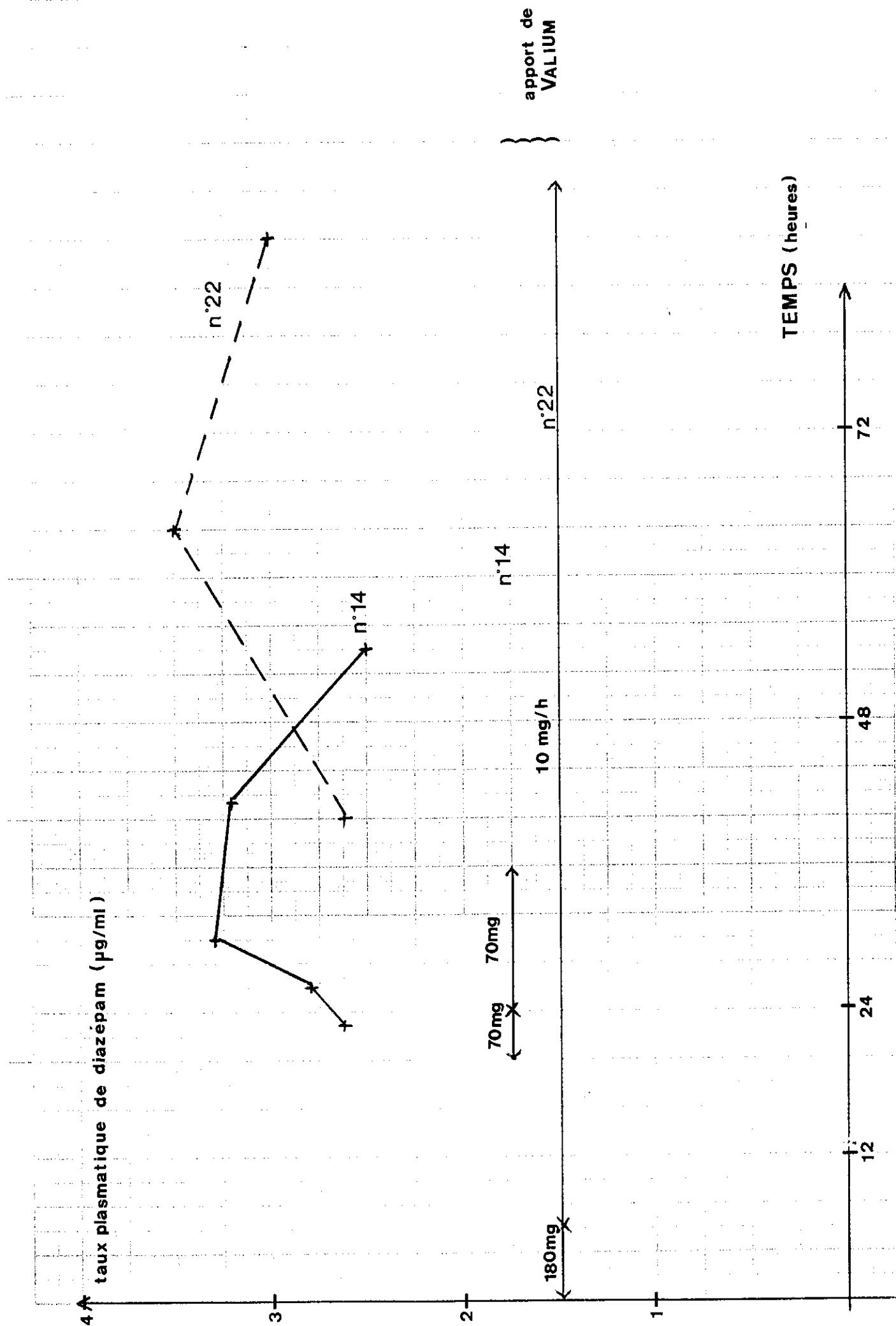
**observation n°22 :**

Le diazépam a été , ici également , utilisé dès la phase pré-hospitalière à la dose approximative de 1 mg/kg en IV directe ; cette administration était suivie , à l'hôpital par deux bolus IV de 1 mg/kg chacun , à H+1 et H+2 . Le relai était ensuite pris à la dose de 0,16 mg/kg/h pendant 4 jours puis 0,08 mg/kg/h pendant 2 jours .

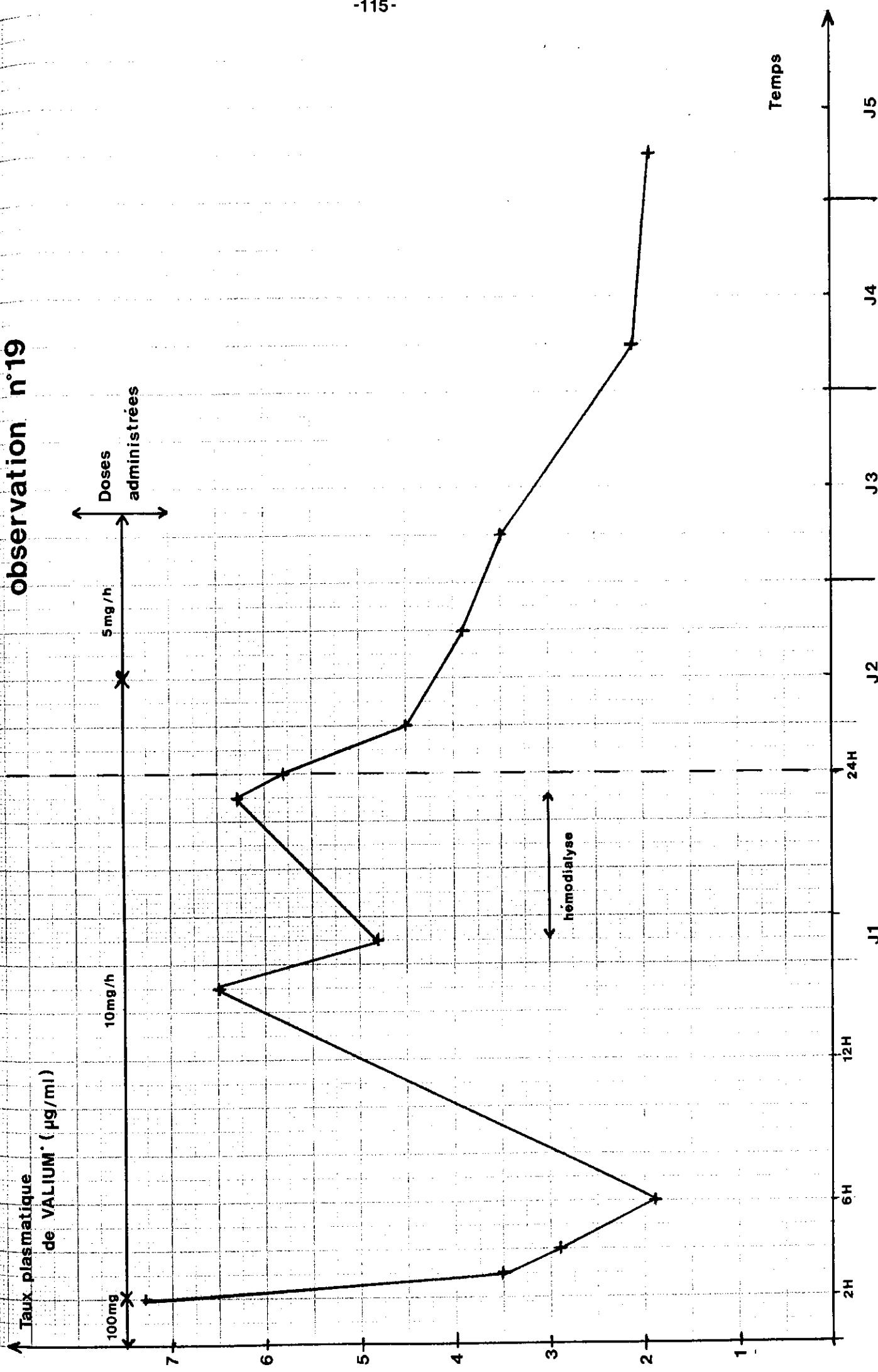
Le taux plasmatique du diazépam (page 114) est ainsi maintenu entre 3,5 et 2,5 mg/l . la patiente étant intubée , ventilée et sédatée .

L'arrêt du VALIUM<sup>\*</sup> est , ici aussi , décidé devant la stabilité clinique .

**en conclusion** , trois observations ne suffisent pas pour préciser la dose de diazépam à administrer ; cependant , nous pouvons penser , devant l'évolution favorable de ces observations que :



observation n°19



- le diazépam peut et doit être utilisé précocement .
- le maintien d'un taux plasmatique entre 3,5 et 2,5 mg/l semble être suffisant .
- l'arrêt de la perfusion fait appel à des critères cliniques , toxicologiques et électrocardiographiques .

Nous reviendrons ultérieurement sur le protocole thérapeutique utilisé .

#### 1.6) TRAITEMENT :

Les observations de notre étude couvrent une longue période ( 1970 à 1989 ) et il nous semble intéressant d'étudier les traitements , non seulement en fonction des thérapeutiques proposées , mais également en fonction de l'époque où ces thérapeutiques ont été entreprises .

Nous proposons , pages 120 et 127 , deux tableaux ( n°13 et 14 ) récapitulatifs des moyens thérapeutiques utilisés pour chaque observation .

Nous pouvons globalement regrouper les observations en deux groupes distincts : avant 1981 , époque à laquelle le traitement est surtout symptomatique , et après 1981 , époque du traitement " moderne " de l'intoxication aiguë à la Chloroquine ( sauf pour un cas : obs. n°11 ) .

##### a) première période :

Nous constatons , dans notre série , que pour les observations antérieures à 1981 ( observations n°1 à 9 ) le traitement de ces intoxications est assez uniforme , et fait intervenir , comme nous allons le détailler , des moyens thérapeutiques non spécifiques ; notons que ceci est également valable pour l'observation n°11 , bien qu'elle survienne en Septembre 1984 ; son exclusion du protocole utilisé alors semble due à une erreur d'appréciation .

Le protocole thérapeutique associait alors :

**un lavage gastrique : ( 10 cas sur 10 )**

- celui-ci est réalisé de façon systématique dès l'arrivée du patient dans un service hospitalier ( service des urgences habituellement ) ; la dose ingérée ( 2 à 6 g. ) et le délai depuis l'absorption ne semblent pas pris en compte , mais ce dernier est faible ( 30 mn à 6 h ) ce qui semble favorable au vue de l'évolution des patients ;
- l'état clinique initial permet la réalisation de ce lavage sans protection des voies aériennes dans 9 cas sur 10 : dans l'observation n°9 , un état de conscience altéré et l'existence de troubles du rythme respiratoire imposent une protection des voies aériennes par intubation naso-trachéale avant la réalisation du lavage .
- dans l'observation n°3 , le lavage gastrique se complique d'un arrêt respiratoire dont l'étiologie ne semble pas être imputable à la Chloroquine ; l'origine " réflexe " de cet accident est probable ; aucune autre complication n'est à relever dans cette série .
- pour les intoxications aigües à la Chloroquine , comme pour toutes intoxications , le lavage d'estomac permet : - de confirmer le diagnostic d'intoxication et de doser les produits en cause ,
  - d'éliminer une certaine quantité des substances ingérées
- dans un cas , ( obs. n°7 ) le lavage gastrique a été associé à une administration sous-cutanée d'apomorphine ; ce geste , destiné à favoriser les vomissements , nous semble illogique , surtout après un lavage d'estomac , la Chloroquine à forte dose étant de plus émétisante par elle-même .

**une diurèse osmotique : ( 10 cas )**

- la réalisation d'une diurèse osmotique par administration de sérum glucosé isotonique semble systématique ; celle-ci est entreprise dès l'arrivée à l'hôpital et poursuivie pendant 12 à 24 heures .
- cette diurèse est neutre le plus souvent , et n'a été acidifiée que dans un cas ( obs. n°6 ) , par apport de chlorhydrate d'arginine .
- aucune complication due à cette diurèse osmotique n'a pu être déplorée .

**un traitement à visée vasculaire : ( 5 cas )**

- ce traitement fait appel à des vasodilatateurs ( VADILEX' une fois et NICYL' 4 fois ), utilisés par voie générale . Dans un cas ( obs. n°4 ), cette injection est associée à une injection retrobulbaire bilatérale de 1 ampoule de NICYL' .
- Le VADILEX' est utilisé à la dose de 1 ampoule IVD toutes les 6 heures pendant 48 heures , en association avec l'injection retrobulbaire de NICYL' ( obs. n°4 ) ; leur emploi est motivé par l'apparition d'un myosis bilatéral réactif avec , au fond d'oeil ( FO ) , un spasme artériel bilatéral .
- le NICYL' suit un protocole thérapeutique différent : dans deux cas ( obs. n°6 et 8 ) il est utilisé devant la survenue d'une vue brouillée , sans altération du FO , à la dose de 1 ampoule IVD toutes les 6 heures pendant les 24 premières heures ; dans les deux autres cas , son emploi semble être systématique ( aucune altération visuelle ) , à de doses non uniformes ( 1 ampoule toutes les 2 heures ou 1 ampoule toutes les 4 heures pendant 24 heures ).
- aucune séquelle oculaire n'a été constatée sous traitement , mais 4 autres observations de cette série présentant des troubles oculaires et n'ayant pas bénéficié d'un traitement vasodilatateur , n'ont pas présenté de séquelles non plus : il ne semble donc pas que ce traitement soit utile .

