



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



REVUE GENERALE

Données d'innocuité relatives à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine

Safety data for hydroxychloroquine and azithromycin

L. Kheddouci^{a,b}, N.Z. Lazli^{a,b}, F. Sebhi^b,
K. Mansouri^a, R. Djidjik^b

^a Laboratoire de Pharmacologie, département de Pharmacie, faculté de Médecine d'Alger.

^b Service d'Immunologie médicale, CHU Issad Hassani, Béni-Messous, Alger.

Article reçu le 28-05-2020 ; accepté le 28-05-2020

MOTS CLÉS

Hydroxychloroquine;
Azithromycine ;
COVID-19;
Interactions
médicamenteuses.

Résumé

Le *Coronavirus disease 2019* ou COVID-19 causé par le SARS-CoV-2 a obligé la communauté scientifique à rechercher rapidement un traitement afin d'endiguer la pandémie. Parmi les diverses voies thérapeutiques en cours d'évaluation, l'association : hydroxychloroquine / azithromycine, deux molécules qui font l'objet d'un repositionnement thérapeutique à défaut d'avoir une thérapeutique spécifique au COVID-19. Ce protocole est validé par le Ministère algérien de la santé et appliqué aux cas confirmés hospitalisés dans les établissements hospitaliers. Une connaissance des risques encourus de cette prescription est donc une nécessité, d'autant plus que les patients ont souvent des pathologies sous-jacentes et une polymédication.

L'hydroxychloroquine, antipaludéen de synthèse, présente une meilleure tolérance par rapport à la chloroquine mais peut néanmoins allonger l'intervalle QT de l'ECG, élever les transaminases et provoquer une rétinopathie. De plus, c'est un substrat de plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 et un substrat et inhibiteur du CYP2D6. L'azithromycine est un antibiotique ayant également une toxicité cardiaque et hépatique. C'est un substrat de la glycoprotéine-P.

Ces données de sécurité expliquent, d'une part, le risque de potentialisation de leurs effets, et, d'autre part, l'existence de nombreuses interactions avec d'autres médicaments prescrits en concomitance.

Conclusion : A la lumière de cette analyse, il est évident qu'une surveillance régulière est de rigueur avant initiation du traitement et pendant toute sa durée, afin d'optimiser la prise en charge des patients COVID-19 positifs.

KEYWORDS

Hydroxychloroquine;
Azithromycin;
COVID-19;
Drug interactions

Abstract

The *Coronavirus disease* 2019 or COVID-19 caused by SARS-CoV-2 forced the scientific community to rapidly search a treatment to stem the pandemic.

Among the various therapeutic routes under evaluation, the association: hydroxychloroquine / azithromycin, two molecules which are the subject of therapeutic repurposing since there is no specific therapy for COVID-19.

This protocol is validated by the algerian Ministry of Health and applied to confirmed cases hospitalized in hospitals.

Knowledge of the risks involved with this prescription is therefore a necessity, especially since patients often have underlying pathologies and polymedication.

Hydroxychloroquine, a synthetic antimalarial, has better tolerance than chloroquine but can prolong the QT interval of the ECG, elevate transaminases and cause retinopathy.

In addition, it's a substrate for several cytochromes, including CYP3A4 and a substrate and inhibitor of CYP2D6. Azithromycin is an antibiotic that also has cardiac and hepatic toxicity and is a substrate for P-glycoprotein.

These safety data explain a risk of potentiation of their effects, on the other hand, the existence of several interactions with other drugs prescribed concomitantly.

Conclusion: In the light of this analysis, it is obvious that regular monitoring is essential before initiation of treatment and throughout its duration, in order to optimize the management of COVID-19 positive patients.

© 2020 Revue Algérienne d'Allergologie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : kheddoucil@gmail.com (L.Kheddouci)

Introduction :

L'émergence subite de l'infection au SARS-CoV-2 a poussé la communauté scientifique à chercher rapidement un traitement qui permettrait d'enrayer la pandémie. Pour cela il a fallu recourir, faute de temps, à un repositionnement thérapeutique en se tournant vers des molécules déjà commercialisées mais dans d'autres indications. C'est le cas de l'hydroxychloroquine (HCQ), seule ou en association, qui fait l'objet de nombreux essais cliniques.

