

Service de Pharmacologie Toxicologie
Unité de suivi thérapeutique pharmacologie et de
pharmacovigilance – CHU Oran

COVID-19 et Chloroquine / Hydroxychloroquine

**Point d'information à destination des professionnels
de santé**

Document élaboré par: Saadi R., Beldjilali S., Rezk-kallah H.

Sommaire

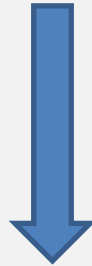
- Introduction
- Doses thérapeutiques et toxiques
- Effets indésirables et gestion des risques
- Contre-indications
- Précautions d'emploi
- Interactions médicamenteuses
- Surveillance de patient COVID-19 + traité par la chloroquine ou hydroxychloroquine (et/ou l' azithromycine)
- Toxicité, surdosage
- Références bibliographiques
- Annexes

Introduction

- La chloroquine: antipaludéen de synthèse dérivé amino-4 quinoléine
- L'hydroxychloroquine: dérivé hydroxylé de la chloroquine (moins toxique)
- Indications (selon AMM): paludisme + certaines maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus...)

SARS-CoV-2 (COVID-19)

Études préliminaires suggèrent une efficacité de **l'hydroxychloroquine et de la chloroquine** sur la charge virale du SARS-CoV-2 et des évaluations cliniques sont entreprises au niveau mondial



Utilisation hors AMM
(urgence sanitaire)

Doses thérapeutiques et toxiques

	Doses thérapeutiques maximales (toutes indications confondues)	Doses recommandées pour le traitement du COVID-19 (En Algérie)	Doses toxiques
Hydroxychloroquine	600 mg/J	200 mg 3 fois par jours (10 J)**	Adulte: 2 g Enfant: 25 mg/kg
Chloroquine	-900 mg (le premier jour de traitement curatif du paludisme)* - 400 mg/j (autres pathologies)	500 mg 2 fois par jour (5 à 7 J)	25 mg/kg

* Traitement curatif du paludisme: 600 mg (10mg/kg) en une prise, puis 300 mg (5mg/kg) 6 heures plus tard. Puis 2^{ème} et 3^{ème} jours: 300 mg/j (5 mg/kg/j)

** Certaines équipes proposent le schéma suivant: le premier jour (doses de charge de 400 mg deux fois par jour) suivi de 200 mg deux fois par jour pendant 5 jours. La dose de charge servira à optimiser les concentrations pulmonaires.

Effets indésirables et gestion des risques

- Effets secondaires souvent dose-dépendants
- Plus fréquents avec la chloroquine
comparativement à l'hydroxychloroquine.
- La liste citée n'est pas exhaustive

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Troubles digestifs :

Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, stomatite et ulcérations buccales.

L'administration du traitement après les repas est recommandée afin d'éviter les nausées et les vomissements

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Troubles du système nerveux:

Céphalées, anxiétés, agitations, insomnies, dépressions, épisodes psychotiques, hallucinations, délires, convulsions, neuropathies périphériques, polynévrites, syndromes extrapyramidaux, mouvements involontaires ;

Traitement symptomatique des troubles extrapyramidaux: benzodiazépines et /ou atropiniques (en l'absence de contre-indications)

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Hypoglycémie :

Des cas d'hypoglycémie sévère (perte de connaissance, engagement du pronostic vital) rapportés chez des patients traités ou non par antidiabétiques

Une surveillance de la glycémie chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice est recommandée et leur traitement devra être rediscuté si nécessaire.

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cutanéomuqueux :

prurit et éruption cutanée sont fréquents. Des toxidermies sévères (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, Lyell, Pustulose exanthématique Aiguë Généralisée-PEAG) ont aussi été rapportées.

La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre un syndrome de DRESS et impose l'arrêt du traitement

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires : - Allongement de l'intervalle QTc

L'allongement du QTc peut être associé à la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes à type de **torsades de pointes** avec parfois une issue fatale.

Ce risque est plus important à partir d'un **QTc >500 ms**.

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires : - Allongement de l'intervalle QTc

La chloroquine et l'hydroxychloroquine doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté et/ou des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires:

Facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT :

- Maladie cardiaque, p. Ex. Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde,
- Affections pro-arythmiques, p. Ex. Bradycardie (< 50 bpm)
- Antécédents de dysrythmies ventriculaires,
- Hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigées,
- Traitement concomitant par:
 - Des agents allongeant l'intervalle QT* (macrolides, antihistaminiques...)
 - Des médicaments bradycardisants *(digoxine, bêtabloquants...)
 - Des médicaments hypokaliémiants* (diurétiques thiazidiques ou de l'anse, insuline...)

