

CHLOROQUINE SAFETY PROFILE

Date : 06-03-2020

La chloroquine (sulfate) a été autorisée en Belgique en 1961 sous le nom NIVAQUINE. La NIVAQUINE était indiquée pour la prévention et le traitement de la malaria (due à une souche sensible), pour le traitement de certaines formes de lupus érythémateux et pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La NIVAQUINE n'est plus commercialisée en Belgique depuis 2016.

Le phosphate de chloroquine est disponible en vrac (voir données du BUM) ; la préparation magistrale de gélules est donc possible.

Les profils de sécurité des différents sels de chloroquine (sulfate, phosphate) semblent comparables.

La date de référence au niveau européen (European Union reference date – EURD) de la chloroquine est le 20-08-1947.

La Suède est le Lead Member State pour la détection des signaux de pharmacovigilance liés à la chloroquine et pour l'évaluation de ses PSURs. Le cycle des PSURs pour la chloroquine est fixé à 5 ans. Le dernier PSUR a été soumis en 2018.

Contexte actuel du COVID-19 :

Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité clinique de la chloroquine dans la prise en charge des infections à coronavirus COVID-19. À ce jour, aucun résultat scientifique ne démontre son efficacité.

Dosage proposé : chloroquine phosphate 500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours¹ (à confirmer car plusieurs études sont en cours).

Profil de sécurité^{2,3} :

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité connue aux composés 4-aminoquinolones.
- En cas de rétinopathies ou de modification de la rétine ou du champ visuel.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (dans le contexte du COVID-19) :

Principalement :

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32075365>

² RCP Nivaquine – 04032014

³ Micromedex (on line 06-03-2020)

- Au niveau cardiaque :
 - **Prolongement de l'intervalle QT**, torsades de pointes et arythmies ventriculaires : utilisation avec prudence chez les patients ayant des antécédents de tels troubles, chez les patients présentant une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigée, ou une bradycardie (<50 bpm), et lors de l'utilisation concomitante de médicaments allongeant le QT.
 - Monitoring conseillé des signes et symptômes de cardiomyopathie car des cas ayant entraîné une insuffisance cardiaque (certains d'issue fatale) ont été rapportés.
- Au niveau métabolique :
 - **Hypoglycémie** : surveillance conseillée car des cas d'hypoglycémie sévère pouvant engager le pronostic vital, chez des patients traités ou non avec des médicaments antidiabétiques ont été rapportés.
- Au niveau neurologique :
 - Risque d'abaissement du **seuil épileptique** : prudence chez les patients épileptiques et/ou lors de l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments abaissant le seuil épileptique.
 - Réactions extrapyramidales
 - Prudence en cas de maladie de Parkinson (mentionné comme contre-indication dans le RCP français de la NIVAQUINE)
- Au niveau oculaire :
 - **Rétinopathie/maculopathie** : Si, pendant le traitement, des troubles de la vision qui indiquent une rétinopathie/ maculopathie se manifestent, il faut interrompre immédiatement l'utilisation de chloroquine et le patient doit faire l'objet d'observations vu le risque d'une éventuelle progression. L'utilisation concomitante de médicaments pouvant affecter la rétine, comme le tamoxifène, doit se faire avec prudence (usage non recommandé pour les indications approuvées). Des modifications de la rétine (et des troubles de la vision) peuvent encore évoluer même après l'arrêt de la thérapie.

Bien que le risque de rétinopathie/maculopathie est plus important en cas de traitement de longue durée, étant donné que les dommages peuvent être irréversibles, il est prudent de recommander un examen ophtalmologique.

Egalement :

- Prudence chez les patients ayant des troubles de la **fonction rénale**. Le Micromedex recommande d'administrer 50% de la dose normale en cas d'insuffisance rénale sévère (GFR<10mL/min).
- Prudence chez les patients ayant des troubles de la fonction hépatique.
- Prudence chez les patients ayant une porphyrie intermittente, la prise de chloroquine peut induire une crise aiguë.
- Risque de méthémoglobinémie / d'anémie hémolytique chez les patients présentant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Exacerbations de lésions psoriasiques chez les patients souffrant de psoriasis.

