



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en lignesur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>



REVUE GENERALE

Hydroxy (chloroquine) et COVID-19 : profil de sécurité et précautions d'emploi

Hydroxy (chloroquine) and COVID-19: safety profile and use precautions

Rachida SAADI^{a,b,c*}, Slimane BELDJILALI^{a,b,c}, Haciba REZK-KALLAH^{a,b,c}

^aService de Pharmacologie Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Oran, Oran, Algérie

^bDépartement de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Oran1, Oran, Algérie

^cLaboratoire de Recherche en Santé Environnement, Université Oran1, Oran, Algérie

Article reçu le 06-05-2020 ; accepté le 31-05-2020

MOTS CLÉS

Chloroquine;
Hydroxychloroquine;
Azithromycine;
COVID-19

Résumé

Devant la menace que représente la pandémie COVID-19 pour la santé publique à l'échelle mondiale, la communauté scientifique est fortement mobilisée pour trouver un traitement efficace.

Il existe actuellement plusieurs pistes prometteuses. La chloroquine et son dérivé hydroxylé associé ou non à l'azithromycine représentent l'une d'entre elles. Cependant, leur efficacité devrait être validée par des preuves cliniques robustes. Ces dernières peuvent nécessiter plusieurs semaines ou mois avant d'être fournies, ce qui est incompatible avec l'urgence sanitaire.

Face à cette situation de nombreux pays, dont l'Algérie, ont fait le choix d'utiliser ces molécules dans la prise en charge des patients COVID-19.

Le but de cet article est de rappeler le profil de sécurité, les contre-indications et les précautions d'emploi de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine. Ce rappel paraît nécessaire pour rationaliser et sécuriser l'utilisation de ces médicaments dans le contexte particulier de l'infection COVID-19.

© 2020 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Chloroquine;
Hydroxychloroquine;
Azithromycin;
COVID-19

Abstract

In view of the threat posed by the COVID-19 pandemic to public health worldwide, the scientific community is strongly mobilized to find an effective treatment.

There are currently several promising leads. Chloroquine and its hydroxylated derivative whether or not associated with azithromycin is one of them. However, their efficacy should be validated by robust clinical evidence. These latter may take several weeks or months to be provided, which is inconsistent with the health emergency.

Faced with this situation, many countries, including Algeria, have chosen to use these molecules in the management of COVID-19 patients.

The purpose of this article is to recall the safety profile, contraindications and precautions for the use of chloroquine and hydroxychloroquine. This reminder seems necessary to rationalize and secure the use of these drugs in the particular context of COVID-19 infection.

© 2020 Fédération Algérienne de Pharmacie. Allrights reserved.

*Auteurs correspondants :

Adresse e-mail : saadi.rachida@hotmail.fr (R. SAADI)

Introduction

Dans le contexte actuel de pandémie à coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19, plusieurs pistes de repositionnement d'anciens médicaments sont actuellement explorées comme probables options thérapeutiques.

L'une de ces pistes concerne la chloroquine et l'hydroxychloroquine, médicaments utilisés depuis de nombreuses années pour leurs propriétés antipaludique, anti-inflammatoire et immunomodulatrice[1, 2].

Des travaux chinois in vitro ont montré que ces deux molécules, présentaient une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 [3-7].

Sur la base de ces données expérimentales, des évaluations cliniques sont entreprises au niveau mondial.

L'association de l'hydroxychloroquine avec un antibiotique, l'azithromycine, a également été proposée par une équipe de chercheurs français sur la base des résultats d'une étude observationnelle portant sur 80 patients traités précocement par cette combinaison. Les auteurs de cette étude suggèrent que l'association entre les deux molécules aurait un effet antiviral synergique et un effet préventif de l'antibiotique contre les surinfections bactériennes[7].

Bien que les résultats de certaines études cliniques préliminaires semblent encourageants, les preuves de l'efficacité de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine et de l'association hydroxychloroquine-azithromycine chez les patients atteints du COVID-19, restent insuffisantes et largement controversées, et doivent être complétées par des données cliniques robustes et de plus grande ampleur[8].

Recommandations cliniques publiées

Dans le cadre de l'urgence sanitaire, et en l'absence de traitements pour lesquels on dispose de données d'efficacité d'un niveau de preuve acceptable, plusieurs pays utilisent la chloroquine ou l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine comme option thérapeutique [2](tableau 1).