* Voir la liste de ces médicaments en annexes

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires:

❖ Facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT fréquents chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 :

1- Hypokaliémie:

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 ont une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et peuvent avoir des hypokaliémies profondes (**<3.0 mmol/L**), pouvant être aggravées par les pertes digestives (vomissements, diarrhée)

Il est important de vérifier que la kaliémie ne soit pas < 3.5 mmol/L (idéalement elle doit être entre 4.0 et 4.4 mmol/L), et de prescrire, si nécessaire, une supplémentation K+, voire des épargnants potassiques (chlorhydrate d'amiloride) avant d'instaurer le traitement.

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires :

❖ Facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT fréquents chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 :

2- L'association de plusieurs médicaments allongeant le QTc

- **L'association de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine**, bien que déconseillée, est très utilisée dans le traitement du SARS-CoV-2
- Les patients recevant cette association sont exposés à des prolongations possibles de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'électrocardiogramme de surface et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (clinique, ECG, kaliémie+++)

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires :

❖ Surveillance cardiaque des patients traités par chloroquine ou l'hydroxychloroquine associé à l'azithromycine:

- Avant instauration du traitement (si possible) :

Réaliser un ECG qui doit être d'excellente qualité. Le QTc de base donné automatiquement par l'appareil, qui est le plus souvent le QT corrigé par la formule de Bazett, est acceptable si le tracé est de qualité correcte et la fréquence cardiaque < 80 bpm.

En cas de doute demander un avis cardiologue.

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires :

❖ Surveillance cardiaque des patients traités par chloroquine ou l'hydroxychloroquine associé à l'azithromycine:

- Durant le traitement:

- Un premier ECG doit être réalisé dans les 3 à 4h suivant la première administration, pour vérifier que le QTc demeure dans des limites correctes (≤ 480 ms).
- Puis un ECG est recommandé 2 fois par semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale, ...).

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets cardiovasculaires :

❖ Surveillance cardiaque des patients traités par chloroquine ou l'hydroxychloroquine associé à l'azithromycine:

Interprétation du risque selon QTc :

- **Si QTc est $\leq 480\text{ms}$:** patient ne nécessitant pas de surveillance continue de l'ECG.
- **Si $480\text{ms} < \text{QTc} < 500\text{ms}$:** le patient doit être plus étroitement surveillé (d'autant plus si une bradycardie ou des extrasystoles ventriculaires monomorphes surviennent régulièrement)
- **Si le QTc est $\geq 500\text{ms}$:** cette valeur doit être confirmée par un nouvel ECG, par l'utilisation d'autres formules de correction (par exemple formule de Fridericia) et, idéalement, par l'avis d'un spécialiste. Le traitement doit être diminué ou arrêté en fonction de la décision du clinicien, et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG.

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets oculaires :

- Effets réversibles:

- Troubles de l'accommodation :

Qui se manifestent par un flou visuel et une diplopie. Aigus et transitoires, ils surviennent **à l'initiation du traitement et sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement.**

- L'atteinte cornéenne :

Le plus souvent asymptomatique (détectée par la lampe à fente), peut occasionner la survenue d'un brouillard visuel transitoire ou, plus rarement, la perception de halos colorés autour des lumières. Cette atteinte survient **après des traitements prolongés, surtout à fortes doses.**

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Effets oculaires :

- Effets irréversibles:

La rétinopathie est la complication la plus redoutée puisqu'elle peut mener à la cécité mais sa fréquence de survenue est heureusement relativement faible.

Les données récentes montre que le risque de toxicité augmente à partir de **5 à 7 ans** de traitement continu et/ou de dose cumulative de **1000 g d'hydroxychloroquine**.

Facteurs de risque: atteinte oculaire préalable, insuffisance hépatique ou rénale; âge > 65 ans, association avec des médicaments induisant une toxicité rétinienne, tels que le tamoxifène (association médicamenteuse déconseillée)

Effets indésirables et gestion des risques

❖ Le bilan ophtalmologique pré-thérapeutique comprend:

- Un questionnaire ciblé sur les troubles subjectifs visuels, une évaluation de l'acuité visuelle
- Éventuellement: un fond d'œil, un examen de la vision des couleurs, un examen par la lampe à fente, un électrorétinogramme.

❖ Suivi ophtalmologique au cours du traitement:

- Concerne les traitements de longues durées (n'est pas indiqué pour le traitement du COVID-19)

Effets indésirables et gestion des risques

➤ Rares troubles hématologiques :

- Pancytopénies, aplasies, agranulocytoses, thrombopénies, neutropénies.
- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD traités concomitamment avec d'autres médicaments provoquant une hémolyse.

→ Surveillance régulière de l'hémogramme

➤ Rares atteintes hépatiques:

Risque d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive.

