

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.



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 *dalfopriline* + *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 *pentoxivérine* ;
- 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 *cibenzone*, 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 *méthylidopa*, 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 *micalfungine* ; 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 hypokaliémisants.

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 (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.

DOSE IN RENAL IMPAIRMENT GFR (mL/MIN)

See 'Other information.'	
30–50	Maximum 75% of dose.
10–30	25–50% of dose (equivalent of 150mg 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<10mL/min.

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