Les posologies recommandées pour l'hydroxychloroquine sont généralement plus basses que celles de la chloroquine en raison d'une activité antivirale plus puissante de l'hydroxychloroquine démontrée par les essais in-vitro. D'autre part l'hydroxychloroquine étant moins toxique et mieux tolérée que la chloroquine, elle serait donc préférée à cette dernière dans la prise en charge des patients COVID-19[4, 9].

Yao et al. Ont développé un modèle pharmacocinétique physiologique pour ces deux molécules, afin de simuler leur diffusion dans le tissu pulmonaire à plusieurs schémas posologiques, tout en prenant en compte leur profil de sécurité. À partir des simulations réalisées, les auteurs de cette étude ont proposé pour l'hydroxychloroquine une dose de charge de 400 mg deux fois le premier jour, suivi d'une dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour pendant 4 jours, ce qui permet d'atteindre, 5 jours à l'avance, trois fois la puissance antivirale du phosphate de chloroquine lorsqu'il est administré selon les recommandations d'un consensus d'experts chinois (soit à 500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours)[4, 10, 11].

L'utilisation d'une dose de charge pour l'hydroxychloroquine permettrait d'optimiser plus rapidement les concentrations tissulaires pulmonaires[12].

Tableau 1. Tableau récapitulatif de protocoles thérapeutiques à base de chloroquine ou d'hydroxychloroquine utilisés par différents pays dans la prise en charge de COVID-19

Pays	Protocole
Algérie [13-15]	Chloroquine : - 500 mg 2 x/j pendant 5 à 7 j Hydroxychloroquine : (adultes et enfants > 12 ans) - 200 mg 3 x/j pendant 10 j - Associé à l'azithromycine : 500 mg 2 x/j pendant 5 j Hydroxychloroquine : (enfants 6-12 ans) - 10 mg/kg/j en 2 prises, maximum 400mg/j pendant 7 j - Associée à l'azithromycine : - Si moins de 25 Kg : 20mg/kg/j pendant 5 j - Si plus de 25 Kg : J1 500 mg/j, J2 à J5 : 250 mg/j
Belgique [2, 16, 17]	Hydroxychloroquine : - 400 mg au moment de la suspicion/diagnostic - 400 mg 12 heures plus tard - Puis 200 mg 2x/j jusqu'au 5ème j Chloroquine base : - 600 mg (10mg/kg) au moment de la suspicion/diagnostic - 300 mg (5 mg/kg) 12 heures plus tard - Puis 300 mg (5 mg/kg) 2x/j jusqu'au 5ème j Chloroquine phosphate : - 1000 mg au moment de la suspicion/diagnostic - 500 mg 12 heures plus tard - Puis 300 mg 2x/j jusqu'au 5ème j en cas de symptômes faibles à modérés Ou 500 mg 2x/j jusqu'au 5ème j en cas de symptômes sévères
Chine [2, 10, 17]	Chloroquine (phosphate) : - Adultes > 50 kg : 500 mg 2x/j pendant 7 j - Adultes < 50 kg : - 500 mg 2x/j aux j 1 et 2 - 500 mg/j aux j 3 à 7
Corée [2, 17, 18]	Hydroxychloroquine : 400 mg/j
Congo [17, 19]	Hydrochloroquine : 200 mg 3x /j pendant 6 j. Associée à l'azythromycine : 500 mg/j à J1 puis 250 mg/j pendant 5j.
France [2, 6, 7]	*L'essai européen Discovery: - Hydrochloroquine : 400 mg 2x/j à j1, puis 400 mg 1x/j pendant 9 j. * L'équipe de l'IHU Marseille : - Hydrochloroquine: 200mg 3 x/j pendant 10 j. - Associée à l'azythromycine : 500 mg en j1 puis 250 mg/j pendant 5 j.
Iran [20]	Hydroxychloroquine : 400 mg /j Chloroquine phosphate: 500 mg /j Chloroquine base : 300 mg /j
Irlande [17, 21]	Chloroquine phosphate: - 500mg 2 x /j pendant 10 j Hydroxychloroquine : - 400 mg 2x /j le 1er jour - Puis 200 mg 2 x/j du 4ème au 5ème j.
Italie [2, 17, 22]	Chloroquine : 500 mg 2 x/j pendant 20 j Hydroxychloroquine : 200 mg 2x /j pendant 5-20 j selon l'évolution clinique
Maroc [17]	Hydrochloroquine : 200 mg 3x/j. Associée à l'azythromycine : 500 mg en j1 puis 250 mg/j pendant 5 j.
Pays-Bas [2, 17, 23]	Chloroquine base : - 600 mg puis 300 mg après 12h à j 1 - Puis 300 mg 2x/j à j 2-5
Roumanie [17, 24]	Hydroxychloroquine 400mg 2x/j
USA [2, 17, 25]	*Protocole proposé par l'hôpital général de Massachusetts : - Hydroxychloroquine: 400 mg 2x/j, puis 400 mg jusqu'au 5ème j. *New York: - Hydroxychloroquine: 200mg 3 x/j, - Associée à l'azithromycine : 250 mg.