➤ Affections du système immunitaire :

Urticaire, angioœdème et bronchospasme, immunodépressions;

➤ Rare atteinte de l'oreille: Acouphènes, troubles de l'audition ;

➤ Aggravation de myasthénie

Contre-indications

- Allergie à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine ou à l'un des excipients
- Rétinopathie (ou autre maladie chronique de l'œil)
- Allaitement (sauf traitement du paludisme par la chloroquine)
- Certaines interactions médicamenteuses (voir interactions médicamenteuses)
- Myasthénie

Précautions d'emploi

- Diabète
- Épilepsie
- Maladies cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus, arythmie, allongement congénital du QTc)
- Maladie de Parkinson
- Porphyrurie, déficit en G6PD
- Troubles de la kaliémie ou de la magnésémie
- Insuffisance hépatique ou insuffisance rénale (prévoir une adaptation de la posologie)

Précautions d'emploi

❖ Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal*

➤ Chloroquine:

- CrCl 10-50 ml/min: pas d'adaptation posologique
- CrCl < 10 ml/min: 50% de la dose recommandée

➤ Hydroxychloroquine:

- CrCl 30-50 ml/min: 75% de la dose recommandée
- CrCl 10-30 ml/min: 25-50% de la dose recommandée
- CrCl < 10 ml/min: 25-50% de la dose recommandée

* Ces adaptations sont recommandées pour les indications habituelles de ces médicaments (voir annexes). Elles doivent être appliquées avec précautions dans le traitement du COVID-19, après avis d'un néphrologue

Précautions d'emploi

➤ **Grossesse:**

- Absence d'effets tératogènes pour la chloroquine selon les données actuelles
- Risque génotoxique potentiel
- L'utilisation de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine doit être évitée pendant la grossesse (exception: risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus)

Interactions médicamenteuses

➤ Associations contre-indiquées:

- **En raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe**
- Citalopram ou l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine ou la pipéraquline

Interactions médicamenteuses

➤ Associations déconseillées :

Risque accru d'arythmie ventriculaire avec tous les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT / susceptibles d'induire une arythmie cardiaque : Anti-arythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et certains anti-infectieux (macrolides, fluoroquinolones).

Si une telle association est prescrite, elle nécessite une surveillance étroite clinique et de l'ECG.

Interactions médicamenteuses

➤ Associations déconseillées :

l'utilisation concomitante de la chloroquine avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne, tels que le tamoxifène, n'est pas recommandée

Interactions médicamenteuses

- **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi/à prendre en compte**
- ❖ **Avec les médicaments pro-convulsivants ou abaissant le seuil épileptogène :**
 - Risque de convulsions avec les antidépresseurs imipraminiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones) et le tramadol.
 - Par ailleurs, l'activité des médicaments antiépileptiques peut être altérée en cas de prise concomitante de chloroquine ou d'hydroxychloroquine.

Interactions médicamenteuses

- **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi/à prendre en compte**
- **Avec les médicaments hypoglycémiants:** risque de majoration de l'effet hypoglycémiant.
- **Avec la ciclosporine** dont la concentration plasmatique peut être majorée, de même que la créatininémie.
- **Avec la digoxine** : augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine.
- **Avec les hormones thyroïdiennes** : risque d'hypothyroïdie chez les patients substitués.

Interactions médicamenteuses

- **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi/à prendre en compte**
 - **Avec les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et le charbon:** diminution de l'absorption digestive de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.
A prendre à distance (plus de 2 heures).
 - **Avec la cimétidine:** ralentissement de l'élimination de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine et risque de surdosage.

Interactions médicamenteuses

- **NB:** La liste des interactions citées n'est pas exhaustive
- Ci-dessous quelques plateformes utiles pour étude des interactions médicamenteuses:
 - <https://www.drugs.com/interaction/list/>
 - <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- Vous trouvez également en annexe une liste de médicaments, qui associés à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine, augmenteront le risque de torsades de pointe par différents mécanismes: **allongement de l'intervalle QT, effet hypokaliémiant, effet bradycardisant .**

Surveillance de patient COVID-19 + traité par la chloroquine ou hydroxychloroquine (et/ou l' azithromycine)

Proposition faite sur la base du profil des effets indésirables en l'absence de consensus

1. Avant l'introduction du traitement

- Examen clinique complet
- Éliminer toute contre indication en particulier une rétinopathie
- Étude des interactions médicamenteuses dont certaines sont contre indiquées et d'autres nécessite une gestion particulière
- Ionogramme avec correction d'une éventuelle hypokaliémie (trouble fréquent chez les patient atteint de COVID)
- ECG de base
- Bilan sanguin: NFS, bilan rénal (urée, créatinine), hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubine), glycémie...