L'association: HCQ/azithromycine, évaluée dans une étude française, a donné des résultats satisfaisants sur la clairance virologique, quoiqu'entachés de nombreux biais. Depuis cet essai, de nombreux autres ont été initiés à travers le monde, afin d'évaluer l'efficacité et /ou la tolérance de cette association. (1)

En Algérie, le MSPRH a émis une note le 06/04/2020 relative à la prise en charge du COVID-19, incluant l'instauration de l'association:HCQ /azithromycine chez tous les

cas confirmés de COVID-19. C'est l'un des protocoles suivis dans nos établissements hospitaliers.

Connaître les risques liés à cette association est donc une nécessité pour une prise en charge optimale des patients.

Cet article a pour objectif de mettre en lumière le profil d'innocuité de l'HCQ et de l'azithromycine, les principales interactions médicamenteuses, les contre-indications physiopathologiques ainsi que leurs modalités d'utilisation chez des populations particulières de patients.

I. Hydroxychloroquine :

C'est en 1820 que deux pharmaciens français, Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou isolent, à partir de l'écorce amère de quinquina, un alcaloïde essentiel: la quinine. Il faudra attendre l'entre-deux guerres pour que la

chloroquine et son dérivé hydroxychloroquine, toutes deux partageant le noyau quinoléine de la quinine, voient le jour.

Elles sont utilisées comme anti-paludéens.

C'est plus tard, vers les années 60, que leurs propriétés anti-inflammatoires ont été découvertes, ce qui a permis d'élargir le spectre d'action, en particulier de l'hydroxychloroquine, vers des pathologies auto-immunes inflammatoires et infectieuses, d'autant plus qu'est apparu des résistances du paludisme à ces deux traitements, rendant désuète leur utilisation dans cette indication. (2)

Propriétés pharmacologiques

Les antipaludéens de synthèse sont des bases faibles qui interfèrent avec diverses fonctions cellulaires par le biais d'une élévation du pH intracellulaire, ce qui est l'un des mécanismes invoqués pour expliquer leur effet dans l'infection au SARS-CoV-2. (3)

Les propriétés pharmacocinétiques de l'hydroxychloroquine expliquent certains effets indésirables et justifient une conduite à tenir chez des populations particulières de patients.

En effet, elle se caractérise par une biodisponibilité per os de l'ordre de 60 à 70 %, une forte liaison aux protéines plasmatiques et une longue demi-vie d'élimination, variant de 40 à 60 jours rendant compte d'un important effet cumulatif.

Son large volume de distribution est un indicateur d'une importante diffusion tissulaire notamment aux niveaux des graisses, os, tendons et cerveau avec une forte affinité dans les tissus contenant des mélanocytes en particulier la rétine et la peau, justifiant son intérêt dans les formes cutanées du lupus et expliquant également sa toxicité cutanée et rétinienne. (4-6)

40 à 50 % de la molécule est excrétée au niveau rénal, avec seulement 16 à 21% de la dose éliminée sous forme inchangée. (7)

En outre, l'hydroxychloroquine se caractérise par une grande variabilité inter-individuelle, d'où l'intérêt d'un monitoring thérapeutique. Elle est capable de franchir la barrière placentaire et se retrouve, quoiqu'en faible quantité, dans le lait maternel. (8)

Profil d'innocuité

L'hydroxychloroquine est connue pour avoir un profil d'innocuité meilleur que celui de la chloroquine. Il n'en demeure pas moins qu'il existe beaucoup d'effets secondaires nécessitant une surveillance rigoureuse.

A côté de troubles bénins et réversibles tels que les effets gastro-intestinaux, cutanés (prurit) et

métaboliques (hypoglycémie), l'antipaludéen peut être à l'origine de manifestations plus sévères d'ordre cardiaque et ophtalmique.

Les manifestations digestives de type diarrhées et vomissements disparaissent généralement lors de la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.

L'hypoglycémie rencontrée lorsque la molécule est associée aux antidiabétiques oraux est due à la diminution de la clairance de l'insuline et donc à l'augmentation de l'insulinémie.

Des céphalées, insomnies et acouphènes sont tout aussi bénins et transitoires.

La modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses peut apparaître après plusieurs années d'exposition et particulièrement à des taux élevés d'HCQ, ces anomalies sont réversibles à l'arrêt du traitement. (2,6)

Toxicité cardiaque :

La toxicité cardiaque, dose-dépendante, est liée à leur effet inhibiteur des canaux potassiques hERG, qui repolarisent les potentiels d'action des cardiomyocytes par efflux de potassium en phase 3 du potentiel d'action, ce qui peut conduire à un prolongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'ECG associé ou non à des torsades de pointe.