Effets indésirables

La plupart des effets indésirables sont dose dépendants et sont plus fréquents avec la chloroquine comparativement à l'hydroxychloroquine [12].

Troubles digestifs

Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, stomatite et ulcérations buccales sont rapportées surtout en début de traitement. L'administration du médicament après les repas permettrait d'éviter les nausées et les vomissements [1, 8, 12, 26-28].

Troubles psychiatriques

Des effets indésirables psychiatriques, allant de l'anxiété à des décompensations psychotiques avec hallucinations et délires, ont été rapportés [8, 12].

Concernant l'hydroxychloroquine, les effets psychiatriques graves sont habituellement rares. Toutefois, leur fréquence pourrait augmenter dans le contexte actuel, en raison du caractère anxiogène de l'épidémie et du confinement de la population [8].

Troubles du système nerveux

Céphalées, étourdissements, convulsions, neuropathies périphériques, polynévrites, mouvements involontaires et syndromes extrapyramidaux. Ces derniers peuvent être traités par les benzodiazépines et /ou les atropiniques [1, 8, 12, 26-28].

Affections cardiaques

La chloroquine, l'hydroxychloroquine ainsi que l'azithromycine favorisent potentiellement l'allongement de l'intervalle QTc. Ceci 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 [12, 29].

Le risque de complications cardiaques est redoutable dans le contexte particulier de l'infection COVID-19, qui peut être elle-même responsable de troubles métaboliques et cardiaques fragilisant ainsi les patients. De ce fait la prescription de ces médicaments nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque, ainsi qu'une surveillance étroite des patients traités [29].

Selon un rapport publié le 10 avril par l'ANSM, concernant les médicaments actuellement utilisés chez les patients atteints du COVID-19, 53 cas d'effets indésirables cardiaques ont été analysés, dont 43 cas avec l'hydroxychloroquine, seule ou en association (notamment avec l'azithromycine). Ils sont classés en trois catégories : 7 cas de mort subite, dont 3 « récupérées » par choc électrique externe, une dizaine de troubles du rythme électrocardiographiques ou symptômes

cardiaques les évoquant comme des syncopes, et des troubles de la conduction dont l'allongement de l'intervalle QT, d'évolution favorable après arrêt du traitement [30].

Hypoglycémie

Des cas d'hypoglycémie sévère avec perte de connaissance et engagement du pronostic vital ont été rapportés chez des patients traités ou non par les antidiabétiques. La survenue d'un tableau clinique évocateur d'une hypoglycémie, chez les patients sous chloroquine ou hydroxychloroquine, impose une surveillance étroite de la glycémie et une réévaluation du traitement [12, 26-28].

Effets cutanéomuqueux

Les prurits et les éruptions cutanées sont fréquents. Des toxidermies sévères (Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome de DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, Lyell, Pustulose exanthématique Aiguë Généralisée-PEAG) ont également été rapportées. Le diagnostic du syndrome de DRESS doit être évoqué devant l'apparition d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...), ce qui impose l'arrêt du traitement [1, 12, 27, 28].

Effets oculaires

Les antipaludéens de synthèse peuvent entraîner des troubles de l'accommodation qui se manifestent par un flou visuel et une diplopie. Aigus et transitoires, ces troubles surviennent à l'initiation du traitement et sont réversibles à son arrêt ou à la diminution de la posologie [1, 12].