**une assistance respiratoire : ( 2 cas )**

- une intubation avec ventilation assistée n'a été nécessaire que dans deux observations ( n°3 et 9 ) :

dans l'observation n°3 , celle-ci est rendue impérative par la survenue d'un arrêt respiratoire brutal au décours du lavage gastrique ; cette intubation est associée à l'injection IV de 20 mg de diazépam . L'extubation est réalisée à la quatrième heure devant la normalisation des différents paramètres .

dans l'observation n°9 , c'est la survenue de troubles respiratoires qui impose l'intubation . La ventilation assistée est poursuivie quelques heures , l'extubation étant justifiée devant la normalité clinique et électrocardiographique .

- dans ces deux cas , l'intubation a été faite " la main forcée " ; la ventilation a été courte ( quelques heures ) , la sédation n'étant pas recherchée . Nous pouvons qualifier ces intubations de " symptomatiques " .

**un traitement à visée cardiaque : ( 2 cas )**

- ce traitement est médicamenteux dans les deux cas , et électrophysiologique dans un cas :

observation n°3 : l'administration de 250 cc de Lactate de Sodium Molaire en 20 minutes , dès l'intubation , semble ici réalisée à titre systématique ; en effet , aucune altération électrocardiographique n'est notée , en particulier , aucun trouble de conduction .

observation n°9 : l'existence , dès l'entrée , de troubles de la repolarisation et surtout d'un bloc de branche droit à l'ECG , fait pratiquer l'administration en 30 minutes de 250 cc de Lactate de Sodium Molaire , et la mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique ( SEES ) à titre préventif . Les troubles de la repolarisation ont rapidement régressés , mais pas le bloc de branche droit , probablement préexistant ; la SEES , elle , n'a pas servi et a été retirée au bout de 24 heures .

- le produit utilisé est donc préférentiellement le Lactate de Sodium Molaire ; la quantité injectée est de 250 cc , la vitesse de perfusion rapide , 20-30 minutes .

**apport parentéral en sels de potassium : ( 3 cas )**

- les observations n°3 et 11 ont justifié un apport parentéral en sels de potassium ( KCl : 0,5 et 1 g/h pendant 6 et 3 heures ) devant une hypokaliémie initiale sévère à 2,9 et 2,5 meq/l . Cet apport a été stoppé devant l'obtention d'une kaliémie normale .

- pour l'observation n°9 , l'apport parentéral de 1 g/h , décidé devant une hypokaliémie initiale de 2,8 meq/l , est responsable d'une hyperkaliémie secondaire à 5,9 meq/l à la 11ème heure : cette hyperkaliémie n'a pas été symptomatique .

Tableau n°13 : le traitement : première époque

dossier n°	1	2	3	4	5
traitements					
diurèse osmotique					
lavage gastrique					
ventilation assistée					
diazépam					
lactate de sodium molaire					
Vadilex*					
Nicyl°					
dossier n°	6	7	8	9	11
traitements					
diurèse osmotique					
lavage gastrique					
ventilation assistée					
diazépam					
lactate de sodium molaire					
Vadilex*					
Nicyl°					
S.E.E.S.					
lidocaine					
KCl à la seringue électrique					

### **en conclusion**

Méconnue à cette époque, l'intoxication aiguë à la Chloroquine était alors traitée comme toutes les autres intoxications médicamenteuses : le lavage gastrique et la mise en route d'une diurèse osmotique neutre étaient systématiques et habituellement suffisants ; la réanimation cardio-respiratoire était entreprise si nécessaire uniquement, comme l'apport potassique. De même, l'administration de vaso-dilatateurs, quasi systématique, ne répondait qu'à des constatations cliniques, sans véritable fondement pathogénique.

#### **b) deuxième période : "de 1984 à nos jours..."**

Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, à partir de 1984 les observations de notre série font ressortir un changement dans la prise en charge thérapeutique des intoxications aiguës à la Chloroquine : lavage gastrique et la diurèse osmotique restent des attitudes systématiques, mais l'utilisation de diazépam ( VALIUM ) se généralise, et la phase pré-hospitalière est plus efficacement prise en compte.

#### **lavage gastrique : ( 13 cas sur 13 )**

- il est réalisé dans tous les cas dès l'arrivée à l'hôpital, quelque soit la dose ingérée ( 2,5 à 7 g. ) et le délai depuis l'absorption ( 30 minutes à 11 heures ).
- réalisé précocement, il semble permettre l'évacuation de près de 50 % de la Chloroquine absorbée ( obs. n°22 ), alors que, effectué plus tardivement, il ne permet d'évacuer qu'une quantité insignifiante de Chloroquine ( obs. n°21 ).
- ce geste ne semble pas avoir entraîné de complications : dans l'observation n°17, la survenue d'un arrêt cardio-respiratoire à la fin du lavage d'estomac ne semble pas être en relation avec celui-ci.
- notons cependant que ce lavage a été répété dans 3 cas ( obs. n°10-18 et 22 ) respectivement 2, 4 et 12 heures après le précédent, et qu'il a été associé à une purgeation saline dans 3 cas ( obs. n°10-12 et 15 ) et à une administration de charbon dans 5 cas ( obs. n°15-16-19-21 et 22 ).

**diurèse osmotique : ( 13 cas )**

- elle est le plus souvent neutre , réalisée systématiquement dès l'entrée , et poursuivie pendant 24 heures en moyenne .
- dans un cas elle est alcaline , traitant une intoxication salycilée associée .
- aucune complication n'a été relevée .

**administration de diazépam : ( 13 cas )**

- si l'emploi de VALIUM<sup>\*</sup> en intraveineux est rare dans nos observations d'avant 1984 ( 1 cas ) , il devient systématique après cette date .
- l'administration est toujours intraveineuse , associée à la voie intramusculaire dans un seul cas ( obs. n°12 ) , où l'apport de 20 mg IM a été réalisé dans un hôpital périphérique pour " calmer " un patient agité , avant de le transférer à NANCY .
- le début de l'injection de diazépam est réalisé à la phase pré-hospitalière dans 5 observations ; il s'agit des dernières observations ( n°18-19-20-22 et 23 ) et l'on peut souhaiter que cette attitude va se généraliser :

Dans quatre de ces dossiers , la dose absorbée est supérieure à 4 g. , et les patientes présentent toutes des troubles clinique et/ou électrocardiographiques . Dans un dossier la dose absorbée est inconnue , mais les troubles ECG sont présents .

La dose initiale IV est de 0,5 mg/kg dans deux cas et de 2/3 mg/kg dans les observations n°19 et 23 ; elle est de 1 mg/kg dans le dossier 22 .

Le relais est pris , pour le transport primaire , à la dose de 0,5 mg/kg pour le dossier n°18 et 1mg/kg pour le n°19 .

Dans un seul cas ( obs. n°19 ) cette injection de VALIUM<sup>\*</sup> a été associée à une intubation avec ventilation assistée après injection de thiopental , dans l'observation n°22 , l'intubation est réalisée avant l'injection ( arrêt cardio-respiratoire initial ) .

Dans les autres cas , l'administration est unique , sans réinjection pendant le transport . Une deuxième injection IV directe est alors réalisée à l'arrivée à l'hôpital , à la dose de 1/3 mg/kg ( obs. n°23 ) ou 1 mg/kg ( obs. n°22 ) .

- Le relais hospitalier , quand il est entrepris , se fait plutôt à la dose de 0,16 mg/kg/h ( 3 cas/4 ) qu'à la dose de 0,05 mg/kg/h ( 1cas/4 ) . Il faut noter que la dose de 0,16 mg/kg/h est compatible avec une ventilation spontanée .

- dans les 7 autres dossiers , l'injection de diazépam n'a été entreprise qu'à l'hôpital :

Les doses absorbées et la symptomatologie clinique sont très polymorphes .

L'injection est unique dans deux cas ( obs. n° 10 et 15 ) à la dose de 1 mg/kg en IV directe ; dans les autres cas , la dose initiale , également de 1 mg/kg ( sauf dans le dossier n° 16 : 0,5 mg/kg ) , est administrée en 30 minutes , les patients bénéficiant ensuite d'un apport continu de 0,5 à 0,08 mg/kg/h , apport de 0,08 mg/kg/h qui est entrepris sans dose de charge dans un cas ( obs. n° 21 ) .

Le dossier n° 17 est un peu à part , le diazépam étant administré en même temps que les manœuvres de réanimation cardio-respiratoire : la dose initiale est ici aussi de 1 mg/kg en IVD , le relais étant pris avec 0,16 mg/kg/h .

Il est important de noter que , dans le dossier n° 22 , la survenue de fibrillations ventriculaires successives a été stoppée par l'administration pré-hospitalière de diazépam et de lactate de sodium molaire . Ne disposant que d'une seule observation de ce type , nous ne pouvons pas prétendre que le VALIUM® est seul responsable de cette amélioration .

- dans 12 observations , l'arrêt de l'administration de diazépam ( VALIUM® ) est décidé devant la normalisation des paramètres cliniques et électrocardiographiques ; la durée moyenne de l'administration de VALIUM® est de 25 heures environ ( extrêmes : 2 h et 129 h ) ; il ne semble pas y avoir une relation entre la dose absorbée et la durée d'administration du diazépam .

- l'évolution du taux plasmatique de diazépam est suivie dans une observation ( n° 19 ) : on constate , pour une dose administrée constante , de fortes variations de ce taux , l'hémodialyse semblant , comme pour la chloroquinémie , être responsable d'une élévation de la benzodiazépinémie . Dans deux autres observations , le taux sanguin de diazépam est maintenu entre 3,5 et 2,5 mg/l pour un apport continu de 0,16 mg/kg/h .

**ventilation assistée : ( 7 cas )**

- elle a été réalisée dans 7 observations : dans cinq cas ( obs. n°10-12-15-19 et 20 ), elle est décidée dans un but thérapeutique , dans deux cas ( n°17 et 22 ) elle est rendue nécessaire par la survenue d'un arrêt cardio-respiratoire .

- la décision est prise devant des doses absorbées inconnues ou au moins égales à 5 g . ; une seule exception pour le dossier n°12 , où la quantité de Chloroquine ingérée n'est que de 2,5 g . , et où le tableau clinique n'est pas spécialement sévère .

- dans trois de ces observations ( n°12-19 et 20 ) , l'intubation a été réalisée après l'administration intraveineuse de thiopental ( NESDONAL° ) à la dose de 250 mg IV dans deux cas , et 750 mg dans un cas ; le relais est pris , pour les dossiers 19 et 20 par une injection continue de NESDONAL° , respectivement aux doses de 200 et 400 mg/h . Dans ces deux cas , la dose administrée cherchait à réaliser une sédation de bonne qualité , et les variations de dose sont dues à des sensibilités différentes des patients . Dans un cas ( n°22 ) , la sédation est réalisée par 1 mg/h de phénopéridine , associée à une curarisation par PAVULON° .

- pour l'observation n°17 , l'anoxie cérébrale n'a pas nécessité l'administration de thiopental pour poursuivre la sédation . Dans les deux autres cas , l'intubation et la ventilation sont réalisée sous administration seule de VALIUM° à des doses initiales de 1 mg/kg en IVD .

- la ventilation assistée initiale s'effectue avec une FiO<sub>2</sub> de 50 % dans quatre cas , et de 40 % dans les trois autres cas .

- la durée de la sédation et donc de la ventilation assistée sont variables , de 2 heures à 8 jours ; l'arrêt de la sédation est décidé sur des critères toxicocinétiques ( chloroquinémie ) et électrocardiographiques .

- ce geste n'a été compliqué que dans un cas d'une dyspnée laryngée : celle-ci est survenue après l'extubation d'une patiente ayant subi , l'année précédente , la cure chirurgicale d'une sténose trachéale déjà post-intubation ( obs. n°15 ) . Cette symptomatologie a régressé en quelques jours sous corticothérapie locale et générale

### **thérapeutique cardio-circulatoire : ( 4 cas )**

- quatres intoxications sévères ont justifié un traitement cardio-circulatoire d'appoint : dans ces quatres cas , l'apport de sels hypertoniques de sodium a été nécessaire , l'administration de lidocaïne , de dobutamine et d'adrénaline a été plus ponctuelle .

lactate de sodium molaire : il a été utilisé devant l'apparition de troubles de conduction ( bloc de branche gauche : obs. n°18 ) , de troubles du rythme ( tachycardie ventriculaire : obs. n°19 ) et d'association des deux ( obs. n°17 et 22 ) .

Dans ces quatres cas , la dose injectée est de 250 cc en perfusion de 20 minutes .

L'évolution après traitement a été favorable dans trois cas , mais dans l'observation n°17 , bien que la reprise d'une activité cardiaque ai pu être obtenue , celle-ci restait très précaire , avec des troubles du rythme et de conduction persistants .

Dans deux cas ( n°18 et 22 ) , l'administration de lactate de sodium a été débutée à la phase préhospitalière . Le lactate de sodium semble être responsable , avec le VALIUM® , de l'arrêt des fibrillations ventriculaires à répétition du dossier n°22 .

adrénaline : elle a été utilisée dans deux cas ( obs. n°19 et 22 ) :

- dans l'observation n°19 , à la phase préhospitalière , son administration à la dose de 1 mg/h est décidée devant un collapsus circulatoire avec une tension artérielle systolique à 80 mmHg ; le relais est pris à l'hôpital à la dose de 2 mg/h , dose adaptée en fonction de l'état hémodynamique . Cette dose a du être fortement augmentée par la suite devant la survenue d'un choc septique .