Une fréquence cardiaque <55 bpm, le sexe féminin, l'hypokaliémie et l'association à d'autres médicaments allongeant le QTc (voir en annexe les médicaments allongeant l'intervalle QT), sont autant de facteurs prédisposant à ce risque.

Il est important de souligner, d'une part, que l'hypokaliémie est souvent présente chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 (probablement par tropisme du virus pour l'enzyme de conversion ACE2); d'autre part, les diarrhées et vomissements, pourvoyeurs de troubles hydro-électrolytiques, accompagnent parfois l'infection. Il est donc primordial de surveiller la kaliémie et de corriger toute hypokaliémie avant d'administrer l'hydroxychloroquine.

D'autres troubles du rythme peuvent survenir, notamment : tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire.

Plus rarement, se manifeste une cardiomyopathie pouvant conduire à une insuffisance cardiaque parfois irréversible voire fatale. (6,9)

Toxicité ophtalmique :

L'hydroxychloroquine, du fait de son tropisme pour les tissus pigmentés, se dépose sur la cornée, induisant précocement : vision trouble, photophobie, défaut d'accommodation et halo visuel. Ces symptômes sont réversibles et mineurs.

Les rétinopathies avec anomalies de la pigmentation rétinienne (dépigmentation de la macula entourée d'un halo hyperpigmenté : *bull-eye*

disease), chute de l'acuité visuelle, de la vision périphérique et nocturne voire amputation du champ visuel (rares) nécessitent l'arrêt immédiat du traitement. Dans ce cas, c'est l'épithélium pigmentaire qui est touché.

Comme pour la toxicité cardiaque, des facteurs de risque peuvent être mis en exergue : âge supérieur à 65ans, indice de masse corporelle bas, IRC, atteinte oculaire préexistante.

Néanmoins, cette toxicité apparaît lorsque la dose est élevée (> 5 mg/kg) ou lors d'un traitement prolongé (> 5 ans). (2,6)

Autres effets: D'autres complications rencontrées: rash, angioedème, réactions pseudo-myasthéniques, neuropathies motrices, troubles hématologiques (anémie, agranulocytose, thrombocytopénie), augmentation des transaminases, état confusionnel, convulsions, troubles extrapyramidaux. (2, 6, 10)

Contre-indications

Parmi les contre-indications physiopathologiques, figurent le psoriasis avec une possible aggravation de ce dernier, et la porphyrie chez les porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Toute rétinopathie, *myasthenia gravis*, convulsion et anémie hémolytique contre-indiquent également l'utilisation de l'HCQ. (6,9,10)

Interactions médicamenteuses (Tab 1)

L' HCQ est métabolisée par les isoformes du cytochrome P450: 3A4/5, 2D6 et 2C8, entraînant donc une majoration du risque d'effets indésirables avec les médicaments inhibiteurs de ces cytochromes, ainsi qu'avec le jus de pamplemousse. De plus, l'antipaludéen est substrat et inhibiteur du CYP 2D6.

En ce qui concerne les interactions d'ordre pharmacodynamique, elles potentialisent la toxicité de l'HCQ : allongement de l'intervalle QT, hépatotoxicité, rétinopathie. (6, 9, 10)

Populations particulières

Insuffisance hépatique : La prudence est de rigueur en cas de pathologie hépatique. (6)

Insuffisance rénale :

Peu de données sont disponibles, les études faites par le fabricant du produit n'ayant pas été réalisées dans cette population. Il existe néanmoins quelques données pharmacocinétiques chez les patients lupiques insuffisants rénaux. Il y aurait, selon ces données, une augmentation modérée (30 %) à importante (jusqu'à 3 fois) des concentrations d'HCQ en cas d'IR.