L'atteinte cornéenne est également réversible, elle reste le plus souvent asymptomatique (détectée par la lampe à fente), mais peut également 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 [1].

La rétinopathie constitue la complication la plus redoutée puisqu'elle peut mener à la cécité. Le risque de sa survenue augmente à partir de 5 à 7 ans de traitement continu et/ou d'une dose cumulative de 1000 g d'hydroxychloroquine. Elle serait favorisée par plusieurs facteurs tels que l'existence d'atteinte oculaire préalable, d'insuffisance hépatique ou rénale; ou encore chez les sujets de plus de 65 ans [1].

Autres effets

Rares troubles hématologiques

Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD traités concomitamment avec d'autres médicaments provoquant une hémolyse. D'autres anomalies tels que les pancytopenies, les aplasies, les agranulocytoses, les neutropénies et

les thrombopénies ont également été décrits[12, 26].

Rares atteintes hépatiques

Risque d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive[1, 26].

Affections du système immunitaire

Urticaire, angioedème et bronchospasme, immunodépresseions[26-28].

Rare atteinte de l'oreille

Acouphènes, troubles de l'audition [26].

Contre-indications et précautions d'emploi

La chloroquine ou l'hydroxychloroquine sont contre indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, en présence de rétinopathie, de myasthénie auto-immune, ainsi qu'en cours d'allaitement (sauf pour le traitement du paludisme par la chloroquine)[12, 27, 28, 31].

Cependant, le centre de référence sur les agents tératogènes(CRAT) autorise l'allaitement lors d'un traitement par hydroxychloroquine, en raison de son faible passage dans le lait et de l'absence d'évènements particuliers notamment ophtalmologiques, chez des enfants allaités par des mères sous hydroxychloroquine[32].

Concernant la grossesse, les données d'exposition actuellement disponibles chez l'homme, n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes pour la chloroquine ou l'hydroxychloroquine. Cependant, leur utilisation devrait être évitée chez la femme enceinte en raison d'un risque génotoxique potentiel, à moins que la situation clinique justifie leur prescription après évaluation du rapport bénéfice/risque[12, 27, 28, 32].

Des précautions particulières doivent être prises en présence de certaines pathologies tels que: le diabète, l'épilepsie, les maladies cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus, arythmie, allongement congénital du QTc), la maladie de Parkinson, la porphyrie, le déficit en G6PD, les troubles de la kaliémie ou de la magnésémie, l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale (prévoir une adaptation de la posologie)[12, 16, 27, 28, 33].

Des adaptations posologiques en fonction de la clairance de créatinine, sont proposées à titre indicatif sur le (tableau 2)[21, 34].

Les hôpitaux universitaires de Genève (HUG) préconisent en cas d'insuffisance rénale de maintenir la dose de charge totale recommandée pour l'hydroxychloroquine, et de diminuer les doses d'entretien de 30 à 50%[23].

Tableau 2. Adaptations posologiques de la chloroquine et l'hydroxychloroquine en fonction de la clairance de créatinine

Molécule	Adaptation recommandée
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

Gestion du risque rythmique

Etude des facteurs pouvant influencer le risque rythmique

Ces facteurs peuvent être répartis en 3 catégories[29] :

1. Les facteurs modifiables:

- Anomalies électrolytiques notamment l'hypokaliémie <3,5 mmol/l ; l'hypocalcémie <2,2 mmol/L ou l'hypomagnésémie <0,7 mmol/L[29, 33];
- Bradycardie <50bpm[29, 33];
- Traitement concomitant par[26, 29, 33]:
 - Des agents allongeant l'intervalle QT (macrolides, antihistaminiques...)
 - Des médicaments bradycardisants(digoxine, bêtabloquants...)
 - Des médicaments hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques ou de l'anse, laxatifs stimulants...)