- dans l'observation n°22 , l'administration pré-hospitalière se fait en bolus de 3 mg , devant un arrêt cardio-respiratoire ; le relais est pris à l'hôpital , à des doses adaptées à l'état hémodynamique ( survenue d'un choc cardiogénique puis d'un choc septique ) .

L'arrêt de l'adrénaline a été progressif , justifié par un état hémodynamique satisfaisant et stable .

lidocaïne : l'utilisation de XYLOCAINE® a été ponctuelle , à la dose de 100 mg en IVD , pour réduire , dans le dossier n°19 , une tachycardie ventriculaire apparue après la mise en route d'une perfusion d'adrénaline ; la réduction de cette TV a été rapidement obtenue , celle-ci ne devant pas se reproduire après administration de lactate de sodium . Cette injection a été réalisée à la phase préhospitalière . Dans l'observation n°10 , la dose de 800 mg/j a été administrée pendant 24 heures , et ce , apparemment à titre systématique , l'ECG étant strictement normal .

dobutamine : deux patientes ( obs. n° 18 et 22 ) ont bénéficié d'un apport de DOBUTREX devant un état hémodynamique précaire . Cet emploi , hospitalier , a été très ponctuel , l'arrêt survenant devant une bonne stabilité tensionnelle .

**apport parentéral en sels de potassium : ( 3 cas )**

- en dehors de l'apport réalisé par la diurèse osmotique neutre ( KCl 4g/l ) , un complément en sels de potassium a été nécessaire dans trois observations ( n° 15-16 et 22 ) devant des hypokaliémies respectivement à 2,9 - 2,8 et 1,36 meq/l ; l'apport a été réalisé à la seringue électrique à des dose de 0,5 - 1 et 2 mg/h en fonction des résultats

La normalisation de la kaliémie a entraîné l'arrêt de cet apport .

- Notons que dans deux autres observations ( N° 19 et 20 ) , des kaliémies initialement aussi basses ( 2,9 meq/l ) se sont corrigées spontanément , sans apport potassique , dans les mêmes délais .

**alcalinisation : ( 1 cas )**

Dans un seul cas , et devant la survenue d'un arrêt cardio-respiratoire , une alcalinisation par voie intraveineuse a été entreprise à la phase pré-hospitalière ( 20cc de bicarbonate de sodium à 8,4% ) puis continuée ponctuellement à l'arrivée à l'hôpital ( un flacon de THAM\* ) . Nous reviendrons , dans notre discussion , sur l'intérêt ou non d'une alcalinisation dans ce type d'intoxication .

**en conclusion**

Dans cette deuxième série d'observations , nous pouvons constater que :

- le lavage gastrique reste systématique , précoce , et parfois répété ;
- la diurèse osmotique est neutre , réalisée systématiquement dès l'arrivée à l'hôpital , et poursuivie pendant 24 heures ;

Tableau n°14 : le traitement deuxième époque

- l'administration de VALIUM<sup>®</sup> est constante , quelle-que soit la dose de Chloroquine absorbée ; le plus souvent , l'injection est intraveineuse lente à la dose de 1 mg/kg . Cette administration est généralement poursuivie à l'hôpital , à la dose de 0,16 mg/kg/h .

- l'intubation et la ventilation assistée sont fréquemment réalisées , plutôt pour des intoxications de 5 g. et plus ;

- l'injection de 250 cc en 20 mn de Lactate de Sodium molaire est entreprise devant la présence de troubles du rythme et/ou de conduction ;

- les autres thérapeutiques employées le sont de façon plus ponctuelle , en fonction de chaque dossier .

#### 1.7) COMPLICATIONS :

Dans ce chapitre , nous ne traiterons que des complications non directement imputables à la toxicité de la Chloroquine ; en effet , certaines manifestations cliniques entrent dans le cadre de l'évolution " classique " d'une intoxication aiguë à la Chloroquine , et elles seront détaillées dans le chapitre suivant .

Les complications survenues dans notre série de dossiers sont de quatre types :

- respiratoires
- digestives
- septiques
- biologiques

##### a) complications respiratoires :

On les rencontre dans cinq observations :

Dans deux cas ( obs. n°3 et 18 ), elle apparaissent à la fin du lavage gastrique , réalisant un arrêt respiratoire dans le dossier 3 , et un bronchospasme dans le dossier 18 . L'arrêt respiratoire est rapidement résolutif sous traitement symptomatique ( intubation - ventilation ) , le bronchospasme , quant à lui disparaît spontanément . Ces deux observations nous montrent que le lavage gastrique ne doit pas être considéré comme un geste dépourvu de danger .

Dans l'observation n°15 , la survenue d'une dyspnée laryngée à l'extubation est due aux antécédents de la patiente : celle-ci avait , en effet , subi la cure chirurgicale d'une sténose trachéale post-intubation l'année précédente .

Enfin dans l'observation n°22 , la patiente , présentant quelques râles bronchiques à l'entrée , développe rapidement une hypoxémie réfractaire sévère , avec des images radiologiques d'O.A.P et un état de choc cardiogénique .

Dans l'observation n°20 , enfin , la patiente présente une surinfection bronchique nosocomiale pour laquelle une antibiothérapie par AUGMENTIN® est poursuivie pendant une semaine .

b) complications digestives :

Dans deux observations ( n°7 et 16 ) , les patients présentent des vomissements tardifs , plusieurs heures après l'ingestion de Chloroquine et le lavage gastrique : dans un cas ( n°7 ) , l'administration d'apomorphine pourrait-être responsable de ces vomissements , mais dans l'autre cas , aucune explication satisfaisante ne peut être détachée du contexte clinique .

c) complications septiques :

Sans parler ici de la surinfection bronchique nosocomiale du dossier n°20 , nous devons constater une complication septique grave dans deux autres observations :

Dans le dossier n°19, l'état clinique, initialement stable sous traitement, se dégrade brutalement avec la survenue d'une acidose lactique entrant dans le cadre d'un syndrome septique sévère avec une dégradation importante de l'hémodynamique ; ce choc septique est probablement consécutif à un bas débit mésentérique, bas débit provoqué par le collapsus prolongé dû à l'absorption de Chloroquine. L'administration de fortes doses de sympatho-mimétiques a permis la correction de l'hémodynamique, parallèlement, l'acidose lactique était corrigée par une hémodialyse et le sepsis par une antibiothérapie associant ofloxacine et pipéracilline. La guérison fut obtenue sans séquelles dès le troisième jour.

Dans le dossier n°22, l'évolution se fait, à la 48ème heure, vers un état de choc septique à la phase hyperkinétique, dont l'origine est probablement post-anoxique. Aucun germe n'est retrouvé dans les prélèvements multifocaux, et l'évolution est satisfaisante sous traitement symptomatique et antibiothérapie associant ofloxacine et oxacilline.

d) complication biologique :

Dans l'observation n°9, nous pouvons constater qu'un apport parentéral excessif de Chlorure de Potassium est responsable d'une hyperkaliémie secondaire à 5,9 meq/l ; cette hyperkaliémie passagère n'a cependant entraînée aucune altération clinique ni électrocardiographique. Toutefois, cette constatation nous fait prendre en compte les risques potentiels d'un apport parentéral de potassium dans les intoxications aigües à la Chloroquine.

1.8) EVOLUTION:

Un seul des dossiers de notre étude connaît une évolution défavorable ; dans les 22 autres cas, la guérison est obtenue sans séquelles au plus tard au huitième jour, cependant, quelques aspects évolutifs doivent attirer notre attention :

- Pour des doses absorbées de Chloroquine semblables ( 2-3 g. ), la normalisation hémodynamique et surtout électrocardiographique semble plus rapidement obtenue chez les patient ayant bénéficié d'un apport de diazépam ( obs. n°12 et 13 ), que chez les autres ( obs. n°2-4 et 8 ) : la normalisation est obtenue en 3-4 heures pour les premiers, contre 10-12 heures pour les seconds .

- Les manifestations oculaires sont, comme nous l'avons vu précédemment, souvent précoces et passagères ; cependant, nous pouvons constater, dans l'observation n° 6, que, si le fond d'oeil était initialement normal, il devait montrer des signes d'intoxication à droite vers la dixième heure. De même, dans l'observation n° 19, la persistance de troubles de l'accommodation est constatée au cinquième jour. Dans ces deux cas, aucune séquelle n'est à déplorer à distance.

L'évolution de l'observation n° 17 est à étudier à part : l'intoxication est massive, 5 g. de Chloroquine, mais l'état clinique et électrocardiographique de la patiente est strictement normal lors de la prise en charge. L'arrêt cardiaque survient, sans prodromes, à la fin du lavage gastrique, arrêt responsable d'une anoxie cérébrale irréversible. La responsabilité de la Chloroquine dans cet arrêt cardiaque est fort probable pour au moins trois raisons :

- la patiente ne semble présenter aucun antécédent cardiaque
- la reprise passagère de l'activité cardiaque met en évidence des troubles du rythme et de conduction classiquement décrits dans les intoxications aiguës à la Chloroquine
- l'intoxication à la Chloroquine est isolée et sévère, comme le montre l'étude toxicologique.

L'évolution du dossier n° 22 est elle aussi remarquable, et à rapprocher de la précédente : la guérison est en effet obtenue sans séquelles chez une patiente présentant une intoxication sévère avec un arrêt cardio-respiratoire initial. La patiente est certe plus jeune que dans le dossier n° 17, mais on doit certainement mettre cette guérison sur le compte d'un traitement adapté débuté plus précocement.

Notons, enfin, que les durées d'hospitalisation en réanimation sont courtes, de 48 heures en moyenne, quelque soit la sévérité de l'intoxication, et en l'absence de complications.

**En conclusion**, nous pouvons constater ceci :

- l'administration de diazepam semble accélérer la normalisation des paramètres cliniques et électrocardiographiques
- les manifestations oculaires peuvent survenir tardivement, après la mise en route du traitement, mais disparaissent sans séquelles
- un arrêt cardiaque peut survenir précocement, et il ne semble pas pouvoir être efficacement réanimé avec les mesures habituelles de réanimation, mais l'association d'une réanimation symptomatique et d'une réanimation étiologique semble permettre la guérison.
- en dehors de l'arrêt cardiaque précoce non récupéré, l'évolution, sous thérapeutique, semble rapidement favorable, comme le montre la durée d'hospitalisation relativement brève.

## **2) L'INTOXICATION AIGUE A LA CHLOROQUINE VUE A TRAVERS NOS OBSERVATIONS ET LES DONNEES DE LA LITTERATURE :**

Nous nous proposons , à travers ce chapitre , de définir , avec l'aide de notre étude et des données de la littérature , le tableau clinique et biologique type de l'intoxication aigue par la Chloroquine ; de plus , nous chercherons à déterminer le traitement qui semble le plus adéquat .

Pour ce faire , nous n'utiliserons , dans la littérature , que les séries de plus de dix observations .

Nous reprendrons ici le plan utilisé dans le chapitre précédent , et rechercherons , pour chaque constatation , une affirmation ou au contraire une infirmation dans la bibliographie .

### **2.1) ETIOLOGIES :**

#### **a) le produit :**

Dans notre étude , il s'agit dans tous les cas de sulfate de chloroquine ( NIVAQUINE\* ) .

Il en est de même dans toute notre bibliographie , et les auteurs attirent notre attention sur le fait que la NIVAQUINE\* est en vente libre sous un conditionnement de 100 comprimés de 100 mg ( soit 10 g. = 2 fois la dose mortelle pour un adulte ) , et peu chère . La remise sur le marché de comprimés à 300 mg par le laboratoire SPECIA laisse craindre l'apparition d'intoxications plus sévères .

L'intoxication à la Chloroquine est toujours due , à ce jour , à une absorption de NIVAQUINE\* .

b) dose absorbée :

La synthèse de nos observations nous montre qu'une ingestion de Chloroquine est considérée comme intoxication à partir d'une prise de 2 g. et que la majorité des patients ont absorbés une dose au moins égale à 4 g.

Dans la littérature, deux équipes se sont intéressées à une classification pronostique des intoxications aiguës à la Chloroquine, en partie en fonction de la dose absorbée :

Pour VITRIS et AUBERT (95), il faut distinguer trois types d'intoxication :

- intoxication bénigne : DA inférieure à 2 g. ( aucun de nos dossiers, 44 % pour les auteurs )
- intoxication moyenne : DA entre 2 et 4 g. ( 11 dossiers, 30 % pour les auteurs )
- intoxication grave : DA supérieure à 4 g. ( 6 dossiers, 26 % pour les auteurs ).

Pour RIOU et Coll. (79), on doit différencier :

- l'intoxication sévère : DA supérieure à 3 g. ( 8 observations )
- l'intoxication mortelle : DA supérieure à 5 g. ( 3 observations )

On définit l'**intoxication** pour une **dose absorbée supérieure à 2 grammes**.

c) sexé :

Nous retrouvons, dans notre travail, une prédominance féminine avec 16 femmes pour 7 hommes.

Cette prédominance féminine est retrouvée chez la majorité des auteurs :

- pour FRIJA (36), 38 femmes/38
- 18 femmes/20 pour CONSTANTIN (25)
- 67/80 pour VITRIS et AUBERT (95)
- 21/22 pour NDIAYE (69).

Seul KIEL (54) fait état de 13 hommes sur 13 intoxications , mais ce calcul ne peut-être pris en compte car il a été réalisé dans l'armée .

Ainsi donc , l'intoxication aigue à la Chloroquine est à **nette prédominance féminine** .

d) tranches d'âge :

L'intoxication , dans notre série atteint préférentiellement les adultes jeunes .