En dose unique, une adaptation posologique ne semble pas nécessaire. Néanmoins, une éventuelle réduction des doses d'entretien de 30 à 50 %, si la posologie varie au cours du traitement, peut être envisagée au cas par cas selon le contexte clinique et/ou la présence de facteurs de risque de toxicité cardiaque. (10)

Une source belge préconise la démarche suivante : conserver la dose de charge puis diminuer les doses suivantes à 50% si la clairance est entre 10 et 30 ml/min et à 25% si la clairance est inférieure à 10ml/min ou bien procéder à une dialyse (mais très faible niveau de preuve). (11)

La molécule n'est pas dialysable. (6)

Grossesse et allaitement:

Les données disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'HCQ en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. (6,9,12)

Ce médicament diffusant faiblement dans le lait maternel, son utilisation est envisageable en cas d'allaitement. (12)

II. Azithromycine :

C'est un antibiotique de type macrolide appartenant au sous-groupe des azalides ; il exerce son effet antibactérien en se liant à l'ARN ribosomique 23S de la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles. Il empêche la synthèse des protéines en inhibant l'étape préalable de la transpeptidation et de la translocation ainsi que l'assemblage de la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. (13)

Propriétés pharmacologiques

Outre l'effet anti-bactérien, l'azithromycine présente *in vitro* une activité antivirale sur certains virus au niveau des cellules épithéliales bronchiques, justifiant ainsi son intérêt comme traitement possible du COVID-19. (14)

Les macrolides présentent un tropisme intracellulaire très marqué. Leur caractère lipophile leur permet une très bonne diffusion dans les tissus comme le poumon.

La longue demi-vie tissulaire et le large volume de distribution de l'antibiotique (31.1l/Kg) résultent de son absorption intra-cytoplasmique et de sa mise en réserve sous forme de complexes phospholipidiques lysosomiaux. (15)

**Tableau1. Principales interactions médicamenteuses de l'hydroxychloroquine.
(6,9,10)**

Médicament associé	Risque	Conduite à tenir
Domperidone	Torsades de pointe	-
Hydroxyzine	Torsades de pointe	-
Escitalopram	Torsades de pointe	-
Mdts allongeant l'intervalle QT (voir annexe) / induisant une arythmie	Torsades de pointe	A éviter, sinon Co-administration avec prudence
Tamoxifène	Toxicité rétinienne	A éviter, sinon Co-administration avec prudence
Ciclosporine	Elévation créatininémie et ciclosporinémie	Surveillance fonction rénale ,dosage de l'immunosuppresseur et adaptation posologique pendant et après arrêt de l'HCQ
Levothyroxine	Hypothyroïdie	Surveillance FT3,FT4 avec adaptation posologique pendant et après arrêt de l'HCQ
<u>Mdts Hypokaliémisants :</u> Furosemide,HCT,indapamide, hydrocortisone,méthylprednisolone, prednisolone,prednisone, amphotéricine B, docusate de sodium	Torsades de pointe	Correction préalable kaliémie Surveillance clinique plus ECG
<u>Mdts bradycardisants :</u> Amiodarone, digoxine,bêta bloquants, diltiazem,donepezil,ivabradine	Torsades de pointe	Surveillance clinique plus ECG
Mdts proconvulsivants : .Antidépresseurs :imipraminiques, ISRS .Neuroleptiques : phénothiaziniques, halopéridol .Tramadol	*Convulsions *Augmentation toxicité ISRS (fluoxétine, paroxétine)	Evaluation de la balance bénéfice/risque
Mdts hypoglycémisants/insuline	Majoration effet hypoglycémiant	Réduire les doses de l'antidiabétique pendant le traitement
Fluconazole, kétoconazole,itraconazole, erythromycine ,clopidogrel	Augmentation toxicité HCQ	Evaluation de la balance bénéfice/risque
Ritonavir ,diphenhydramine ,terbinafine	Augmentation de la toxicité de ces molécules	Evaluation de la balance bénéfice/risque
Anti-acides	Diminution de l'absorption de l'HCQ	Espacer de 4h la prise de l'HCQ et d'un anti-acide

Profil d'innocuité

Les principales manifestations indésirables sont d'ordre digestif comme c'est le cas de tous les macrolides, un allongement de l'intervalle QT, des risques de surinfection, des troubles cutanés : syndromes de Stevens Johnson, Lyell (dès les premières semaines de traitement), et DRESS.