2. Les facteurs non modifiables [29, 33] :

- Sexe féminin
- Age > 65 ans
- Syndrome du Qt long congénital
- Qtc de base (constitutionnel) >460 ms avant traitement
- Atteinte cardiaque (ischémie ; insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde)
- Cardiopathie structurale
- Antécédents de dysrythmies ventriculaires
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Sepsis

3. Les facteurs liés au COVID-19[12, 29]:

- Possible atteinte cardiaque ;
- Possible arythmie ;
- Possible hypokaliémie : induite par l'activation du système rénine angiotensine-aldostérone, et pouvant être aggravée par les pertes digestifs (vomissements et diarrhées)
- Possible insuffisance rénale (risque de surdosage)
- Association médicamenteuse en particulier l'hydroxychloroquine associée à l'azithromycine.
- A l'inverse la durée d'utilisation courte des traitements (5-10 jours) dans le COVID-19 réduit le risque d'accumulation médicamenteuse et la période du risque rythmique.

Selon la présence des facteurs de risque un score de risque rythmique a été établi et validé par Tisdale et al. pour évaluer le risque de prolongation de l'intervalle QT par les médicaments [tableau 3] [35].

Tableau 3. Le score de risque rythmique de Tisdale

Facteurs de risque	Points
Age ≥ 68	1
Sexe féminin	1
Diurétiques de l'anse (furosémide, Bumétanide ...)	1
Kaliémie ≤ 3.5 mEq/L	2
QTc ≥ 450 ms à l'admission	2
Infarctus du myocarde aigu	2
Un médicament allongeant l'intervalle QT	3
Plus de 2 médicaments allongeant l'intervalle QT	3
Sepsis	3
Insuffisance cardiaque	3
Score maximal	21

Un score Tisdale ≤ 6 prédit un faible risque rythmique ; un score de 7-10 prédit un risque modéré et un score ≥ 11 correspond à un risque élevé de prolongation de l'intervalle QTc[35].

Surveillance cardiaque des patients traités par l'association de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine

➤ Avant l'introduction du traitement :

- Arrêter tous médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT lorsque cela est possible, la liste de ces médicaments est accessible sur le site : crediblemeds.org[33, 36].
- Réaliser un ECG de base : 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[12, 33].
- Envisager d'utiliser les formules de correction de Fridericia ou Framingham, en particulier pour les fréquences cardiaques supérieures à 90 bpm. En cas de doute demander un avis cardiologue[12, 29, 33].
- Effectuer un bilan rénal, un bilan hépatique, un ionogramme (kaliémie, magnésémie...)[33].
- 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)[12, 33].

➤ Durant le traitement:

- Refaire et corriger la kaliémie quotidiennement[12, 33].
- 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)[12].
- 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,...)[12].
- Interprétation du risque selon QTc[12]:
 - Si QTc ≤ 480 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 ≥ 500 ms ou le QTc augmente de plus de 60 ms par rapport QTc de base: 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.

La HeartRhythm Society préconise des directives pour la surveillance de QTc chez les patients recevant la chloroquine ou l'hydroxychloroquine (figure 1) [37].

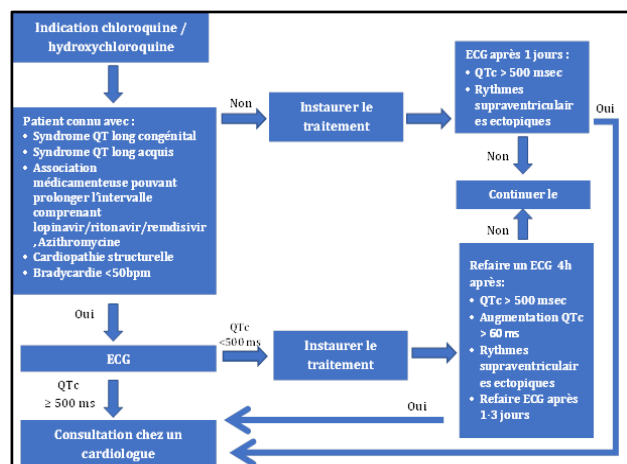


Figure 1. Directives proposées par laHeartRhythm Society pour la surveillance de QTc chez les patients recevant la chloroquine ou l'hydroxychloroquine

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'hydroxychloroquine

En complément de la surveillance clinique, les formes sévères du COVID-19 justifient un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'hydroxychloroquine, en raison de la forte variabilité des concentrations chez certaines populations traitées (patients âgés, de réanimation ou dialysés), pouvant être responsable d'une inefficacité thérapeutique ou d'une toxicité [8].