Il en est de même pour tous les auteurs (54 , 69 , 95) , certains (25 , 36) ayant définis deux pics de fréquence , l'un vers 18-20 ans , l'autre vers 30-35 ans .

La **prévalence** de cette intoxication se situe **entre 15 et 30 ans** .

e) répartition dans le temps :

Nous retrouvons une augmentation de nos intoxications depuis 1982 .

ELMALEM et Coll. (32) montrent la très nette augmentation du nombre des intoxications à la Chloroquine depuis la parution en 1982 du livre " Suicide mode d'emploi " .

Le **nombre** des intoxications aigues à la Chloroquine est **plus important depuis 1982** . Cette augmentation est en relation avec la **parution du livre " Suicide mode d'emploi "** .

f) type d'intoxication :

L'intoxication est pour nous essentiellement volontaire ( 22/23 ) et à but suicidaire ( 21/22 ) . Le désir d'avortement est rare ( 1/22 ) de même l'intoxication accidentelle ( 1/23 ) .

Cette tendance est confirmée par VITRIS et AUBERT (95) qui retrouvent 77 intoxications volontaires pour 3 accidentelles . NDIAYE et Coll. (68) constatent cependant 11 avortements provoqués lors de 22 intoxications volontaires , mais il s'agit d'une étude réalisée à Dakar ( Sénégal ) . Pour eux , la croyance à la vertu abortive de la NIVAQUINE vient du fait de la constatation d'avortements ou d'accouchements prématurés fréquents chez des parturientes traitées à la Chloroquine pour paludisme grave .

L'intoxication est le plus souvent **volontaire , à but suicidaire** .

g) origine de l'information :

Avant 1982 , l'information se transmettait , semble-t-il , " de bouche à oreille " chez des migrants africains ou américains , ou des gens ayant vécu en Afrique .

Le livre " SUICIDE MODE D'EMPLOI " a , sans nul doute , servi à la large diffusion de cette information .

2.2) DELAI DE LA PRISE EN CHARGE :

Dans notre étude , le délai de prise en charge est de 2h45' , ce qui correspond à la valeur déterminée par FRIJA (36) qui est de 2h30' . Pour VITRIS et AUBERT (95) ce délai est de 4h et pour CONSTANTIN (25) les malades sont amenés par l'entourage dans l'heure qui suit l'ingestion .

Le délai de prise en charge est dans tous les cas **rapide** ( 2 à 4 heures ) , ceci s'expliquant probablement par la précocité du tableau clinique comme nous allons le voir .

2.3) TABLEAU CLINIQUE :

Nous regrouperons , dans ce paragraphe , les signes cliniques , biologiques , et toxicologiques des intoxications aiguës à la Chloroquine . Un tableau (n°17) regroupe , à la page 140 , nos résultats en pourcentage comparés à ceux retrouvés dans les séries de la littérature .

a) signes cliniques :

signes neuro-sensoriels :

**Dans notre travail**, l'apparition de signes neuro-sensoriels est fréquente, mais pas constante ; ces signes surviennent précocement, 1 à 2 heures après l'absorption de Chloroquine, sans que l'on puisse établir une relation de dose à effet. Ils sont de différents types :

visuels : ils sont fréquents, précoces et transitoires ; une sensation de flou visuel est la plus souvent retrouvée, s'accompagnant parfois d'un myosis, plus rarement d'une mydriase, symétriques et réactifs. Le fond d'oeil ne retrouve un spasme bilatéral des artères rétinianes que dans un cas. Un seul dossier constate une apparition plus tardive de ces signes, un autre montrant la persistance de troubles de l'accommodation au 5ème jour.

cochléo-vestibulaires : des vertiges sont souvent présents, plutôt pour des intoxications de 2-3 grammes ; un cas d'hypoacusie unilatérale transitoire est retrouvé.

neurologiques : ils sont fréquents, précoces, réalisant le plus souvent un tableau de prostration, de somnolence ou même de coma vigil, entrecoupé de phases d'agitation psychomotrice. Ce tableau se complète, parfois, de céphalées, de paresthésies des extrémités ou d'hypotonie, ceci plutôt lors d'intoxications de 2-3 grammes. Dans un cas, le délai de prise en charge étant plus long ( 10-12 heures ), il semble que l'évolution se soit faite vers un coma plus profond, partiellement et spontanément résolutif, ceci pour une absorption de 5 grammes.

**La littérature** confirme nos résultats : ces signes sont précoces (56, 59, 69), et fréquents (10, 36), traduisant une atteinte de la deuxième (signes visuels) et de la huitième (signes cochléo-vestibulaires) paires crâniennes ; ces signes guérissent sans séquelles. Un spasme des vaisseaux rétinien, constaté au fond d'oeil est classique (10, 56, 79), et semble à son maximum d'intensité entre la 12ème et la 24ème heure.

Les troubles de la conscience sont généralement limités à un état d'obnubilation (10, 36, 56, 79) parfois accompagné de phases d'agitation (10). Un coma plus profond peut se rencontrer dans les intoxications graves (56), mais sa survenue doit toujours faire rechercher un état hémodynamique précaire (10, 79), ou la prise associée de psychotropes.

**signes digestifs :**

Ils sont très fréquents , mais non constants , dans notre étude , correspondant à des nausées et des vomissements qui apparaissent dans les deux heures qui suivent l'ingestion . Ils n'entraînent , dans notre série , aucune complication , leur efficacité quant à l'élimination de la Chloroquine étant certaine devant la mise en évidence du produit dans le liquide de lavages gastriques réalisés au delà de ces deux heures .

Pour tous les auteurs , les vomissements sont précoce s , et , s'ils contribuent à l'élimination de la Chloroquine , ils doivent faire craindre la survenue de pneumopathies d'inhalation chez des patients comateux .

**signes respiratoires :**

Les manifestations respiratoires sont rares dans notre travail mais un examen de la fonction respiratoire n'a pas été systématiquement entrepris . On constate cependant un cas d'apnée brutale , sans prodromes , et un cas de troubles du rythme respiratoire évoluant vers l'apnée .

La bibliographie ne fait pas souvent état de ces troubles respiratoires , cependant , pour FRIJA (36) , ils sont fréquents , mais de gravité inégale , allant de la simple polypnée à l'apnée brutale , sans prodromes . La majorité des auteurs considère toutefois que la Chloroquine n'a pas de toxicité respiratoire et que les manifestations cliniques rencontrées sont plutôt consécutives à une défaillance hémodynamique ou à un coma profond .

**signes cardio-vasculaires :**

Il est frappant de constater , dans notre série , que les altérations cardiovasculaires ne font naître aucune douleur , et que c'est l'examen clinique et la réalisation systématique d'un électrocardiogramme qui font découvrir ces signes :

symptomatologie clinique : Une tachycardie sinusale est fréquente , sinon constante , et elle s'accompagne , le plus souvent d'un collapsus ; il semble que la chute de la tension artérielle systolique soit en relation avec la dose de Chloroquine absorbée . La tension artérielle diastolique suit l'évolution de la systolique et nous n'avons observé aucun pincement de la différentielle .

modifications électrocardiographiques : l'aplatissement des ondes T est très fréquent , de même , l'élargissement de l'espace QT ; il nous semble que un élargissement de plus de 20 % par rapport à l'espace QT théorique soit en relation avec une absorption de plus de 5 g. de Chloroquine . Les troubles de repolarisation sont plus rares et accompagnent toujours un élargissement de l'espace QT . Une tachycardie ventriculaire n'est rencontrée que dans un cas ; deux observations font apparaître une défaillance cardiaque brutale avec des troubles du rythme ventriculaires ( tachycardie et fibrillation ventriculaire ) , auriculaires ( flutter ) et des troubles de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire . Dans ces deux dossiers , l'un a connu une issue fatale , l'autre plus favorable , la fibrillation ventriculaire évoluant , sous traitement , vers une tachycardie avec bloc de branche droit et élargissement de l'espace QT , puis vers une normalisation .

Nos constatations sont concordantes avec les données de la littérature :

du point de vue clinique , le collapsus cardio-vasculaire est constant dans les intoxications sévères , réalisant même un tableau de choc cardiogénique dans les cas les plus graves ; l'intensité de ce collapsus est en relation avec la quantité de Chloroquine absorbée (10 , 56 , 79 , 95) . Tous les auteurs sont unanimes pour admettre la précocité et la gravité de ces troubles , l'arrêt cardiaque pouvant survenir à tout moment . L'existence d'une tachycardie n'est pas reconnue par tous , certains auteurs constatant , au contraire , une bradycardie irrégulière dans les intoxications massives .

du point de vue électrocardiographique , les troubles de la repolarisation sont précoces et très fréquents , sinon constant : il s'agit d'un aplatissement de l'onde T et d'un élargissement de l'espace QT (10 , 36 , 56 , 79 , 95) , parfois d'un sus- ou sous-décalage du segment ST (56) .

Tableau n°17 : pourcentage des signes cliniques observés

<b>symptômes</b>	<b>série</b>	<b>FRIJA</b> <b>(36)</b>	<b>VITRIS AUBER</b> <b>(94)</b>	<b>LARENQ</b> <b>(57)</b>	<b>CAMINADE</b> <b>(18)</b>	<b>autres</b> <b>(14 - 19 - 26)</b>
<b>digestifs</b>	<b>personnelle</b>					
nausées , vomissements	39	10	13	40	66	20
<b>visuels</b>		25		20		40
myosis	22					20
mydriase	13					16
diplogie	4					33
photophobie	4					
aucun	22					
<b>neuro-sensoriels</b>						
vétriges	22	7,75		77		33
hypoacusie	4	5				
<b>neurologie</b>						
obnubilation	48	45		20	33	80
agitation	36				16	40
mvt's cloniques		5		20		20
coma	8	10				
<b>tr. rythme respiratoire</b>						
<b>cardio-vasculaire</b>						
tachycardie	43					66
collapsus	56	50	37	20	80	
arrêt cardiaque	8	2,5		60		20

Nous n'avons trouvé aucune étude faisant part d'une éventuelle relation entre l'élargissement de l'espace QT et la dose de Chloroquine absorbée : ceci pourrait, peut-être, être réalisé au cours d'une étude prospective. Les troubles de conduction et du rythme sont moins fréquents (36), plutôt rencontrés lors d'intoxications sévères ; ils précèdent de peu un arrêt cardiaque (10, 79).

b) signes biologiques :

Dans l'intoxication aiguë à la Chloroquine, les perturbations biologiques sont peut nombreuses ; on peut retrouver une méthémoglobinémie, une hypokaliémie.

méthémoglobinémie :

Une méthémoglobinémie modérée est constatée dans trois de nos observations, méthémoglobinémie qui disparaît progressivement, est à toujours été découverte fortuitement. Cette mesure n'a pas été réalisée dans les autres dossiers.

Les auteurs traitant de l'intoxication aiguë à la Chloroquine ne font pas état de cette méthémoglobinémie, cependant BLIN et Coll. font récemment part de cette possibilité (11). Peut-être cet examen pourrait-il être plus largement demandé, dans un seul but diagnostique toutefois.

hypokaliémie :

L'étude de nos dossiers fait ressortir que la kaliémie initiale et souvent basse, sans que nous puissions établir une relation précise entre la valeur de la kaliémie et la dose de Chloroquine absorbée ; cependant, nous pouvons remarquer que les hypokaliémies les plus sévères sont généralement en relation avec des intoxications de plus de 4 grammes. De plus, il semble que ces hypokaliémies soit plus fréquentes au delà de la troisième heure après l'absorption.

Les hypokaliémies constatées semblent se corriger spontanément ; l'apport parentéral en sels de potassium doit être prudent, il est en effet responsable d'une hyperkaliémie dans l'un de nos dossiers.

L'hypokaliémie la plus sévère se retrouve pour une intoxication de 6 g., chez une patiente ayant bénéficié d'un apport parentéral de bicarbonates.

Enfin, il ne nous est pas possible de mettre en évidence une relation entre l'hypokaliémie et les perturbations électrocardiographiques ; de plus, aucune onde U n'a été retrouvée dans nos tracés.

Les récentes publications font toutes état d'une hypokaliémie lors des intoxications à la Chloroquine (10, 79, 95), hypokaliémie parfois responsable d'une onde U à l'électrocardiogramme. La kaliémie semble évoluer dans tous les cas vers la normalisation, mais initialement, l'hypokaliémie doit être considérée comme un reflet de la gravité de l'intoxication (7, 10). La non constatation d'une hypokaliémie dans les études antérieures à 1983 est probablement due au fait que cette hypokaliémie survient lors d'intoxications sévères qui étaient généralement d'évolution fatale à l'époque.

### c) signes toxicologiques :

Même si l'intoxication aiguë à la Chloroquine est le plus fréquemment isolée, la recherche d'autres toxiques dans les liquides biologiques doit toujours être systématiquement réalisée.

### chloroquinémie :

#### **initiale (avant la quatrième heure) :**

Notre série d'observations nous fait remarquer qu'une chloroquinémie initiale de plus de 5 mg/l se rencontre plutôt pour une dose absorbée d'au moins 4 grammes, alors qu'une chloroquinémie de 2,5 à 5 mg/l correspond plutôt à une dose absorbée de 3-4 grammes ; ainsi la chloroquinémie initiale permettrait une bonne évaluation de la dose ingérée.

L'étude de la chloroquinémie initiale a surtout été réalisée par VITRIS et AUBERT (95), et leurs résultats confirment notre constatation : ils définissent trois types d'intoxication.

- l'intoxication grave , correspondant à une dose absorbée (DA) de plus de 4 g. et pour lesquelles la chloroquinémie initiale est supérieure à 5 mg/l .