Il est à noter également des anomalies dans les résultats biologiques en particulier: diminution ou élévation de la glycémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, augmentation des ASAT, ALAT, γ -GT. (13)

Contre-indications

Toute insuffisance hépatique sévère proscrit l'utilisation du macrolide. (13)

Interactions médicamenteuses (Tab 2)

L'azithromycine n'interagit pas significativement avec le cytochrome P 450. C'est pourquoi il existe moins d'interactions pharmacocinétiques dues à ce cytochrome comparativement aux autres macrolides. (13)

Par contre, l'usage concomitant de l'antibiotique avec des substrats de la glycoprotéine-P peut faire augmenter les concentrations sanguines de ces derniers puisque c'est un inhibiteur de ce transporteur. (16)

Populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans les formes légères d'insuffisance hépatique. Il en est de même dans l'insuffisance rénale, étant excrétée dans la bile et les fèces et très faiblement retrouvée dans les urines sous forme inchangée, L'azithromycine est très faiblement dialysable. Elle ne nécessite pas d'ajustement dans ce cas. (13,16)

Grossesse /allaitement :

l'utilisation dans ces deux situations est possible selon le CRAT, tandis que le Résumé des caractéristiques du produit la déconseille sauf si la balance bénéfice/risque est favorable. (12-13)

Conclusion

Il ressort de ce travail les points clés suivants :

-L'association:azithromycine/hydroxychloroquine n'est pas dénuée de risques : en particulier celui de l'allongement de l'intervalle QT et de l'hépatotoxicité.

-Ces deux risques peuvent être majorés par des interactions médicamenteuses ou un contexte physiopathologique particulier (hypokaliémie).

- Le risque torsadogène justifie une surveillance renforcée, avec la réalisation d'un ECG avant l'initiation du traitement, et pendant toute la

durée du traitement ou en cas de symptômes évoquant un trouble du rythme cardiaque.

-La toxicité oculaire de l'HCQ rend nécessaire un examen ophtalmique avant le début du traitement et la recherche de facteurs de risque contre - indiquant l'utilisation de l'antipaludéen.

- Il est préconisé de faire régulièrement une FNS, une glycémie (si le patient est diabétique), un ionogramme, un suivi de la fonction hépatique et un examen régulier de la fonction musculo-squelettique ainsi que du reflexe tendineux.

Ainsi, la balance bénéfice/risque doit être constamment réévaluée afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients COVID-19 positifs.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt.

Tableau 2. Principales interactions médicamenteuses de l'azithromycine (13,16)

Médicament associé	Risque	CAT
Colchicine	Augmentation toxicité colchicines	-
DHE ,ergotamine	Ergotisme	-
Bromocriptine,cabergoline	augmentation de la toxicité des dopaminergiques	A éviter
Atorvastatine ,simvastatine	Rhabdomyolyse	Réduction de la dose de la statine ou en administrer une autre (exp :rosuvastatine)
Ciclosporine	Elévation de la créatininémie et de la ciclosporinémie	Surveillance fonction rénale ,dosage de l'immunosuppresseur et adaptation posologique pendant et après arrêt de l'ATB
Acenocoumarol, Anticoagulants oraux directs	Hémorragie	adaptation poso et surveillance INR pendant et après arrêt de l'ATB
Mdts allongeant l'intervalle QT (voir annexe)	Torsades de pointe	Surveillance clinique plus ECG
<u>Mdts Hypokaliémisants (voir tab1):</u>	Torsades de pointe	correction préalable kaliémie Surveillance clinique plus ECG
<u>Mdts bradycardisants (voir tab1):</u>	Torsades de pointe	Surveillance clinique plus ECG
Digoxine	Elévation de la digoxinémie	Surveillance clinique pendant et après arrêt de l'ATB, dosage de la digoxinémie
Anti-acides à base de Mg et d'Al	Diminution de la concentration de l'ATB	Espacer les prises

Références bibliographiques

1. F. Curtin, C. Samer. Revue des Hôpitaux Universitaires de Genève sur les traitements potentiels du COVID : Azithromycine et COVID-19 : évaluation pharmacologique [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/azithromycine-et-covid-19.pdf>
2. Liozon E. Hydroxychloroquine (Plaquenil): un vieux médicament au profil toujours très intéressant. Juin 2019. 2019;69(6):587-590.
3. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine. [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID19/Chloroquine_final.pdf
4. Fan H, Ma Z, Chen J, Yang X, Cheng J, Li Y. Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of Hydroxychloroquine Sulfate Tablets in Chinese Healthy Volunteers by LC-MS/MS. Rheumatol Ther. déc 2015;2(2):183-195.
5. Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Slow-Acting Antirheumatic Drugs: Clinical Pharmacokinetics. nov 1993;25(5):392-407.
6. PLAQUENIL® HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE TABLETS, USP [Internet]. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf
7. Hydroxychloroquine [Internet]. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01611>
8. Richez C. Ce qu'il faut savoir sur l'hydroxychloroquine en 2016. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-rhumatologue/ce-qu-il-faut-savoir-sur-hydroxychloroquine-2016>
9. Point d'information à destination des professionnels de santé 22/03/2020 [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>
10. C. Samer, F. Curtin, KR Ing-Lorenzini, P. Vetter. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: Évaluation pharmacologique

[Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf

11. Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_Interim_Guidelines_Treatment_ENG.pdf

12. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>

13. Zithromax. Monographie du produit [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/zithromax>

14. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ashp.org/COVID-19>

15. Azithromycin [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00207>

16. Ma TK-W, Chow K-M, Choy ASM, Kwan BC-H, Szeto C-C, Li PK-T. Clinical manifestation of macrolide antibiotic toxicity in CKD and dialysis patients. *Clinical Kidney Journal*. 1 déc 2014;7(6):507-512.

17. Liste médicaments allongeant l'intervalle Qt [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: www.qtdrugs.org

Annexe : médicaments allongeant l'intervalle QT et/ou induisant des torsades de pointe(17)

RISQUE CONNU	RISQUE POSSIBLE	RISQUE POTENTIEL «CONDITIONNEL »
AMIODARONE	ALFUZOSINE	ABIRATERONE
AZITHROMYCINE	ARIPIRAZOLE	AMISULPRIDE
CHLOROQUINE	ATOMOXETINE	AMITRIPTILINE
CHLORPROMAZINE	BORTEZOMIB	AMPHOTERICINE B
CIPROFLOXACINE	BUPRENORPHINE	CLOMIPRAMINE
CLARITHROMYCINE	CAPECITABINE	DIPHENHYDRAMINE
DOMPERIDONE	CLOZAPINE	ESOMEPRAZOLE
DONEPEZIL	DASATINIB	FLUOXETINE
ERYTHROMYCINE	EFAVIRENZ	FUROSEMIDE
ESCITALOPRAM	EPIRUBICINE	HYDROCHLOROTHIAZIDE
FLECAÏNIDE	5 -FU	HYDROXYZINE
FLUCONAZOLE	GEMIFLOXACINE	INDAPAMIDE
HALOPERIDOL	IMIPRAMINE	ITRACONAZOLE
HYDROXYCHLOROQUINE	LAPATINIB	IVABRADINE
LEVOFLOXACINE	LEUPRORELIN	KETOCONAZOLE
LEVOMEPROMAZINE	LOPINAVIR/RITONAVIR	LANSOPRAZOLE
MOXIFLOXACINE	MEMANTINE	LOPERAMIDE
ONDANSETRON	MIANSERINE	METOCLOPRAMIDE
OXALIPLATINE	NICARDIPINE	METRONIDAZOLE
PROPOFOL	NILOTINIB	OLANZAPINE
ROXITHROMYCINE	NORFLOXACINE	OMEPRAZOLE
SEVOFLURANE	OFLOXACINE	PANTOPRAZOLE
SULPIRIDE	OCYTOCINE	PAROXETINE
	PROMETHAZINE	POSACONAZOLE
	SORAFENIB	QUETIAPINE
	SUNITINIB	RISPERIDONE
	TACROLIMUS	SERTRALINE
	TAMOXIFENE	SOLIFENACINE
	TELITHROMYCINE	VORICONAZOLE
	TRAMADOL	
	TRIMIPRAMINE	
	VENLAFAXINE	

Trois catégories de médicaments selon le risque d'induire des torsades de pointe :

Risque connu : médicament qui prolonge l'intervalle QT ET qui est clairement associé à un risque connu de torsades de pointe même s'il est utilisé comme recommandé.

Risque possible : médicament qui peut prolonger l'intervalle QT MAIS il n'y a pas assez de preuves qu'il induise des torsades de pointe lorsqu'il est utilisé comme recommandé.

Risque potentiel (conditionnel) :

médicament associé à la survenue de torsades de pointe MAIS seulement dans certaines conditions d'utilisation (doses excessives , en cas d'hypokaliémie, ou d'interactions) OU bien si les conditions sont favorables à leur survenue (inhibition du métabolisme du médicament incriminé, situations induisant l'apparition de troubles électrolytiques).