Surveillance de patient COVID-19 + traité par la chloroquine ou hydroxychloroquine (et/ou l' azithromycine)

Proposition faite sur la base du profil des effets indésirables en l'absence de consensus

2. Après instauration du traitement

- **Surveillance clinique étroite:** afin de détecter et gérer tout effet indésirable (hypoglycémie, convulsion..)
- **Surveillance cardiaque:**
 - 1er ECG réalisé dans les 3 à 4h suivant la première administration.
 - Puis un ECG est recommandé 2 fois par semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale, ...).
- **Surveillance de la kaliémie**
- **Bilan sanguin:** NFS, bilan rénal (urée, créatinine), hépatique (ASAT, ALAT Bilirubine), glycémie
- Ces bilans seront réalisés à un rythme qui dépend du terrain, de l'âge du patient, du tableau clinique et de l'appréciation du clinicien

Tableau récapitulatif

Médicaments antipaludéens utilisés dans le traitement du COVID-19	Contre-indications	Surveillance	Adaptation posologique en cas Insuffisance rénale	Interactions médicamenteuses	Effets indésirables
<p>Utilisation hors AMM.</p> <p>Doses recommandées en Algérie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine : 500 mg 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours • Hydroxychloroquine : 200 mg 3 fois par jours pendant 10 Jours <p>Des études préliminaires suggèrent une efficacité de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine in Vitro et sur la charge virale du SARS-CoV-2</p> <p>Des évaluations cliniques sont entreprises au niveau mondial.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité pour un des composants de ce médicament • Hypersensibilité connue pour le 4-aminoquinoline • Maculopathie préexistante • Enfants âgés de < 6 ans (Pour les comprimés l'hydroxychloroquine 200 mg: forme pharmaceutique non adaptée) • Allaitement • Association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la domperidone et la piperazine en raison du risque majeure de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe 	<ul style="list-style-type: none"> • ECG : +++ Risque d'allongement de l'intervalle QT donc utilisation avec précaution en cas d'allongement de l'intervalle QT préexistant ou une autre maladie cardiaque. • Surveillance de la kaliémie +++ • Glycémie : Risque d'hypoglycémie • Epilepsie : Risque de développer des convulsions • Déficience en G6PD : Risque d'hémolyse, • FNS : Risque d'aplasie médullaire rare : avant traitement il faut chercher une aplasie médullaire préexistante ou une association concomitante à une molécule qui provoque une aplasie médullaire. • Toxicité rétinienne : Examen ophtalmologique de surveillance (n'est pas recommandé en cas d'infection au COVID-19) cependant il est nécessaire d'écarter une rétinopathie avant l'instauration du traitement (voir Contre-indication) 	<p>-Utilisation avec précaution.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine : IR : selon la clairance de créatinine Clairance < 10 ml/min :50 % de la dose recommandée • Hydroxychloroquine : IR : selon la clairance de créatinine Clairance 30-50 ml/min : 75% de la dose recommandée Clairance 10-30 ml/min : 25-50 % de la dose recommandée Clairance < 10 ml/min : 25-50 % de la dose recommandée 	<ul style="list-style-type: none"> • Association avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT. • Association avec les anticonvulsivants. • Association avec les médicaments ayant des effets secondaires sur les yeux et la peau. • Antiacides : diminution de l'absorption espacer la prise de 2 heures • Eviter l'utilisation avec d'autres molécules ayant une toxicité rétinienne. • Il augmente la concentration sanguine de ciclosporine et la digoxine avec risque de toxicité. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables pour la plupart dose dépendants • Effets cutanéomuqueux, incluant toxidermies sévères (DRESS-PEAG) • Effets cardiaques, cardiomyopathie, troubles de la conduction et du rythme cardiaque • Effets hématologiques, anémie hémolytique chez des sujets déficitaires en G6PD avec risque majoré par association avec d'autres médicaments pouvant provoquer une anémie hémolytique • Hypoglycémie • Effets hépatobiliaires : Risque d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive.

Toxicité, surdosage

- Doses toxiques (voir page 5)
- L'intoxication aiguë est caractérisée par sa gravité, sa soudaineté et la précocité d'apparition des troubles cardiovasculaires ainsi que par son évolution imprévisible. Alors que le tableau clinique est rassurant, elle peut évoluer brutalement vers un arrêt cardio-circulatoire.

Toxicité, surdosage

➤ Facteurs pronostiques :

- **Les anomalies ECG** ont une valeur d'alarme. Elles précèdent toujours les manifestations hémodynamiques et les troubles du rythme graves.
- **L'hypokaliémie de transfert est un reflet de la gravité de l'intoxication :**
kaliémie **<3 mM = surmortalité.**
- **Une dose de chloroquine ingérée > 4g** doit faire craindre des troubles cardio-vasculaires graves susceptibles de nécessiter une assistance circulatoire

Intoxication	Dose ingérée	Pression artérielle systolique		durée QRS
Bégnine	< 2g	≥ 100 mmHg	et	≤ 0,10 s
Intermédiaire	≥ 2g et ≤ 4g	≥100 mmHg	et	≤ 0,10 s
Grave	> 4g	<100 mmHg	ou	> 0,10 s

Toxicité, surdosage

➤ Manifestations cliniques

- **Délai:** 30 minutes à 6 heures avec aggravation tardive possible;
- **Signes cardiovasculaires :**
 - ✓ Hypotension, choc cardiogénique ou vasoplégique, bradycardie, troubles du rythme ventriculaire.
 - ✓ ECG : Dérivation D2 la plus sensible P aplatie, allongée, absente. BAV 1^{er} degré. BBD. QT allongé. QRS > 0,12 sec. Aplatissement de T (voire onde U).