Le groupe Pharmacologie - AC43 de l'ANRS et le Groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique, ont proposé fin mars 2020 les modalités du STP ainsi que les fourchettes thérapeutiques de l'hydroxychloroquine en fonction de la matrice utilisée pour le dosage (plasma ou sang total) (tableau 4)[38]:

Tableau 4. Modalités du STP de l'hydroxychloroquine et Concentrations minimales (C min) cibles en fonction de la matrice utilisée pour le dosage (plasma ou sang total)

Dosage à H48 (fin J2), J4, J6-8 et J10 en résiduel	
Concentrations résiduelles(Cmin) plasmatiques (attention à l'hémolyse risquant de majorer l'exposition plasmatique)	Concentrations résiduelles(Cmin) sang total

Cible minimum	Seuil toxique	Cible minimum	Seuil toxique
> 0.1 µg/mL	> 1 µg/mL	> 0.3 µg/mL	> 2 µg/mL

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées

L'association de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine avec le citalopram ou l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine ou la pipéraquline est contre indiquée, en raison du risque majoré survenue de troubles du rythme ventriculaire, notamment les torsades de pointe [12, 27, 39].

Associations déconseillées

L'association avec tous les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ou d'induire une arythmie cardiaque, notamment : les anti-arythmiques de classe IA et III, certains antipsychotiques et anti-infectieux (macrolides, fluoroquinolones), est déconseillée. Si une telle association est inévitable, elle impose une surveillance clinique et électrocardiographique étroite [12, 27, 28, 39].

L'utilisation concomitante de la chloroquine avec des molécules ayant une toxicité rétinienne, tel que le tamoxifène, n'est pas recommandée [27].

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. D'autre part, l'association de chloroquine ou d'hydroxychloroquine avec les antiépileptiques pourrait diminuer l'efficacité thérapeutique de ces derniers [12, 26-28].
- Avec les médicaments hypoglycémisants: Risque de majoration de l'effet hypoglycémiant[12, 28].
- Avec les immunosuppresseurs : la chloroquine et l'hydroxychloroquine pourrait augmenter l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par les CYP3A (ciclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus). La surveillance des concentrations sanguines de ces immunosuppresseurs est requise en cours du traitement[26, 40, 41].
- Avec la digoxine : augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine[26].
- Avec les hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie chez les patients substitués [12, 26-28].

- 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)[12, 27, 28].
- Avec la cimétidine : ralentissement de l'élimination de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine et risque de surdosage [12, 26-28].

D'autres interactions concernant les médicaments actuellement expérimentés contre le COVID-19, dont la chloroquine et l'hydroxychloroquine avec les différentes classes de médicaments sont énumérées sur le site covid19-druginteractions.org[41].

Toxicité, surdosage

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont hautement toxiques en cas de surdosage particulièrement chez les enfants[12, 27, 28].

Chez l'adulte, la dose dangereuse est estimée à partir de 2 g de chloroquine en une prise. Chez l'enfant, elle est de 25 mg/kg de chloroquine en une prise. Des doses de 2,25 à 3 g sont potentiellement létales chez un adulte. Chez l'enfant, des cas de décès ont été rapportés après la prise de 100 à 200 mg de chloroquine[12, 27].

La dose toxique de l'hydroxychloroquine est de 25 mg/kg[28]. Une dose de 4g peut être fatale[42].

Une dose de chloroquine ou d'hydroxychloroquine dépassant 4 g, doit faire craindre des troubles cardio-vasculaires graves susceptibles de nécessiter une assistance circulatoire[27, 28].

L'intoxication aiguë est caractérisée par sa gravité et la précocité de survenue des anomalies cardiovasculaires[43].

Un délai de latence faussement rassurant (de 30 minutes à 6 heures), peut précéder l'apparition de symptômes d'intoxication[43-45].

Des troubles digestifs et des signes neurosensoriels sont présents précocement ; ils ont une valeur d'alarme quant à la réalité de l'intoxication. Certaines manifestations cliniques et anomalies électrocardiographiques présentent des indicateurs de mauvais pronostic : hypotension, choc cardiogénique ou vasoplégique, troubles du rythme et de la conduction, aplatissement de l'onde T (voir onde U), allongement de l'intervalle QTc, durée QRS > 0.1 s, tachycardie ou fibrillation ventriculaire, torsades de pointe[12, 45].