Interactions :

Risque cardiaque accru :

Lors de l'usage concomitant d'autres médicaments arythmogènes, tels que : amiodarone, moxifloxacine, chlarythromycine, citalopram, dompéridone, escitalopram, hydroxyzine ou pipéraquline (voir liste des médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sur le site du [CBIP](#)).

Risque accru d'hypoglycémie :

Lors de l'usage concomitant de médicaments antidiabétiques ; il peut être nécessaire de diminuer la dose d'insuline.

Risque accru de convulsions :

Lors de l'usage concomitant de médicaments ayant des propriétés proconvulsivantes ou abaissant le seuil épileptogène tels que antidépresseurs, tramadol, bupropion, antipsychotiques, etc. L'activité des médicaments anti-épileptiques peut être diminuée lorsqu'ils sont administrés en même temps que la chloroquine.

Risque accru de troubles oculaires :

Lors de l'usage concomitant d'autres médicaments connus pour avoir une toxicité rétinienne (ex. tamoxifène).

Autres :

Ciclosporine : Des cas isolés d'une augmentation du taux sérique de ciclosporine ont été rapportés après l'administration concomitante de ciclosporine et de chloroquine.

Colestyramine : peut diminuer légèrement l'absorption de la chloroquine. La signification clinique de cet effet n'est pas clairement établie. Il est donc recommandé de prendre la chloroquine 1 heure avant ou 4 à 6 heures après l'administration de colestyramine.

Vaccin antirabique : la chloroquine peut perturber la réponse immunologique.

Hormones thyroïdiennes : La chloroquine réduit l'efficacité de la lévothyroxine et augmentent les taux sériques de TSH.

Utilisation pendant la grossesse :

Grossesse

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la chloroquine en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes⁴.

La chloroquine passe la barrière placentaire. Il n'y a cependant pas de raison de croire que la chloroquine aux doses prophylactiques antimalariques préconisées puisse causer des anomalies fœtales. Le paludisme lui-même peut être un danger pour la grossesse. Le médecin décidera de l'utilisation préventive ou curative de la chloroquine en cas de grossesse en considérant le bénéfice et le risque d'utilisation du médicament. L'innocuité de la chloroquine lors d'une utilisation prolongée à fortes doses pendant la grossesse n'a pas été établie.

⁴ <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=nivaquine>

Allaitement

La quantité de chloroquine ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit en moyenne 4% de la dose maternelle (en mg/kg) (calcul effectué sur un petit effectif de patientes lors de traitements prophylactiques antipaludiques à l'état d'équilibre ou lors de prises uniques ou brèves (3 à 5 j)).

Au vu de ces données, l'utilisation de la chloroquine est possible chez une femme qui allaite⁵.

Effets indésirables

Les effets indésirables de la chloroquine sont notamment (tous ne sont pas cités) :

- Affections **gastro-intestinales** : nausées, vomissements, diarrhées.
- Affections **hépatobiliaires** : élévations des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive.
- Affections **hématologiques** : anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD traités concomitamment avec d'autres médicaments provoquant une hémolyse.
- Troubles **psychiatriques** : insomnies, dépression, agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucination.
- Troubles du **système nerveux** : céphalées, étourdissements, convulsions.
- Effets **oculaires** : troubles de l'accommodation, vision floue. D'exceptionnels cas de rétinopathies liées à l'accumulation de chloroquine et pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula, ont été décrits chez des patients recevant un traitement au long cours. Des cas de maculopathie et dégénérescence maculaire pouvant être irréversibles ont été rapportées.
- Effets **cutanéomuqueux** : prurit et éruption cutanée sont fréquents. Des toxidermies sévères (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, Lyell) ont aussi été rapportées.
- Affections **cardiaques** : cardiomyopathie, troubles de la conduction et du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QTc, torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) ont été rapportés aux doses thérapeutiques ou lors d'un surdosage en chloroquine. Le risque est majoré si la chloroquine est administrée à doses élevées et l'évolution peut être fatale.
- Affections de **l'oreille et du labyrinthe** : Ototoxicité comme acouphène, hypoacousie, surdité de perception.