- l'intoxication moyenne : DA de 2 à 4 g. et chloroquinémie entre 2,5 et 5 mg/l .

- l'intoxication bénigne : DA < 2 g. et chloroquinémie < 2,5 mg/l .

Cependant , la réalisation de la chloroquinémie est longue et parfois impossible dans certains hôpitaux : il convient donc , comme le précisent RIOU et Coll. (79) , de ne pas attendre ce résultat pour la mise en route du traitement . La classification de VITRIS et AUBERT garde donc tout son intérêt pour l'étude rétrospective d'une intoxication , mais elle ne peut être suffisante pour évaluer le pronostic de celle-ci .

#### **évolution :**

Nous constatons une élimination lente de la Chloroquine , élimination initialement plus rapide , réalisant une courbe en deux temps .

Ces résultats sont retrouvés chez tous les auteurs : l'élimination se fait selon deux phases : une phase initiale de diminution multiexponentielle , et une phase terminale très longue ne rendant pas possible l'étude complète de cette élimination (88) .

#### **relation avec les signes cliniques :**

Nous montrons , à travers le dossier n°19 principalement , que la valeur de la chloroquinémie n'est pas en relation directe avec la symptomatologie clinique .

Cette constatation est contestée par les travaux de VITRIS et AUBERT (94 , 95) , mais JAEGER (49) approfondit l'étude et considère que la relation entre la concentration plasmatique et la gravité n'est valable qu'au cours de la phase initiale de l'intoxication ; au cours de l'évolution , des concentrations plasmatiques élevées peuvent être observée alors que la symptomatologie clinique a déjà régressé .

### **relation avec les signes électrocardiographiques :**

Nous montrons , dans notre travail , qu'il existe une relation entre la valeur de la chloroquinémie initiale et la gravité des signes électrocardiographiques :

- chloroquinémie < 2,5 mg/l = ECG normal
- chloroquinémie > 2,5 mg/l = aplatissement des ondes T  
élargissement de l'espace QT
- chloroquinémie > 10 mg/l = troubles du rythme , de conduction .

Cette classification est à rapprocher de celle de RIOU (79) , et l'on peut ainsi , ne pas attendre le résultat toxicologique pour avoir une estimation de la chloroquinémie et traiter sans retard le patient .

### **chloroquinurie :**

Nous ne disposons pas d'un matériel d'étude suffisant pour étudier l'élimination urinaire de la Chloroquine dans les intoxications aigües ; de même , nous ne disposons d'aucune étude en nombre suffisant dans notre bibliographie .

### **concentrations gastriques en Chloroquine :**

La Chloroquine semble persister , à des taux élevés , pendant plusieurs heures dans l'estomac . Cette propriété est retrouvée chez tous les auteurs qui , par ailleurs , préconisent un lavage gastrique au moins jusqu'à la quatrième heure ;

### **concentration plasmatique de VALIUM\* :**

Nos dossiers ne nous permettent d'étudier le taux plasmatique de diazépam que dans trois observations : pour deux , le taux plasmatique est maintenu entre 2,5 et 3,5 mg/l et l'évolution est favorable , avec ou sans ventilation assistée ; pour l'autre patiente , intubée et ventilée , le taux atteint 6,5 mg/l et subit de fortes variations ; notons toutefois que l'extubation est possible avec un taux inférieur à 3 mg/l . Il semblerait donc possible qu'un taux plasmatique de diazépam maintenu entre 2,5 et 3,5 mg/l soit suffisant pour traiter une intoxication aiguë à la Chloroquine ; de plus , à ce taux , une assistance respiratoire ne semblerait pas nécessaire .

La récente conférence de consensus en réanimation sur l'intoxication aiguë à la Chloroquine n'a pas permis la détermination d'un taux plasmatique nécessaire et suffisant.

d) évolution :

Dans notre série , l'évolution des intoxications est favorable dans la grande majorité des cas , avec une guérison sans séquelles généralement rapide ( 24 à 48 heures en moyenne ) ; chez les patients bénéficiant d'un apport en VALIUM<sup>®</sup> , la correction des troubles cliniques et ECG semble plus rapide , pour une DA identique , que pour les patients n'ayant pas bénéficié de cet apport.

décès

Un seul cas est à déplorer dans notre travail : l'arrêt cardiaque survient sans prodromes 2 à 3 heures après l'absorption de 5 grammes de Chloroquine . Les manœuvres de réanimation , associées au traitement " orienté " de cette intoxication , sont restées inefficaces à moyen terme .

complications observées

Elles sont de deux types : soit induites par le thérapeute , soit consécutives , plus ou moins directement , à la toxicité de la Chloroquine .

induites par le thérapeute : nous avons pu constater : un bronchospasme passager consécutif au lavage gastrique , une dyspnée laryngée post-intubation ( sur un terrain à risques ) , une surinfection bronchique nosocomiale , et une hyperkaliémie induite par un apport parentéral excessif de Chlorure de Potassium . Ces complications ont toutes guéri sans séquelles .

consécutives à l'intoxication : deux cas de vomissements prolongés sont constatés , ainsi que la survenue de deux chocs septiques probablement sur bas débit mésentérique consécutif à un collapsus prolongé ou à un choc cardiogénique , ou même post-anoxique . Elles ont , elles aussi , guéri sans séquelles .

remarque : une observation fait état d'un arrêt respiratoire , sans prodromes , à la fin du lavage gastrique . L'étiologie de cet arrêt , rapidement résolutif sans séquelles sous ventilation assistée reste imprécise .

Si, pour certains auteurs, l'évolution est imprévisible (95), pour la majorité des autres, elle est fonction, d'une part de la dose absorbée, et d'autre part de la rapidité du traitement (56, 79). CONSTANTIN et CHARMOT ont essayé, en 1966, de définir un tableau clinique évolutif de l'intoxication aigue à la Chloroquine. Ils différenciaient ainsi trois stades évolutifs (25) :

un premier stade, correspondant à la première heure suivant l'absorption : on retrouvait des vomissements, des vertiges, une torpeur et un collapsus pouvant parfois entraîner un arrêt cardiaque.

un deuxième stade, qui voyait la torpeur s'estomper, les vertiges persister et le collapsus entraîner une oligurie.

un troisième stade qui signait l'atteinte du parenchyme rénal.

Ce tableau clinique évolutif devait, par la suite, être contesté par tous les auteurs.

#### décès

Pour tous les auteurs contemporains, le décès est consécutif à la toxicité cardiaque directe de la Chloroquine. Il survient le plus souvent sans prodromes, généralement dans les 6 heures qui suivent l'absorption, réalisant un tableau de fibrillation ventriculaire, ou d'asystolie d'emblée. Parfois il est précédé de troubles du rythme et/ou de conduction (79).

#### complications

Elles sont rares, soit liées à un geste thérapeutique (détresse respiratoire due à une injection trop rapide de VALIUM®, lésions post-intubation ou post-lavage gastrique, complications liées aux perfusions ...etc...), soit consécutives à l'intoxication. Dans ce dernier cas, la pneumopathie par inhalation arrive en tête ; à notre connaissance, la survenue d'un choc septique sur bas débit mésentérique n'est pas décrite dans la littérature pour ce type d'intoxication.

#### 2.4) TRAITEMENT :

Nous avons montré, dans le chapitre précédent, que la conception du traitement de l'intoxication aigue à la Chloroquine avait évolué avec le temps. Notre propos n'est pas ici de redétailler "l'ancien" traitement, mais plutôt de comparer "le nouveau" aux données les plus récentes fournies par la littérature.

a) étude personnelle :

L'étude de 13 dossiers récents d'intoxication aigüe par la Chloroquine nous permet de préciser le protocole thérapeutique suivant :

- le **lavage gastrique** doit être systématique , et réalisé le plus précocelement possible . Pour certaines intoxications sévères , il sera réalisé après une intubation destinée à protéger les voies aériennes .
- la mise en route d'une **diurèse osmotique neutre** est systématique , dès l'arrivée à l'hôpital ; celle-ci est poursuivie au moins 24 heures ; son intérêt n'apparaît pas réellement lorsque l'on sait que seule la chloroquinémie initiale semble importante , et que l'élimination urinaire de la Chloroquine est très lente . La réalisation d'une hémodialyse est inutile , car inefficace .
- l'injection de **diazepam** est systématique pour toutes les intoxications , entreprise si possible dès la phase préhospitalière . La dose initiale est de 1 ou 0,5 mg/kg , et elle est administrée préférentiellement en intraveineuse lente sur 30 minutes . L'administration est poursuivie généralement à une dose variant entre 0,5 et 0,05 mg/kg et préférentiellement 0,16 mg/kg/h . L'arrêt de la perfusion est décidé devant la normalisation clinique et électrocardiographique .
- l'**intubation et la ventilation assistée** sont décidées pour des patients ayant absorbé au moins 5 grammes de Chloroquine . Elles doivent être les plus précoces possibles . La **sédation** nécessaire peut être obtenue par le VALIUM® seul , dans le cas contraire , elle est réalisée par injection de thiopental ( NESDONAL® ) à la dose initiale de 250 mg . Cette sédation est entretenue par du thiopental ou de la PHENOPERIDINE® , et la ventilation assistée s'effectue avec une FiO2 initiale de 40 ou 50 % . L'arrêt de la sédation est décidé après la normalisation électrocardiographique et hémodynamique .
- l'administration de 250 cc de **Lactate de Sodium molaire** en 20 minutes est réalisée dès la survenue de troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque . L'intérêt de la pose d'une sonde d'entrainement électrosystolique à titre préventif ne semble pas évident .

- la perfusion d'**adrénaline** , à raison de 1mg/h , est entreprise le plus vite possible , devant l'apparition d'un collapsus avec une tension artérielle systolique inférieure ou égale à 80 mmHg .
- l'utilisation de lidocaine ne semble pas logique , celle de dobutamine doit rester ponctuelle .
- la correction de l'hypokaliémie par un **apport parentéral en sels de potassium** doit être prudente , et n'est indiquée que devant une hypokaliémie sévère symptomatique .
- enfin , l'**alcalinisation** ne nous semble pas licite en l'absence d'une valeur initiale précise de pH ; en effet , l'acidose est connue pour favoriser une hyperkaliémie de transfert : elle entrerait ainsi en compétition avec la Chloroquine qui elle , favorise une hypokaliémie de transfert . Sans pour cela préconiser une acidification , il nous semble qu'une alcalinisation trop brutale risque d'entraîner une hypokaliémie majeure . Pour ce fait , l'alcalinisation pré-hospitalière " à l'aveugle " nous semble à proscrire .

b) étude de la littérature : le traitement actuel de l'intoxication aiguë à la Chloroquine

Un protocole thérapeutique ne peut être employé qu'après la définition précise des critères d'inclusion : il convient donc de proposer un moyen d'évaluation rapide de la gravité d'une intoxication à la Chloroquine , tout en sachant que cette gravité peut être évolutive et qu'une intoxication , initialement bénigne , peut rapidement devenir grave . Les auteurs définissent actuellement trois gravités d'intoxication (62) . Cette classification repose sur des éléments facilement évaluables , dès la phase préhospitalière : il s'agit de

- la dose supposée ingérée ( DSi )
- de l'existence d'une hypotension
- de l'existence de troubles ECG.

**RIOU , BARRIOT et BAUD** définissent ainsi (4, 83) :

intoxication bénigne : DS<sub>I</sub> < 3 g.

pression artérielle systolique (PAS) > 90 mmHg

QRS < 0,10 sec.

intoxication grave : DS<sub>I</sub> > 3 g.

PAS < 90 mmHg

QRS > 0,10 sec.

troubles du rythme

intoxication mortelle : DS<sub>I</sub> > 5 g.

PAS < 80 mmHg

QRS > 0,12 sec.

troubles du rythme

Ils ont , ensuite , défini un protocole thérapeutique adapté aux formes grave et mortelle , protocole qui leur a permis d'obtenir une amélioration du pronostic de ces intoxications . Ce protocole est mis en place le plus tôt possible , dès la phase préhospitalière ; il associe :

- Adrénaline IV , à la seringue électrique , à 0,25 microg/kg/mn , augmentée par paliers de 0,25 microg/kg/mn .
- Thiopental 5 mg/kg IVD .
- Intubation et ventilation mécanique avec FiO<sub>2</sub> = 40 % .
- Diazépam 2 mg/kg IV en 30 mn à la seringue électrique .
- Lavage gastrique s'il est précoce .
- Lactate de Sodium molaire , de façon ponctuelle , pour corriger des troubles ECG .

Le traitement des formes bénignes associe un lavage gastrique et la surveillance en unité de soins intensifs .

L'arrêt du traitement est décidé après un sevrage progressif des sympathomimétiques puis du diazépam .



WATTEL et Coll., lors de récents travaux à l'échelon national (98), adoptent une attitude un peu différente, que nous reproduisons dans les tableaux n°15a et 15b, pages 151 et 152.

Le choix entre ces deux protocoles est difficile ; il nous semble plus intéressant de les associer : en effet, le protocole de RIOU et Coll. serait utilisé à la phase préhospitalière où il a déjà fait ses preuves. Le protocole de WATTEL et Coll. trouverait sa place en milieu hospitalier, et pour les intoxications bénignes. Par ailleur, l'alcalinisation brutale nous paraît dangereuse, et la diurèse osmotique inutile.