Une hypokaliémie de transfert peut survenir, elle augmente le risque de dysrythmie cardiaque. Une kaliémie inférieure à 3 mmol est associée à un risque accru de mortalité [27, 28, 45].

Toute suspicion d'intoxication par la chloroquine ou l'hydroxychloroquine impose l'hospitalisation. En cas d'intoxication grave (dose supposée ingérée de 4 g ou hypotension et/ou signe de l'ECG), le schéma thérapeutique d'urgence suivant est préconisé[44, 45]:

- Remplissage modéré et prudent
- Intubation trachéale avec induction en séquence rapide
- Adrénaline 0,25 µg/kg/mn puis adapté pour obtenir PA systolique > 100 mm Hg
- 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 ≥ 0,12 s et hypotension

Si l'intoxication est découverte dans les 2 heures suivant l'ingestion, le charbon en dose unique peut être administré en l'absence de contre-indications et sans retarder le traitement spécifique[44, 45].

La correction de l'hypokaliémie doit se faire de façon prudente car le pool potassique est conservé : 80- 160 mEq/j (4-6 g/j) [45].

En présence d'un état de choc réfractaire ou d'arrêt cardiaque, l'assistance circulatoire doit être discutée[44, 45].

L'hémodialyse, la dialyse péritonéale, l'acidification des urines et exsanguino-transfusion sont inutiles en cas d'intoxication à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine[27, 28].

Conclusion

En l'absence de molécules ayant prouvé une efficacité clinique certaine pour la prise en charge des patients atteints du COVID-19, et face à la pandémie qui menace actuellement la santé publique à l'échelle mondiale, plusieurs pays ont décidé d'utiliser des protocoles thérapeutiques à base de chloroquine ou d'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine.

Ces médicaments présentent un certain nombre d'effets indésirables, et de contre-indications, leur utilisation nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient, et une surveillance médicale étroite durant toute la période du traitement.

Références bibliographiques

1. Leccia M T. Antipaludéens de synthèse en dermatologie. EMC – Dermatologie. 2013;8(1).
2. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine. Québec, Qc : INESSS. 2020.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir

- and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. . Cell Res. 2020;30(3):269-71.
4. Yao X, Ye F, Zhang M, et, al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020.
 5. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72-3.
 6. Gautret P, Lagier J C , Parola P, Hoang V T, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V ,Vieira V E , Dupont H T ,Honoré S, Colson P, Chabriere E , La Scola B, Rolain J M, Brouqui P , Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020.
 7. Gautret P, Lagier J C, Parola P, Hoang V T, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira V E, Dupont H T, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo J C, Drancourt M, Fournier P E, Rolain J M, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020 :101663. 2020.
 8. Anne-Claire N. Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19. Elsevier. 2020.
 9. Liu J. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery. 2020;16(6).
 10. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics. 2020;14(1):58-60.
 11. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. chinese journa of tuberculosis an respiratory diseases. 2020;43(03):185-8. chi.
 12. Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance (RFCRP). Chloroquine et hydroxychloroquine; Point d'information à destination des professionnels de santé. 2020.
 13. Ministère algérien de la santé Note n° 12 relative à la mise en place du dispositif de prise en charge d'un patient COVID-19. 2020 23 mars.
 14. Ministère algérien de la santé. Note additive n° 15 relative au traitement spécifique des cas de COVID-19. 2020 6 avril.
 15. Ministère algérien de la santé. Instruction n°10 / DGSSRH du 22 avril 2020 relative à la prise en charge des cas COVID-19 chez l'enfant. 22 avril 2020.
 16. Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, et al. Interim Clinical Guidance For Adults with Suspected or Confirmed COVID-19 in Belgium. Belgique 2020. 16p. Disponible sur :https://epidmio.wivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
 17. IHU. Coronavirus : pays où l'hydroxychloroquine est recommandée. 2020. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-pays-ou-hydroxychloroquine-est-recommandee/>. Available from: <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-pays-ou-lhydroxychloroquine-est-recommandee/>.
 18. Korea Biomedical Review. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus. Disponible sur <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428> (page consultée le 22 mars 2020).
 19. Université officielle de bukavu. La prise en charge de la maladie à Covid-19 dans un contexte de ressources limitées : Proposition d'un Guide pratique. congo 2020. 9p. Disponible sur : <https://laprunellerdc.info/wp-content/uploads/2020/03/Guide-CORONAVIRUS-A-UOB.pdf>.
 20. IRIMC. Organigramme Diagnostic et traitement de 19 maladies COVID aux niveaux ambulatoires et hospitaliers. Iran 2020. Disponible sur : <https://irimc.org/Portals/0/NewsAttachment/%20%20%20%20%20%20%20.pdf>.
 21. Health protection surveillance center (HPSC). Specific Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). Ireland, 2020. 15p.
 22. Société italienne des maladies infectieuses et tropicales. Lignes directrices sur la