Toxicité, surdosage

➤ Manifestations cliniques

• Signes neurologiques :

- Agitation, anxiété, coma, convulsions,
- Atteinte VIII^e paire crânienne (bourdonnement, hypoacousie, vertiges).
- Atteinte II^e paire crânienne (flou visuel, diplopie, cécité transitoire).
- Les atteintes visuelles/auditives de l'intoxication aiguë sont réversibles.

Toxicité, surdosage

➤ Manifestations cliniques

- **Signes digestifs :**

Vomissements précoces.

- **Signes respiratoires :**

Polypnée, hypoxémie sans hypercapnie (effet shunt).

➤ Examens paracliniques

- Hypokaliémie
- Acidose métabolique lactique

Toxicité, surdosage

➤ Prise en charge de l'intoxication

■ Immédiat :

- Remplissage modéré
- Adrénaline 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ puis adapté pour obtenir PA systolique > 100 mmHg
- Diazépam : 2 mg/kg en 30 minutes puis 2- 4 mg/kg/j
- Bicarbonate 8,4% 250 ml débit libre + 1 g de KCl si QRS \geq 0,12 s + hypotension

Toxicité, surdosage

➤ Prise en charge de l'intoxication

▪ A poursuivre :

- Charbon activé si vu dans les 2h
- Correction prudente de l'hypokaliémie car pool potassique conservé: 80-160 meq/j (4-6 g/j)
- Si l'état de choc réfractaire : discuter assistance circulatoire.
- Manœuvres inutiles: acidification des urines, hémodialyse, dialyse péritonéale et exsanguinotransfusion

Références bibliographiques

- *Dunleavy. A, Ashley. C. The renal drug handbook. 4^{ème} édition. USA: CRC Press 2014.*
- *Health protection surveillance center. Specific Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). Ireland: HPSC 2020. 16p.*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine. Québec, Qc : INESSS; 2020. 10 p.*
- *Leccia M. Antipaludéens de synthèse en dermatologie. EMC – Dermatologie. 2013;8(1).*
- *Megarbane B. Les intoxications prise en charge initiale. 3^{ème} édition. France : Urgences pratiques publications.2014. 140 p.*
- *Mégarbane B, Alaziab M, Bauda F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. Réanimation. 2006 ;15 :354–363.*
- *Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance. Chloroquine et hydroxychloroquine; Point d'information à destination des professionnels de santé. 22 mars 2020.*

Références bibliographiques

- *Revue prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses comprendre et décider. Rev Prescrire 2018; 37 (407) : 365-369.*
- *Rothmann. C, Danel. V, Weber. M, Puskarczyk. E. Urg' Intoxications : Prise en charge des intoxications aiguës en structure de médecine d'urgence. 3ème édition. Paris : John Libbey Eurotext. 2018.*
- *Servonnet A, Delacour H, Thefenne H, Gardet V. Les intoxications aiguës à la chloroquine : aspects cliniques et analytiques. Annales de Toxicologie Analytique. 2005;17(2).*
- *Société de réanimation de langue française. Traitement de l'intoxication aigüe à la chloroquine. 1ère Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence 1987.*
- *Vidal 2018.*

ANNEXES

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Les médicaments qui allongent l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et exposent à des torsades de pointes sont principalement :

- des antiarythmiques de diverses classes ; classe I : la *cibenzoline*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine* ; classe III : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *dofétilide*, le *sotalol* ; pour mémoire le *bépridil* ; et aussi l'*adénosine*, le *vernakalant*, pour mémoire l'*ibutilide* ;
- des médicaments utilisés dans l'angor : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
- les neuroleptiques, y compris la *dompéridone*, le *métoclopramide*, probablement la *métopimazine*, le *dropéridol*, pour mémoire le *cisapride*, le *sertindole* ;
- des fluoroquinolones, particulièrement la *moxifloxacine* ;
- des macrolides, notamment par voie intraveineuse, y compris la *spiramycine* ;
- des antihistaminiques H1, notamment les phénothiazines (tels que la *méquitazine*), ainsi que la *mizolastine* et la *desloratadine*, l'*ébastine*, l'*hydroxyzine*, et peut-être la *rupatadine* ;
- des antipaludiques : la *méfloquine*, la *quinine*, l'*artéméther* + *luméfantrine*, l'*arténimol* + *pipéraquline*, pour mémoire l'*halofantrine* ;
- un antituberculeux : le *délamanid* ;
- etc.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Et aussi :