Nous proposons dans le tableau n°16 de la page 153 la conduite à tenir qui nous semble la plus adaptée à la prise en compte d'une intoxication aiguë à la Chloroquine, étant entendu que toute intoxication à la Chloroquine doit bénéficier d'une médicalisation de la phase préhospitalière par une ambulance de réanimation.

tableau 15a : prise en charge d'une intoxication à la Chloroquine  
( selon WATTEL (98) )

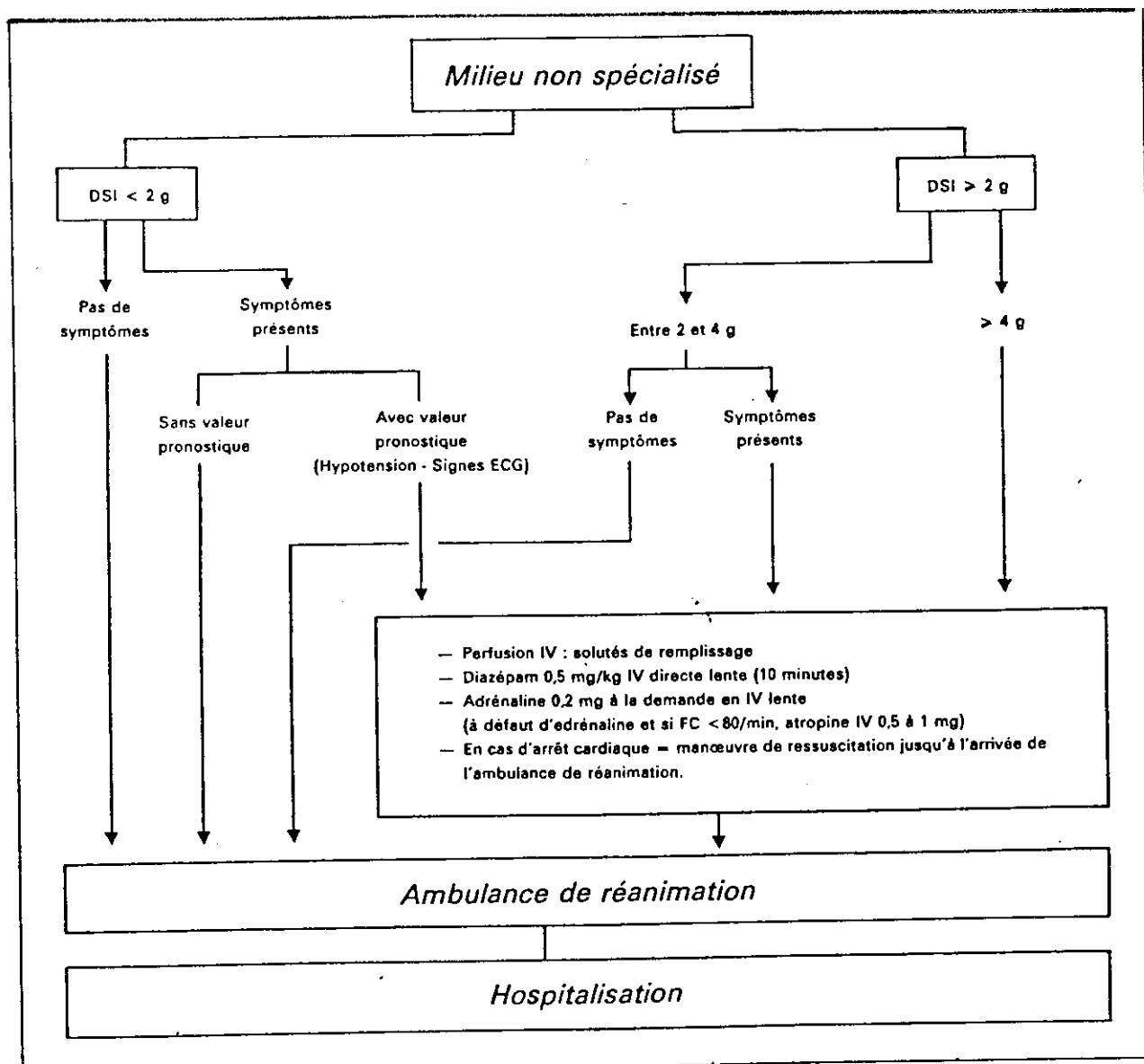


Fig. 2. — Prise en charge d'une intoxication aiguë à la chloroquine en milieu non spécialisé (domicile, service hospitalier non adapté). En particulier impossibilité d'organiser rapidement les moyens de surveillance, de traitement, ventilation mécanique notamment). DSI : dose supposée ingérée de chloroquine.

tableau 15b : prise en charge d'une intoxication à la Chloroquine  
( selon WATTEL (98) )

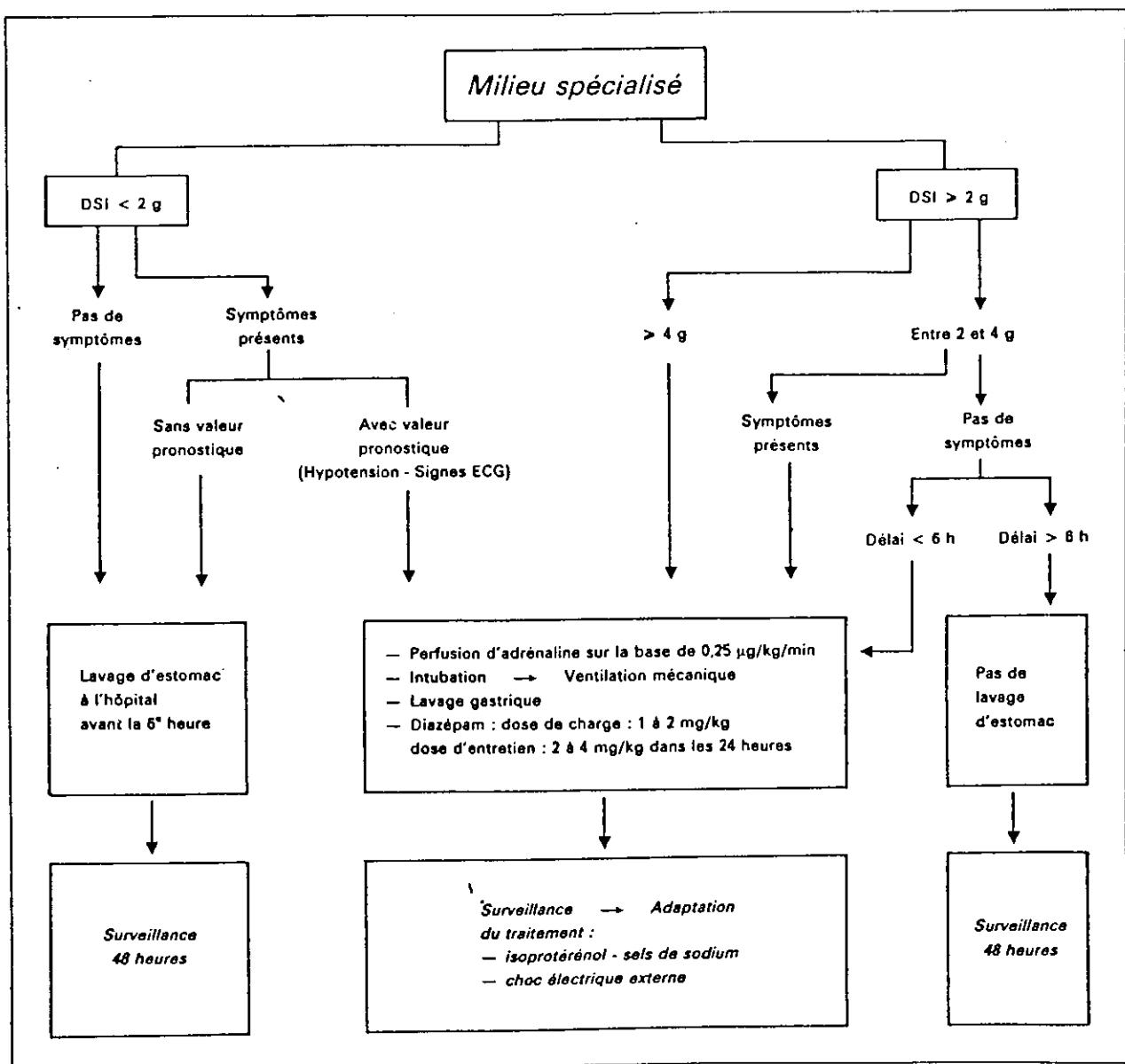
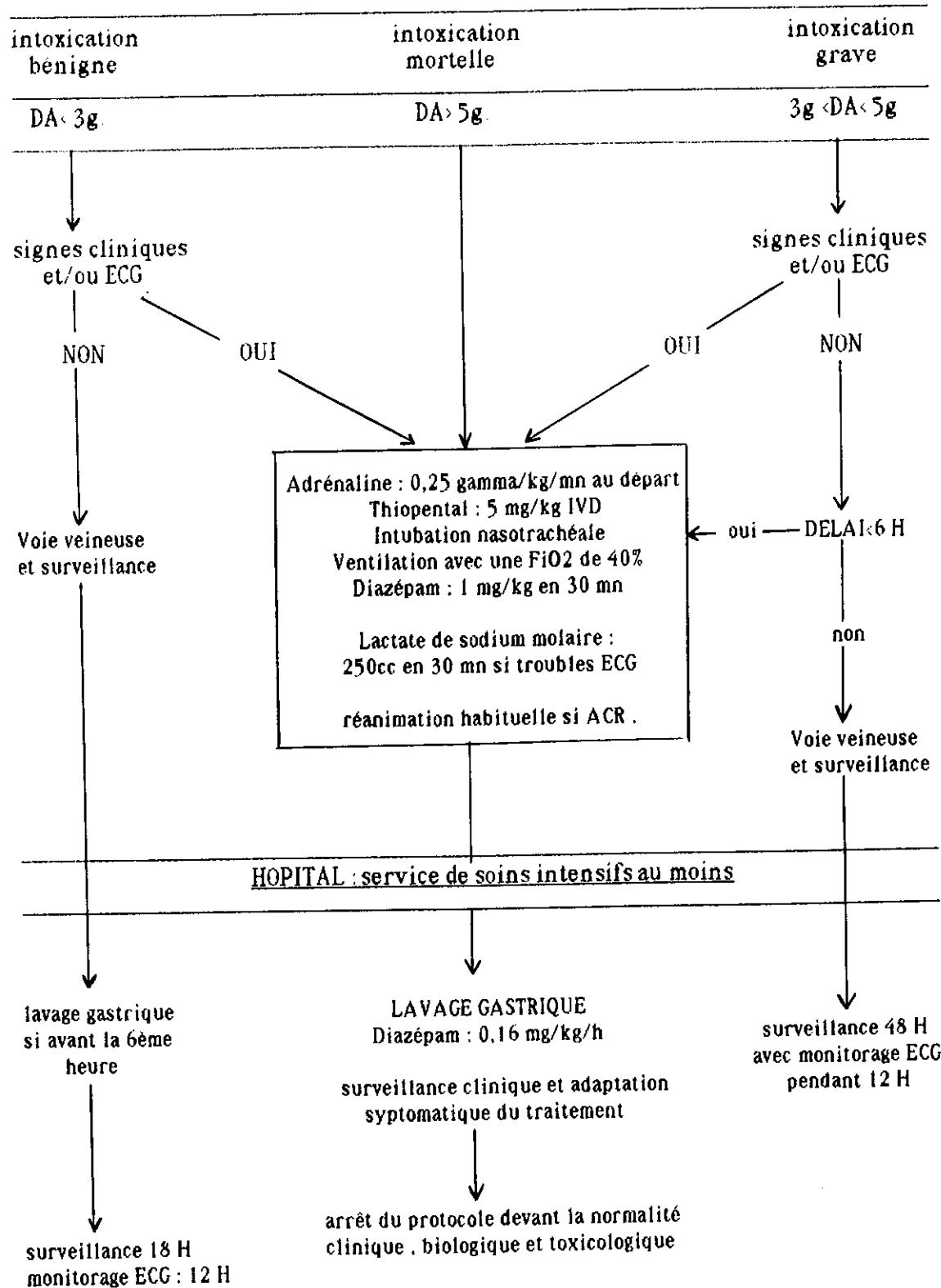


Fig. 1. — Prise en charge d'une intoxication aiguë à la chloroquine en milieu spécialisé (ambulance de réanimation, service de réanimation). DSI : dose supposée ingérée de chloroquine.

tableau n° 16 : protocole thérapeutique proposé

UNIVERSITÉ de NANCY  
BIBLIOTHÈQUE  
Section de Médecine





## CONCLUSION

## Conclusion

La parution du livre " Suicide , mode d'emploi " à très certainement contribué à l'augmentation du nombre de cas de " suicides à la NIVAQUINE\* " ; ce mode suicidaire , initialement limité aux pays africains d'endémie palustre , se retrouve maintenant en forte proportion en France métropolitaine .

L'achat de NIVAQUINE\* est facile , ne nécessite aucune prescription médicale , et il faut craindre que ce mode d'intoxication continue sa progression ascendante , la mise sur le marché de comprimés dosés à 300 mg nous faisant craindre la survenue d'intoxications à des doses plus élevées .

Parallèlement , de nombreux travaux ont été réalisés sur la toxicité de la Chloroquine , et nos connaissances , en ce domaine ont considérablement progressé ; cependant , les études de grand nombres de cas sont encore trop peu nombreuses , et l'on peut espérer que l'application d'un protocole thérapeutique unanimement reconnu permettra , d'une part d'améliorer le pronostic de ces intoxications , et d'autre part de préciser les différents stades de gravité et d'évolutivité de l'intoxication aigüe à la Chloroquine .