Surdosage

Doses toxiques

Les doses pouvant provoquer une **intoxication aiguë** sont :

⁵ <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=nivaquine>

- chez l'**adulte** : une prise de plus de 20 mg/kg de chloroquine. Il existe un risque léthal à partir de 30 mg/kg.
- chez l'**enfant** : 15 à 20 mg/kg de chloroquine base.

Symptômes de surdosage

Le délai entre la prise de chloroquine et l'apparition des troubles cardiaques peut être très court, de l'ordre d'une demi-heure.

Symptômes cardio-vasculaires :

Hypotension, choc.

Troubles du rythme cardiaque : bradycardie, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire, asystolie. La présence d'une hypotension, d'anomalies à l'ECG (élargissement du QRS) et d'hypokaliémie sont des signes de gravité.

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre des troubles du rythme et de la conduction, notamment un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, de la tachycardie ventriculaire et de la fibrillation ventriculaire. Une hypokaliémie peut survenir, peut-être par redistribution de potassium du liquide extracellulaire vers le liquide intracellulaire, ce qui peut accroître le risque de dysrythmies cardiaques. L'insuffisance cardiaque ou respiratoire aiguë et les dysrythmies cardiaques peuvent être fatales.

Symptômes neurologiques :

Céphalées, coma, convulsions, troubles visuels (diminution de l'acuité visuelle), vertiges, acouphènes.

Des cas d'affections extrapyramidales ont également été signalés dans le cadre d'un surdosage de chloroquine (voir également les rubriques 4.4 et 4.8).

Troubles digestifs :

Vomissements fréquents à la phase précoce de l'intoxication.

Traitement de l'intoxication aiguë

Tout patient ayant ingéré une quantité trop grande de chloroquine doit être transporté d'urgence à l'hôpital via une ambulance de réanimation.

Le traitement d'urgence sera entrepris en unité de soins intensifs, voire déjà dans l'ambulance.

Traitement spécifique :

Ce traitement comprend dans l'ordre :

- injection IV d'épinéphrine en cas d'hypotension.

- Intubation et mise sous ventilation assistée.
- Administration de diazépam en IV : on administre un dosage de diazépam de 2 mg/kg en 30 minutes suivie d'une dose d'entretien de 1 à 2 mg/kg/24 heures pendant 2 à 4 jours.

L'injection IV de diazépam doit être envisagée chez tous les patients montrant des signes de cardiotoxicité : complexes QRS supérieurs à 0.12 secondes, hypotension grave, arythmies ne répondant pas au traitement médicamenteux et en cas de prise d'une dose massive de chloroquine.

Le mécanisme d'action du diazépam dans l'intoxication à la chloroquine n'est pas encore élucidé. Des études in vitro montrent que le diazépam pourrait contrecarrer l'inhibition de la contraction du myocarde provoquée par la chloroquine.

Traitement évacuateur :

Le traitement évacuateur ne doit être entrepris que lorsque le patient sera dans un état hémodynamique stable et sous surveillance intensive.

Le lavage gastrique sera alors effectué, suivi par l'administration de charbon de bois activé.

Traitement symptomatique :

Il est dangereux de chercher à corriger complètement l'hypokaliémie, ce qui pourrait conduire à une hyperkaliémie, surtout en cas d'insuffisance rénale.

Le remplissage vasculaire doit être prudent car il existe un risque d'œdème pulmonaire de surcharge.

Notification

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante, aussi dans le cas des préparations magistrales. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de la santé et les patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : www.notifieruneffetindesirable.be