- des antitumoraux : le *trioxyde d'arsenic*, la *vinflunine*, l'*éribuline*, le *vémurafénib*, le *dabrafénib*, le *torémifène*, le *panobinostat* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), tels que le *sunitinib*, le *sorafénib*, le *lenvatinib* ;
- d'autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *dasa-tinib*, le *pazopanib*, le *nilotinib*, le *vandétanib*, le *crizotinib*, le *céritinib*, le *bosutinib*, le *lapatinib*, l'*osimertinib* ;
- un cytotoxique : l'*oxaliplatine*
- des antiémétiques : l'*ondansétron*, le *granisétron*, le *palonosé-tron*, pour mémoire le *dolasétron* et le *tropisétron* ;
- des opioïdes, en particulier la *méthadone*, le *tramadol* ;

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

- un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT₄ autorisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
- un ocytocique : l'*oxytocine* ;
- des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, le *lopinavir*, la *rilpivirine*, l'*éfavirenz* et pour mémoire le *saquinavir* ;
- pour mémoire des antiviraux : le *télaprévir* et le *bocéprévir* ;
- un antituberculeux : la *bédaquiline* ;
- des antibiotiques : la *dalfopristine* + *quinupristine*, la *télavancine*, la *clindamycine* peut-être ;
- des immunodépresseurs faibles ayant une activité antipaludique : la *chloroquine*, l'*hydroxychloroquine* ;
- des antiparasitaires : la *pentamidine*, le *triclabendazole* ;
- des antifongiques : le *fluconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
- des antiépileptiques : le *rufinamide*, pour mémoire la *rétigabine* ;
- un immunodépresseur : le *fingolimod* ;
- un agoniste dopaminergique : l'*apomorphine* ;
- un antitussif d'action centrale : la *pentoxylvérine* ;
- les bêta-2 stimulants de courte durée d'action : le *salbutamol*, la *terbutaline* et le *fénotérol* ; et ceux d'action prolongée : le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol*, et aussi le *bambutérol* et la *ritodrine* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

- des antidépresseurs : la *venlafaxine*, le *citalopram*, l'*escitalopram*, des antidépresseurs imipraminiques, la *miansérine*, la *mirtazapine* ;
- un agoniste de la mélatonine : l'*agomélatine* ;
- un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
- un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégron* ;
- des atropiniques utilisés dans l'incontinence urinaire : le *tropium*, la *toltérodine*, la *fésotérodine*, la *solifénacine* ; ou dans les bradycardies des nourrissons : le *diphémanil* ;
- des médicaments des troubles de l'érection : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardénafil* ;
- des vasodilatateurs : le *cilostazol*, la *kétansérine* ;
- un chélateur du phosphore : le *lanthane* ;
- un stimulant respiratoire utilisé chez le nouveau-né : le *doxapram* ;
- des produits de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique tels que le *gadobutrol* ;
- un médicament utilisé dans la maladie de Cushing : le *pasi-réotide* ;
- un médicament utilisé dans la thrombocytémie : l'*anagrélide* ;
- un médicament utilisé dans la maladie de Gaucher : l'*éliglustat* ;
- etc.

Médicaments bradycardisants

Une bradycardie est un facteur d'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, qui expose à des torsades de pointes.

“Bradycardies médicamenteuses” → Fiche E2e

Les médicaments bradycardisants sont principalement :

- des antiarythmiques de diverses classes ; classe I : la *cibenzoline*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, la *lidocaïne*, la *mexilétine*, la *propafénone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine* ; classe III : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *dofétilide*, le *sotalol* ; et aussi l'*adénosine*, le *vernakalant*, pour mémoire l'*ibutilide* ;
- la *digoxine* ;
- les bêtabloquants ;
- des médicaments utilisés dans l'angor : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
- des inhibiteurs calciques bradycardisants : le *diltiazem*, le *vérapamil*, et pour mémoire le *bépridil* ;
- les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer tels que le *donépézil*, la *galantamine*, la *rivastigmine*, ou utilisés dans la myasthénie tels que l'*ambénonium*, la *néostigmine*, la *pyridostigmine* ;
- un sympathomimétique alpha utilisé dans les hypotensions artérielles sévères : la *midodrine* ;
- etc.