En effet , ces différents stades de gravité ne sont pas complètement définis , et il n'est pas possible de préciser un tableau clinique propre à chacun d'eux . De plus , une estimation rapide et précise de la dose exacte absorbée ne semble pas encore possible . Pour ce faire , il nous semblerait intéressant d'étudier , de façon prospective , la relation qui semble exister , dans notre étude , entre la dose absorbée et le pourcentage d'allongement de l'espace QT .

**Dans l'étude clinique et biologique même de l'intoxication , certains point restent à élucider :**

- l'existence ou non d'une méthémoglobinémie reste discutée : il nous semble intéressant de faire réaliser cet examen simple de façon systématique lors de l'arrivée à l'hôpital .

- la cinétique sanguine de la Chloroquine reste imprécise , et le dosage précoce et répété doit être réalisé dans les différents liquides biologiques . Il ne semble pas actuellement envisageable de pouvoir estimer avec précision la dose absorbée ou l'heure d'absorbtion de façon rétro-active en prolongeant la courbe de la chloroquinémie .

-le bilan potassique doit faire état des entrée et sorties de potassium , de façon précise .

- enfin , pour certains auteurs , la réalisation de gaz du sang à l'entrée doit être systématique , cherchant à prévoir une possible détresse respiratoire brutale .

**Dans le traitement , certaines questions restent encore sans réponse , surtout concernant le diazépam :**

- l'administration de VALIUM® doit-elle être systématique et à quelle dose ?

- doit-on maintenir un taux plasmatique de diazépam ? quel serait ce taux , et pendant combien de temps ?

- le clonazépam est-il plus actif que le diazépam comme antagoniste de la Chloroquine comme le préconisent GNASSOUNOU , DABIRE et ADVENIER (43) ?



La réponse à ces questions , passe , à notre avis , par la stricte application du protocole thérapeutique choisi , avec parallèlement une mesure fréquente du taux plasmatique de diazépam .

Enfin , et pour finir , nous reviendrons sur l'absolue nécessité de prendre en charge les intoxications par la Chloroquine , dès la phase préhospitalière , par une unité mobile de réanimation . La survenue possible et brutale d'un arrêt cardiaque , irréversible le plus souvent , doit faire considérer l'absorption de NIVAQUINE<sup>®</sup> comme "**une urgence absolue**" par tous les participants à la chaîne des secours .



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- 1) ALVAN G., EKMAN L., LINDSTROM B.: Determination of Chloroquine and its desethyl metabolite in plasma, red celles and urine by liquid chromatography : JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY : 1982 : 229 : 241-247
- 2) ANDRE L. J., SIROL J., BARABE J., DELPRAT J., ANDRE-GADRAS E.: Les intoxications aigues par la Chloroquine : JOURNAL EUROPEEN DE TOXICOLOGIE : 1974 Sept-Oct : 7 : 289-292
- 3) ARMAND J., ROUZIOUX J.M., ARCADIO F., DO J.P., BADINAND A.: Répartition tissulaire de la Chloroquine chez l'homme après intoxication mortelle : MEDECINE ET DOMMAGE CORPOREL : 1971 : 4 : 19-20
- 4) BARRIOT P., RIOU B.: Intoxications sévères par la Chloroquine ; amélioration du pronostic par un traitement associant diazépam, adrénaline et ventilation mécanique précoce : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : p 55
- 5) BAUD F.J.: Intoxication aiguë par la Chloroquine ; aspects pronostiques et thérapeutiques : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 56-58
- 6) BAUD F.J., GALLIOT M., SCHISCHMANOFF P.O., RIOU B., BISMUTH C.: Toxicocinétiques de la Chloroquine mesurées sur plasma et sang total : XXVème congrès des C.A.P. ; PARIS 21-22-23 Septembre 1987
- 7) BAUD F.J., SIDHOM M., VICAUT E., DENY N., BARRIOT P., LEPORC P., MUSZYNSKI J., BISMUTH C.: Hypokaliémies au cours des intoxications par la Chloroquine ; mécanisme et valeur pronostique ; à propos de 54 cas : XXVème Congrès des C.A.P. ; PARIS 21-22-23 Septembre 1987

- 8) BAVOUX E., LEPORC P., LOFASO F., MUSZINSKI J., BAUD F.J.: Etude hémodynamique des intoxications aigues graves à la Chloroquine : XXVème Congrès des C.A.P. ; PARIS 21-22-23 Septembre 1987
- 9) BERTAGNA P.: Aperçu général de la documentation relative à l'amiodaqueine : BULLETIN DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE . 1951 . 4 . 267-281
- 10) BISMUTH Ch.: Intoxication aigue à la Chloroquine ; incidence physiopathologie , clinique : REANIMATION-SOINS INTENSIFS- MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 49-51
- 11) BLIN F., ROCHETTE J., MARSEPOIL T.: Méthémoglobinémies toxiques : REANIMATION ET MEDECINE D'URGENCE 1989 : éditeur : Expansion Scientifique Française .
- 12) BONDURAND A., CLERC M., CRIQUET A.: Problèmes posés par les intoxications à la Chloroquine ; recherche d'un protocole d'étude : MEDECINE D'AFRIQUE NOIRE : 1972 : 10 : numéro spécial journées médicales d'Abidjan : 50-66
- 13) BONDURAND A., N'DRI K., COFFI S., SARACINO E.: L'intoxication à la Chloroquine au CHU d'Abidjan : AFRIQUE MEDICALE : 1980 : 239-242
- 14) BOURRELLIER J., LE BRETON R.: Suicide par la NIVAQUINE : ANNALES DE MEDECINE LEGALE : 1955 : 35 : 221-222
- 15) de BRAY J.M., TEISSEIRE N., SIMARD C., BREGEON C.: Myopathie vacuolaire à la Chloroquine : ARCHIVES MEDICALES DE L'OUEST : 1979 : 11 : 25-29
- 16) BRITTON W.J., KEVAU J.H.: Intentional Chloroquine overdosage : MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA : 1978 : 21 : 407-410
- 17) BRIVET F., DORMONT J.: Hypokaliémie au cours des intoxications par la Chloroquine : PRESSE MEDICALE : 1987 : 16 : 1433-1434
- 18) CAMINADE S., RICOME J.L., AUZEY P.: Intoxications aigues par Quinine , Quinidine et Chloroquine : LE JOURNAL DES AGREGES : 1978 : 11 : 613-618

- 19) CARAYON A., REVILLE J.J., BLIN F., VINCENT M.: Trois comas par absorption de NIVAQUINE : Evolution favorable après lavage chirurgical du grêle : BULLETIN DE LA SOCIETE MEDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANCAISE : 1968 : 8 : 239-243
- 20) CHAGE F., LOUIS P., DENTAN G., MORELON P., MARTELET M., TAVERNIER C., BLETTERY B., BOUHEY J.B.: Bloc auriculo-ventriculaire syncopal révélant une intoxication chronique à la Chloroquine : SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS : 1986 : 62 : 3643-3646
- 21) CHAMPAGNE D.: Intoxications volontaires par la Chloroquine ; à propos de 55 observations : Thèse de Doctorat en Médecine , Faculté de Médecine de Paris-Ouest : 1973 : n° 45
- 22) CHARBONNEAU P.: Effet antiarythmique du diazépam lors des intoxications aigues à la Chloroquine ; apport de l'exploration isotopique : REANIMATION - SOINS INTENSIFS - MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 58-59
- 23) CHARBONNEAU P., LACOTTE J., LEMARCHAND C., COMMEAUX Ph., PELLERIN R., BAZIN C.: Effet antiarythmique du diazépam lors des intoxications à la Chloroquine : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1986 : 2 : 265 (abstract)
- 24) COFFI S.D., BONDURAND A.: L'intoxication à la Chloroquine ; l'expérience du CHU de Cocody : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 53-55
- 25) CONSTANTIN B., CHARMOT G.: Intoxications volontaires par la Chloroquine ; à propos de 20 observations : THERAPIE : 1966 : 21 : 387-395
- 26) CORGIBET F., BLETTERY B., COUDERT B., AUBE H., VIROT C.: L'intoxication à la Chloroquine ; à propos d'une intoxication grave : THERAPIE : 1987 : 42 : 559-564
- 27) CROUZETTE J.: Intoxication aigue à la Chloroquine ; démonstration expérimentale d'un effet antagoniste du diazépam : REANIMATION - SOINS INTENSIFS - MEDECINE D'urgence : 1988 : 4 : 59-60

- 28) CROUZETTE J., VICAUT E., PALOMBO S., GIRRE C., FOURNIER P.E.: Experimental assessment of the protective activity of diazepam on the acute toxicity of Chloroquine : *J. Toxicol. Clin. Pharmacol.* : 1983 : 20 : 271-279
- 29) DEPASSIO J., ROBERT H., VIGNONE : Neuromyopathie à la Chloroquine : LYON MEDICAL : 1981 : 246 : 203-206
- 30) DIOUF A., ALBERICI G. F., BIDART J. M., BOHUON C.: Incidence d'une intoxication chronique par la Chloroquine sur les sites cardiaques de fixation des inhibiteurs calciques chez le rat : *JOURNAL DE PHARMACOLOGIE* : 1986 : 17 : 254-259
- 31) DON MICHAEL T. A., AIWAZZADEH S.: The effects of acute Chloroquine poisoning with special reference to the heart : *AMERICAN HEART JOURNAL* : 1970 : 79 : 831-842
- 32) ELMALEM J., GARNIER R., THOMAS G., EFTHYMIOU M. L.: Augmentation de l'incidence des suicides par la Chloroquine : *LE CONCOURS MEDICAL* : 1986 : 108 : 2450
- 33) ESTES M. L., EWING-WILSON D., CHOU S., MITSUMOTO H., HANSON M., SHIREY E., RATLIFF M.: Chloroquine neuromyotoxicity : *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE* : 1987 : 82 : 447-455
- 34) ESTES M. L.: Chloroquine neuromyotoxicity (letter) : *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE* : 1988 : 84 : 568
- 35) FADEKE ADEROUNMU A., SALAKO L.A., LINDSTRÖM B., WALKER O., EKMAN L.: Comparison of the pharmacokinetics of Chloroquine after single intravenous and intramuscular administration in healthy Africans : *BR. J. CLIN. PHARMAC.* : 1986 : 22 : 559-564
- 36) FRIJA G. A.: Intoxications aigües à la Chloroquine ; à propos de 38 cas : *MEDECINE TROPICALE* : 1975 : 35 : 23-30
- 37) FRISK-HOLMBERG M.: Chloroquine serum concentrations and side effects ; evidence for dose dependent kinetics : *CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS* : 1979 : 25 : 345-350

- 38) FRISK-HOLMBERG M., BERGQVIST Y.: Sensitive method for the determination of Chloroquine and its metabolite desethylchloroquine in human plasma and urine by high performance liquid chromatography : JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY : 1980 : 221 : 119-127
- 39) GALLIOT M., ESCANDE C., CHEVALIER P.: Dosage de la Chloroquine et du diazépam dans les liquides biologiques : REANIMATION - SOINS INTENSIFS - MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 55-56
- 40) GARNIER R., ELMALEM J.: Haemoperfusion in Chloroquine poisoning (letter) : Br. Med. J. Clin. Res. : 1985 : 291 : 141
- 41) GASTINNE H., VOULTOURY J. C., VILLATE D., VENOT J.: Hypokaliémie par transfert au cours d'une intoxication aigue à la Chloroquine : LA PRESSE MEDICALE : 1987 : 16 : 730
- 42) GNASSOUNOU J. P., ADVERNIE C.: Les effets antagonistes du diazépam et du R05-4864 dans l'intoxication aigue par la Chloroquine chez le rat et chez le cobaye sont-ils de nature centrale ou périphérique ? : REANIMATION - SOINS INTENSIFS - MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 61-62
- 43) GNASSOUNOU J. P., DABIRE H., ADVERNIE C.: Le clonazépam est plus actif que le diazépam comme antagoniste de la Chloroquine (lettre) : REANIMATION - SOINS INTENSIFS - MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 267
- 44) GUSTAFSSON L.L.: On the question of dose-dependent Chloroquine elimination of a single oral dose : CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS : 1983 : 34 : 383-385
- 45) GUSTAFSSON L.L., WALKER O., ALVAN G.: Disposition of Chloroquine in man after single intravenous and oral doses : Br. J. Clin. Pharmac. : 1983 : 15 : 471-479
- 46) HEATH A., AHLMEN J., MELLSTRAND T., WICKSTRÖM I.: Resin Hemoperfusion in Chloroquine poisoning : CLINICAL TOXICOLOGY : 1982-83 : 19 : 89-93
- 47) HOANG P.T.D., POURRIAT J.L., LARMIGNAT P.: Intoxications aigues à la Chloroquine ; traitement par le diazépam : ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE REANIMATION : 1982 : 1 : 321-323