- gestion thérapeutique et de soutien pour les patients atteints d'une infection par le coronavirus COVID-19. Italie 2020. Disponible sur : <https://www.omceoch.it/storage/attachments/Ebka.COVID19%20linee%20guida%20trattamento%2001MAR.pdf.pdf>.
23. Curtin F. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : évaluation pharmacologique. Hopitaux universitaires de Genève. Version 1.3 2020. 8 P.
 24. Institut national des maladies infectieuses. Traitement des patients COVID-19 en Roumanie. Roumanie 2020. Disponible sur : <https://politiknews.ro/exclusiv-document-institutul-national-de-boli-infectioase-matei-bals-tratamentul-bolnavilor-covid-19-din-romania/>.
 25. Massachusetts General Hospital. COVID-19 Treatment Guidance version 1.36. Boston, USA 2020. 12P.
 26. Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses comprendre et décider. Rev Prescrire. 2018.
 27. Vidal. RCP de Chloroquine. 2018.
 28. Vidal. RCP de Hydroxychloroquine. 2018.
 29. Société française de cardiologie (SFC). Préconisations cardiologiques lors de l'utilisation d'un traitement pouvant entraîner des troubles conductifs ou un allongement de l'intervalle QT dans le COVID-19. Avril 2020. Disponible sur : https://sfc cardio.fr/sites/default/files/2020-04/2020-04-13-Pr%C3%A9conisations_Groupe_Rythmologie.pdf.
 30. ANSM. Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables - Point d'information. Avril 2020. Disponible à https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information?fbclid=IwAR0LqnJadRm_6HxWty5YXrPZOA8wNAdU4BDkcW1f4_w3-MXB3mX4ApmQN_Q.
 31. Haute autorité de santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins de la myasthénie auto-immune. 2015.
 32. Le CRAT. Hydroxychloroquine grossesse et allaitement. 23 mars 2020. Disponible à : http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=425.
 33. Timothy F, Richard J, Eric C. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. Card Mag. 2020.
 34. Dunleavy. A, Ashley. C. The renal drug handbook. 4ème édition. USA: CRC Press 2014.
 35. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6:479-487.
 36. <https://crediblemeds.org/>
 37. Wu C I, Postema P G, Arbelo E, Behr E R, Bezzina C R, Napolitano C, Robyns T, Probst V, Schulze-Bahr E, Remme C A, Wilde A A M, SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2020.
 38. ANRS, SFPT. Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique du lopinavir/r et de l'hydroxychloroquine chez les patients traités pour une infection à SARS-CoV-2 (COVID-19). 26/03/2020.
 39. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses, Septembre 2019. Disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf.
 40. SFT, SFNDT, SPILF. Prise en charge de l'infection due au SARS-CoV-2 chez les patients adultes transplantés d'organe solide. Avril 2020. Disponible sur : <https://www.sfndt.org/actualites/prise-en-charge-de-linfection-due-au-sars-cov-2-chez-les-patients-adultes-transplantes>.
 41. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. University of Liverpool. 2020. Disponible sur : <https://covid19-druginteractions.org/>.
 42. Merino Argumánez C. Hydroxychloroquine, a potentially lethal drug. Medicina intensiva. 2017;41(4):257-9.
 43. 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).
 44. Rothmann C, Danel V, Weber M, Puskarczyk E. Urg' Intoxications : Prise en charge des intoxications aiguës en structure de médecine d'urgence. 3ème édition. John Libbey Eurotext, Paris, 2018.
 45. Megarbane B. Les intoxications prise en charge initiale. 3ème édition. Urgences pratiques publications, France, .2014; pp 140.