Et aussi :

- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *crizotinib*, le *céritinib* ;
- un autre antitumoral : le *tramétinib* ;
- des médicaments utilisés en cancérologie : le *thalidomide*, l'*aprépitant* ;
- des hypotenseurs : la *clonidine*, la *moxonidine*, la *méthyl dopa*, la *guanfacine*, la *rilménidine*, la *réserpine* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- des opioïdes : la *méthadone*, le *fentanyl* ;
- les sels de magnésium ;

Médicaments bradycardisants

- un immunodépresseur : le *fingolimod* ;
- des antiviraux : le *sofosbuvir* , le *daclatasvir* , le *lédipasvir* ;
- un antipaludique : la *méfloquine* ;
- un antiépileptique : la *fosphénytoïne* ;
- un médicament utilisé dans l'obésité : la *lorcasérine* ;
- un antiglaucomateux : la *brimonidine* , un alpha-2 stimulant proche de la *clonidine* ;
- des cholinergiques : l' *acétylcholine* , la *pilocarpine* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- un médicament utilisé dans la maladie de Cushing : le *pasi-réotide* ;
- pour mémoire un dérivé de l'ergot de seigle : la *dihydroergotoxine* ;
- etc.

Médicaments qui causent ou aggravent une hypokaliémie

Les médicaments hypokaliémisants sont nombreux.

On distingue trois principaux mécanismes d'hypokaliémie médicamenteuse : l'augmentation des pertes rénales, l'augmentation des pertes digestives, l'augmentation du transport du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire.

Les médicaments hypokaliémisants sont principalement des médicaments qui augmentent les pertes rénales ou augmentent les pertes digestives de potassium, qui font entrer le potassium dans les cellules, et divers autres avec un mécanisme mal connu :

- des médicaments qui augmentent les pertes rénales de potassium :
 - les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques ;
 - un diurétique et antiépileptique inhibiteur de l'anhydrase carbonique : l'*acétazolamide* ;
 - un antifongique : l'*amphotéricine B* intraveineuse ;
 - les corticoïdes et le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine, hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ;
 - certains antibiotiques tels que les aminosides ;
 - un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiratérone*, par hyperaldostéronisme ;
 - etc.
- des médicaments qui augmentent les pertes digestives de potassium :
 - les laxatifs, notamment les laxatifs stimulants ;
 - les cytotoxiques émétisants ;
 - etc.

Médicaments qui causent ou aggravent une hypokaliémie

- des médicaments qui font entrer le potassium dans les cellules :
 - des immunodépresseurs : le *sirolimus*, l'*évérolimus*, le *temsirolimus*, le *léflunomide*, le *bélatacept* ;
 - les bêta-2 stimulants : de courte durée d'action, tels que le *salbutamol*, la *terbutaline* et le *fénotérol* ; et ceux de longue durée d'action, tels que le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol*, et aussi le *bambutérol* et la *ritodrine* ;
 - un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
 - la *caféine* ;
 - l'*insuline* ;
 - etc.
- et d'autres, par un mécanisme peu ou pas connu :
 - des antiviraux : pour mémoire le *bocéprévir* et le *télaprévir* ;
 - les antifongiques azolés et les échinocandines : la *caspofungine*, l'*anidulafungine*, la *micafungine* ; la *flucytosine* ;
 - un cytotoxique : le *trioxyde d'arsenic* ;
 - des antitumoraux : l'*éribuline*, la *trastuzumab emtansine* ;
 - un stimulant cardiaque : la *milrinone* ;
 - etc.

La réglisse et l'alcool sont hypokaliémifiants.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des hypokaliémies majore ce risque.

Chloroquine

CLINICAL USE

- Treatment and prophylaxis of malaria
- Discoid and systemic lupus erythematosus
- Rheumatoid arthritis

DOSE IN NORMAL RENAL FUNCTION

- Orally.
- Malaria treatment: 600 mg, followed by 300 mg 6–8 hours later, then 300 mg/day for 2 days.
- Malaria prophylaxis: 300 mg once a week on the same day each week (start 1 week before exposure to risk and continue until 4 weeks after leaving the malarial area).
- SLE: 150 mg daily.
- Rheumatoid arthritis: 150 mg daily; maximum 2.5 mg/kg.

PHARMACOKINETICS

Molecular weight (daltons)	319.9 (515.9 as phosphate), (436 as sulphate)
% Protein binding	50–70
% Excreted unchanged in urine	42–47
Volume of distribution (L/kg)	>100
Half-life – normal/ESRF (hrs)	10–60 days/5–50 days

METABOLISM

Chloroquine is extensively metabolised in the liver, mainly to monodesethylchloroquine with smaller amounts of bisdesethylchloroquine (didesethylchloroquinine) and other metabolites being formed. Monodesethylchloroquine has been reported to have some activity against *Plasmodium falciparum*. Chloroquine and its metabolites are excreted in the urine, with about half of a dose appearing as unchanged drug and about 10% as the monodesethyl metabolite. Chloroquine may be detected in urine for several months.

DOSE IN RENAL IMPAIRMENT GFR (mL/MIN)

20–50	Dose as in normal renal function.
10–20	Dose as in normal renal function.
<10	50% of normal dose.

