



Chloroquine – Point d'information 6 mars 2020

La chloroquine est un médicament ancien commercialisé en France à la fin des années 40. Elle constitue toujours un médicament essentiel dans la prévention et le traitement du paludisme. Elle est disponible en France uniquement sur prescription médicale (Liste II).

A ce jour, **aucun résultat scientifique ne démontre son efficacité clinique dans la prise en charge des infections à coronavirus COVID-19**. En revanche, grâce à cette ancienneté, les risques liés à l'utilisation de **la chloroquine sont très bien connus**. En particulier, la chloroquine présente des effets indésirables bien connus et est hautement toxique en cas de surdosage. De plus, la dose toxique peut être atteinte rapidement.

CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS

Pour rappel, au-delà de la contre-indication habituelle en cas d'allergie (à la chloroquine ou aux médicaments de la même famille), la chloroquine est contre-indiquée ou fortement déconseillée en cas de (1) :

- Diabète
- Epilepsie
- Maladies cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus, arythmie, allongement congénital du QTc)
- Maladie de Parkinson
- Porphyrie, déficit en G6PD
- Rétinopathie (ou autre maladie chronique de l'œil)
- Troubles de la kaliémie ou de la magnésémie

Du fait d'un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, l'association de la chloroquine avec le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine ou la pipéraquline est **contre-indiquée**. Son **association est déconseillée** avec tous les autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de torsades de pointes (2).

La chloroquine est aussi déconseillée ou nécessite des précautions d'emploi en cas d'association avec la ciclosporine, la cimétidine, les hormones thyroïdiennes, le tamoxifène, et toute molécule proconvulsivante ou abaissant le seuil épileptogène (antidépresseurs, tramadol, bupropion, antipsychotiques, etc.) (2).

La **chloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse** sans avis médical ; **l'allaitement est contre-indiqué** en cas de traitement par chloroquine.

EFFETS INDESIRABLES

Les **effets indésirables de la chloroquine sont notamment (1)** (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.

TOXICITE, SURDOSAGE

La chloroquine est **hautement toxique en cas de surdosage** particulièrement chez les enfants (1). La chloroquine est absorbée rapidement (pic plasmatique entre 2 et 6h après la prise). Son élimination rénale est lente avec une demi-vie d'élimination de 10 à 30 jours. La chloroquine est considérée comme un **médicament à marge thérapeutique étroite**.

Chez l'adulte, la dose dangereuse est estimée à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 20 comprimés de 100 mg en 1 prise). Chez l'enfant, on l'estime à partir de 25 mg/kg de chloroquine en 1 prise (soit à partir de 2 comprimés pour un enfant de 10 kg). Des doses de 2,25 à 3 g peuvent être fatales chez un adulte et chez l'enfant, des cas de décès ont été rapportés après la prise d'1 ou 2 comprimé(s) (4).

L'intoxication aiguë à la chloroquine est une **intoxication dont la gravité provient du caractère précoce et brutal de survenue des troubles cardio-vasculaires**. Des troubles **digestifs** (nausées et vomissements) **et des signes neurosensoriels** (agitation anxieuse, obnubilation, voire coma, convulsions, troubles visuels (vision floue, diplopie, parfois perte transitoire de la vue), vertiges, bourdonnements d'oreille, hypoacousie)) sont présents précocement ; ils ont valeur d'alarme quant à la réalité de l'intoxication (3). Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, signes ECG : troubles du rythme et de la conduction, aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc, élargissement du QRS, torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire. L'extrême brutalité de survenue d'un **arrêt cardiaque** au cours des intoxications aiguës par la chloroquine doit être soulignée (3).

Une **hypokaliémie peut survenir**, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. **L'évolution peut être fatale**, consécutive à une **insuffisance cardiaque ou respiratoire ou à un trouble du rythme cardiaque**.

Toute **suspicion d'intoxication par la chloroquine impose l'hospitalisation**. Quelle que soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par la chloroquine impose une prise en charge préhospitalière par un service mobile d'urgence.

Au total, en l'état des connaissances actuelles, et malgré quelques communications préliminaires (5,6), considérant les **risques encourus pour des bénéfiques cliniques inconnus, la chloroquine ne présente pas une balance bénéfices/risques favorable dans la prise en charge des infections à coronavirus COVID-19**. Ainsi, son utilisation dans cette indication **doit donc être actuellement exclue, en dehors d'essais cliniques ou de prises en charge spécialisées**.

Pour toute **information sur la chloroquine** : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Pour toute **information concernant le coronavirus COVID-19** : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/>

Pour **déclarer un effet indésirable avec la chloroquine**, qu'il soit **grave ou non et/ou inattendu**, contacter votre CRPV <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/> ou utiliser le portail de signalement des événements sanitaires indésirables https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

Références

1. RCP <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
2. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses, Septembre 2019. Disponible sur www.ansm.sante.fr disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf
3. Baud et Garnier. Toxicologie Clinique. 6^e édition. 2017
4. Micromedex 2.0. 2020. Truven Health Analytics Inc
5. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Cell Research, 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
6. Gao J, Tian Z, Yang X. BioScience Trends. Advance publication. DOI: 10.5582/bst.2020.01047