- 48) IFFTSITS-SIMON C. : Fatal suicidal Chloroquine poisonings : Arch. Toxikol. : 1968 : 23 : 204-208
- 49) JAEGER A. : Intoxication par la Chloroquine : aspects toxicocinétiques et conséquences thérapeutiques : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 52-53
- 50) JAEGER A. , FLESCH F. : Chloroquine : Document préparé par Strasbourg , destiné aux Centres Anti-Poisons
- 51) JAEGER A. , SAUDER P. , KOPFERSCHMITT J. , FLESCH F. : Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs : MEDICAL TOXICOLOGY : 1987 : 2 : 242-273
- 52) JAEGER A. , SAUDER Ph. , KOPFERSCHMITT J. , FLESCH F. : Hypokaliémie au cours des intoxications par la Chloroquine : LA PRESSE MEDICALE : 1987 : 16 : 1658-1659
- 53) JAILER J.W. , ROSENFIELD M. , SHANNON J.A. : J. Clin. Invest. : 1947 : 26 : 1168
- 54) KIEL F.W. : Chloroquine suicide : JAMA : 1964 : 190 : 238-240
- 55) KOUDOGBO B. , ASSEKO M.C. , NGUEMBY MBINA C. , LAGUERRET-ATADOU V. : Mode d'action antidotique du diazépam dans le traitement des intoxications à la Chloroquine : JOURNAL DE TOXICOLOGIE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE : 1986 : 6 : 307-312
- 56) LARCAN A. , LAMBERT H. , LAPREVOTE-HEULLY M.C. , MANEL J. : Intoxications aigües par les antiarythmiques et les antipaludéens : REVUE DU PRATICIEN : 1978 : 28 : 4581-4586
- 57) LARENG L. , FABRE M. , JEAN D. , BOURZAI V. : Intoxication par la NIVAQUINE : CAHIERS D'ANESTHESIOLOGIE : 1980 : 28 : 223-231
- 58) LARRIBAUD J. , COLONNA P. , CHEVREL M. , ROMANI B. , ROUX J. , PIDOUX A. , RENOUF P. , LEFEBVRE R.Y. : Intoxication aiguë par la Chloroquine absorbée par voie orale ; à propos de deux observations : LA PRESSE MEDICALE : 1961 : 69 : 2193-2196

- 59) LAZARINI H.J., LAECEBAU S., DOIGNON J., BONINI M., BENEZECH M., L'EPEE P.: Sur un cas d'intoxication mortelle par la NIVAQUINE ; étude médico-légale et toxicologique : MEDECINE LEGALE ET DOMMAGE CORPOREL : 1974 : 7 : 332
- 60) LECHAT Ph. : Intoxication aigue à la Chloroquine et atteinte cardiovasculaire : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 51-52
- 61) LOFASO F., BAUD F.J., HALNA DU FRETAZ X., STAICKOWSKY F., SIDHOM N., BISMUTH C. : Hypokaliémies au cours d'intoxications massives par la Chloroquine ; 3 cas : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1986 : 2 : 236
- 62) LOFASO F., BAUD F.J., HALNA DU FRETAZ X., BISMUTH C., STAICKOWSKY F., SIDHOM N. : Hypokaliémie au cours d'intoxications massives par la Chloroquine : LA PRESSE MEDICALE : 1987 : 16 : 22-24
- 63) Mac ALLISTER H.A. Jr., FERRANS V.J., HALL R.J., STRICKMAN N.E., BOSSARD M.L. : Chloroquine-induced cardiomyopathy : Arch. Pathol. Lab. Med. : 1987 : 111 : 953-956
- 64) Mac CHENEY E.W., FASCO M.J., BANKS W.F. : The metabolism of Chloroquine in man during and after repeated oral dosage : JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS : 1967 : 158 : 323-331
- 65) MARKOWITZ H.A., Mac GINLEY J.M. : Chloroquine poisoning in a child : J.A.M.A. : 1964 : 189 : 950-951
- 66) MASON J.R., KHURSHID KHAN, FREWING H.L. : Fatal Chloroquine poisoning ; two more cases (letter) : J.A.M.A. : 1964 : 188 : 187
- 67) MONDAIN J., GRAS G., NDIAYE P.D. : Répartition tissulaire de la Chloroquine dans dix-huit cas d'intoxication volontaire : BULLETIN DE LA SOCIETE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE : 1979 : 72 : 86-92
- 68) MONNET R., BOITEAU H., MOUSSION C. : Identification et dosage de la Chloroquine dans les milieux biologiques par spectrophotométrie dans l'ultra-violet : ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE : 1964 : 22 : 429-434

- 69) NDIAYE P.D., AYESSOU V., BOYE I.: Intoxication volontaire mortelle à la NIVAQUINE en milieu dakarois au Sénégal : à propos de 22 cas : DAKAR MEDICAL : 1983 : 28 : 159-165
- 70) OLLIVIER H., ROBERT F., HELVADJIAN G., QUICKE J.: Intoxication suicide par la NIVAQUINE : ANNALES DE MEDECINE LEGALE : 1958 : 38 : 306-307
- 71) PAILLET R.: Conduite à tenir devant une intoxication à la Chloroquine : MEDECINE D'AFRIQUE NOIRE : 1972 : 19 (numéro spécial) : 119-122
- 72) PICHON P., SOICHOT P., LOCHE D., CHAPELON M.: Syndrôme myasthénique induit par une intoxication à la Chloroquine : BULLETIN DE LA SOCIETE OPHTALMOLOGIQUE DE FRANCE : 1984 : 84 : 219-225
- 73) PILLE G., LABEGORRE J., LAMBOURG J., LUNVEN P.: Intoxications volontaires à la Chloroquine ( NIVAQUINE \*) à Dakar ( Sénégal ) : MEDECINE TROPICALE : 1958 : 18 : 304-311
- 74) PREDINE : MEDECINE D'AFRIQUE NOIRE : 1972 : N° spécial des 3èmes journées médicales d'Abidjan
- 75) PROUTY R.W., KUDORA K.: Spectrophotometric determination and distribution of Chloroquine in human tissues : J. Lab. Clin. Med. : 1958 : 52 : 477-480
- 76) RAKOTOSON L.: Intoxication aigüe par la Chloroquine : JOURNAL EUROPEEN DE TOXICOLOGIE : 1973 : 2 : 85-93
- 77) RATLIFF B., ESTES M., MYLES J., SHIREY E., Mc MAHON J.: Diagnosis of Chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy : THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE : 1987 : 316 : 191-193
- 78) RIOU B.: Effets du diazépam dans l'intoxication expérimentale par la Chloroquine : études in vivo et in vitro : REANIMATION - SOINS INTENSIFS - MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 60-61
- 79) RIOU B., RIMAILHO A., BARRIOT P.: L'intoxication aigüe par la Chloroquine : LA REVUE DU PRATICIEN : 1987 : 37 : 2873-2880

- 80) RIOU B., RIMAILHO A., GAILLOT M., BOURDON R.: Effets du diazépam dans l'intoxication expérimentale par la Chloroquine : ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE ET REANIMATION : 1987 : 6 : Sup. R 201
- 81) RIOU B.: Traitement des intoxications sévères par la Chloroquine : ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE ET REANIMATION : 1987 : 6 : Sup. R 202
- 82) RIOU B., BARRIOT P., RIMAILHO A., BAUD F.J.: Treatment of severe Chloroquine poisoning : THE NEW-ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE : 1988 : 318 : 1-6
- 83) RIOU B., BARRIOT P., BAUD F.J.: Intoxication aigue par la Chloroquine : JEUR : 1988 : 1 : 33-41
- 84) ROBINSON A.E., COFFER A.I., CAMPS F.E.: The distribution of Chloroquine in man after fatal poisoning : J. Pharm. Pharmacol. : 1970 : 22 : 700-703
- 85) RUBIN M., BERNSTEIN H.N., ZVAFLER N.J.: Arch. Ophthalmology : 1963 : 70 : 494
- 86) SAINTY J.M., AURES A., DAVID J.M.: L'intoxication à la Chloroquine : essai thérapeutique : JOURNAL EUROPEEN DE TOXICOLOGIE : 1974 : 7 : 293-294
- 87) SALAKO L.A., ADEROUNMU A.F., WALKER O.: Influence of route of administration on the pharmacokinetics of Chloroquine and desethylchloroquine : BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION : 1987 : 65 : 47-50
- 88) SORNCHAI LOOAREESUWAN, WHITE N.J., CANTHAVANICH P., EDWARDS G., NICHOLL D., BUNCH C., WARRELL D.: Cardiovascular toxicity and distribution kinetics of intravenous Chloroquine : Br. J. Clin. Pharmac. : 1986 : 22 : 31-36
- 89) VAN STONE J.C.: Hemodialysis and Chloroquine poisoning : J. Lab. Clin. Med. : 1976 : 1 : 87-90
- 90) VARGA F.: Intestinal absorption of Chloroquine in rats : Arch. Int. Pharmacodyn. : 1966 : 163 : 38-46



- 91) VERDIER F., PUSSARD E., BLAYO M.C.: Pharmacocinétique des antipaludéens : MEDECINE TROPICALE : 1986 : 46 : 329-343
- 92) VIALA A., CANO J.P., GOUZO F., CATALIN J.: A propos d'une intoxication mortelle par la Chloroquine . Diagnostic toxicologique pratiqué sur trois millilitres d'urine : ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE : 1968 : 26 : 979-984
- 93) VIALA A., DURAND A., CANO J.P., JOUGLARD J.: La Chloroquine ; sort dans l'organisme et toxicologie analytique : JOURNAL EUROPEEN DE TOXICOLOGIE : 1972 : 72 : 189-202
- 94) VITRIS M., LARREGLE B., AUBERT M.: Intérêt du dosage de la chloroquinémie dans les intoxications à la Chloroquine (communication) : DAKAR MEDICAL : 1983 : 28 : 103-112
- 95) VITRIS M., AUBERT M.: Intoxications à la Chloroquine ; notre expérience à propos de 80 cas : DAKAR MEDICAL : 1983 : 28 : 593-602
- 96) VO-PHI H.: Etude du métabolisme et de l'élimination de la Chloroquine : Thèse d'état de Doctorat en Pharmacie : LYON : 1966 :
- 97) WARHURST D.C.: Antimalarial drugs ; an update : DRUGS : 1987 : 33 : 50-65
- 98) WATTEL F., BLEICHNER G., CAVELLAT J.F.: Traitement de l'intoxication aigüe à la Chloroquine (conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence) : REANIMATION-SOINS INTENSIFS-MEDECINE D'URGENCE : 1988 : 4 : 43-48
- 99) WEINGARTEN H.L., CHERRY E.J.: A Chloroquine fatality : CLINICAL TOXICOLOGY : 1981 : 18 : 959-963
- 100) WHITE N.J.: Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs : CLINICAL PHARMACOKINETICS : 1985 : 10 : 187-215

## TABLE DES MATIERES



# table des matières

<u>INTRODUCTION</u>	page 10
<u>Chapitre 1 : ETUDE PHARMACOLOGIQUE</u>	page 12
1) <u>structure et propriétés physico-chimiques</u>	page 13
- origine - structure chimique - sulfate de chloroquine - propriétés physiques	
2) <u>présentation commerciale</u>	page 15
- en France - à l'étranger	
3) <u>mécanismes pharmacologiques</u>	page 19
4) <u>métabolisme de la Chloroquine</u>	page 20
- absorption - cinétique sanguine - fixation et répartition tissulaire - action de la Chloroquine au niveau cellulaire - catabolisme de la Chloroquine - élimination de la Chloroquine	
<u>Chapitre 2 : ETUDE TOXICOLOGIQUE</u>	page 32
1) <u>toxicologie analytique</u>	page 33
- extraction - caractérisation et dosage	
2) <u>effets toxiques</u>	page 35
- seuils de toxicité aiguë - intoxication chronique - toxicité aiguë	

<b>Chapitre 3 : ETUDE THERAPEUTIQUE</b>	page 43
1) les cas médico-légaux	page 44
2) le traitement symptomatique	page 45
3) le traitement spécifique	page 46
4) le protocole thérapeutique actuel	page 47
5) évaluation de la gravité	page 49
<b>Chapitre 4 : PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS</b>	page 51
<b>Chapitre 5 : DISCUSSION</b>	page 81
1) synthèse des observations	page 82
1.1) étiologies :	page 82
a) le produit	
b) la dose absorbée	
c) le sexe	
d) tranches d'âge	
e) répartition dans le temps	
f) type d'intoxication	
g) origine de l'information	
1.2) délai de prise en charge	page 89
1.3) signes cliniques	page 90
a) digestifs	
b) visuels	
c) neurologiques	
d) respiratoires	
e) cardio-vasculaires	
1.4) explorations biologiques	page 99
a) méthémoglobinémie	
b) hypokaliémie	
c) le diazépam	
1.5) explorations toxicologiques	page 104
a) la Chloroquine	
b) les autres toxiques	
1.6) le traitement	page 116
a) première période	
b) seconde période	
1.7) complications	page 128
a) respiratoires	
b) digestives	
c) septiques	
d) biologiques	
1.8) évolution	page 130



<u>2) l'intoxication aigue à la Chloroquine vue à travers nos observations et les données de la littérature</u> .....	page 133
<u>2.1) étiologies</u> .....	page 133
a) le produit b) dose absorbée c) sexe d) tranches d'âge e) répartition dans le temps f) type d'intoxication g) origine de l'information	
<u>    2.2) délai de la prise en charge</u> .....	page 136
<u>    2.3) tableau clinique</u> .....	page 136
a) signes cliniques b) signes biologiques c) signes toxicologiques d) évolution	
<u>    2.4) traitement</u> .....	page 146
a) étude personnelle b) étude de la littérature	
<u>CONCLUSION</u> .....	page 154
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u> .....	page 158
<u>TABLE DES MATIERES</u> .....	page 169

V U

NANCY , le 26 MAI 1989  
Le Président de Thèse  
Professeur R. LAMBERT

NANCY , le 12 JUIN 1989  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur F. STREIFF

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE

NANCY , le 26 MAI 1989  
LE PRESIDENT DE L' UNIVERSITE DE NANCY 1  
Professeur M. BOULANGE