DOSE IN PATIENTS UNDERGOING RENAL REPLACEMENT THERAPIES

CAPD	Not dialysed. Dose as in GFR < 10 mL/min.
HD	Not dialysed. Dose as in GFR < 10 mL/min.
HDF/High flux	Unknown dialysability. Dose as in GFR < 10 mL/min.
CAV/VVHD	Not dialysed. Dose as in normal renal function.

IMPORTANT DRUG INTERACTIONS

Potentially hazardous interactions with other drugs

- Anti-arrhythmics: increased risk of ventricular arrhythmias with amiodarone – avoid concomitant use.
- Antibacterials: increased risk of ventricular arrhythmias with moxifloxacin – avoid concomitant use.
- Anti-epileptics: antagonism of anticonvulsant effect.
- Antimalarials: increased risk of convulsions with mefloquine; avoid concomitant use with artemether/lumefantrine.
- Antipsychotics: increased risk of ventricular arrhythmias with droperidol – avoid.
- Ciclosporin: increases ciclosporin concentration – increased risk of toxicity.
- Digoxin: possibly increased concentration of digoxin.
- Lanthanum: absorption possibly reduced by lanthanum, give at least 2 hours apart.

ADMINISTRATION

RECONSTITUTION

–

ROUTE

- Oral, IV, IM/SC in rare cases

RATE OF ADMINISTRATION

- IV infusion: Administer dose of 10 mg/kg of chloroquine base in sodium chloride 0.9% by slow IV infusion over 8 hours followed by 3 further 8 hour infusions containing 5 mg base/kg (total dose 25 mg base/kg over 32 hours)

COMMENTS

- Oral: Do not take indigestion remedies at the same time of day as this medicine.
- Chloroquine sulphate inj. is available: 5.45% w/v (equivalent to 40 mg chloroquine base per mL).

Hydroxychloroquine sulphate

CLINICAL USE

- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus
- Dermatological conditions caused or aggravated by sunlight
- Malaria (unlicensed in UK)

DOSE IN NORMAL RENAL FUNCTION

- 200–400 mg daily in divided doses; maximum of 6.5 mg/kg/day
- Prophylaxis of malaria: 400 mg weekly

PHARMACOKINETICS

Molecular weight (daltons)	434
% Protein binding	30–40
% Excreted unchanged in urine	3
Volume of distribution (L/kg)	Large
Half-life – normal/ESRF (hrs)	5.9–504/–

METABOLISM

Hydroxychloroquine is metabolised to chloroquine, which in turn is extensively metabolised in the liver, mainly to monodesethylchloroquine with smaller amounts of bisdesethylchloroquine (didesethylchloroquine) and other metabolites being formed. Monodesethylchloroquine has been reported to have some activity against *Plasmodium falciparum*.

Chloroquine and its metabolites are excreted in the urine, with about half of a dose appearing as unchanged drug and about 10% as the monodesethyl metabolite.

DOSE IN RENAL IMPAIRMENT GFR (mL/MIN)

See 'Other information.'	
30–50	Maximum 75% of dose.
10–30	25–50% of dose (equivalent of 150 mg daily).
<10	25–50% of dose (equivalent of 50–100 mg daily) – use with caution.

DOSE IN PATIENTS UNDERGOING RENAL REPLACEMENT THERAPIES

CAPD	Not dialysed. Dose as in GFR<10 mL/min.
HD	Not dialysed. Dose as in GFR<10 mL/min.

HDF/High flux Unknown dialysability. Dose as in GFR<10 mL/min.

CAV/VVHD Unknown dialysability. Dose as in GFR=10–30 mL/min.

IMPORTANT DRUG INTERACTIONS

Potentially hazardous interactions with other drugs

- Anti-arrhythmics: increased risk of ventricular arrhythmias with amiodarone – avoid concomitant use.
- Antibacterials: increased risk of ventricular arrhythmias with moxifloxacin – avoid concomitant use.
- Anti-epileptics: antagonism of anticonvulsant effect.
- Antimalarials: increased risk of convulsions with mefloquine; avoid concomitant use with artemether/lumefantrine.
- Antipsychotics: increased risk of ventricular arrhythmias with droperidol – avoid.
- Ciclosporin: increased ciclosporin concentration (increased risk of toxicity).
- Digoxin: possibly increased concentration of digoxin.
- Lanthanum: absorption possibly reduced by lanthanum – give at least 2 hours apart.

ADMINISTRATION

RECONSTITUTION

–

ROUTE

- Oral

RATE OF ADMINISTRATION

–

COMMENTS

–

OTHER INFORMATION

- Take with a meal or a glass of milk.
- Excretory patterns are not well characterised, but hydroxychloroquine and its metabolites are slowly excreted via the kidneys.
- Attempt to avoid prolonged use in renal failure.
- In renal insufficiency, need more than annual eye examinations.
- There is case report of retinal toxicity in a patient who developed CKD 3 while on hydroxychloroquine 400 mg daily.