

# **A PROPOS DE L'INTERACTION HYDROXYCHLOROQUINE – AZITHROMYCINE**

## **Informations de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance**

*Professeur Jean-Louis MONTASTRUC  
CHU de Toulouse*

L'association proposée par l'équipe marseillaise d'infectiologie est grandement à risque d'interactions médicamenteuses et donc d'augmentation du risque d'effets indésirables, notamment **d'allongement du QT** ce qui peut entraîner des torsades de pointe et des tachycardies ventriculaires avec mort subite.

Il existe **6 raisons pharmacologiques** pour expliquer le danger de troubles graves du rythme cardiaque de cette association :

1. l'hydroxychloroquine par elle-même même seule) peut entraîner une augmentation du QT (car c'est un médicament dérivé chimique de la quinine et de la quinidine dont on connaît bien le risque d'induction de troubles du rythme)
2. l'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. On sait que ces macrolides sont à risque d'augmentation du QT, même lorsqu'ils sont utilisés seuls
3. l'azithromycine en tant que macrolide est également un inhibiteur enzymatique, notamment du cytochrome 3A4 qui dégrade, au moins en partie, l'hydroxychloroquine : il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxychloroquine lors de cette association médicamenteuse
4. L'hydroxyde chloroquine est un médicament à marge thérapeutique très étroite, la dose toxique (et rapidement mortelle en 2-3 jours) n'étant pas loin de la dose efficace. À cet égard, il convient de préciser que les doses proposées par l'équipe marseillaise sont au minimum trois fois plus élevées que les doses utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé.
5. les patients porteurs du COVID 19 présentent une hypokaliémie ou une tendance à l'hypokaliémie (en raison de l'interférence entre le virus et les sites récepteurs à l'angiotensine II) : on sait que l'hypokaliémie est un facteur de risque majeur de troubles du rythme cardiaque
6. la grande majorité des patients hospitalisés et ou présentant des complications graves sont des patients âgés qui ont donc, de manière physiologique et obligatoire, un allongement du QT, ce qui représente un autre facteur prédisposant chez les patients Corona virus.

Il convient de rappeler que les essais cliniques n'ont pas mis en évidence **à ce jour une quelconque efficacité clinique de l'hydroxychloroquine** (seule ou en association avec l'azithromycine) dans le cadre du COVID 19.

Enfin, **6 grandes classes médicamenteuses sont bien connues pour allonger le QT**. Il convient de **ne pas les associer** à l'hydroxychloroquine (seule ou associée à l'azithromycine).

1. *des psychotropes*, et notamment
  - a. les neuroleptiques (antipsychotiques) : tous

- b. certains antidépresseurs, 2 IRS (citalopram, escitalopram mais pas les autres) et les imipraminiques
- c. la méthadone
- 2. *tous les antiarythmiques*, y compris l'amiodarone Cordarone®
- 3. *les antiémétiques* : métopimazine Vogalene®, domperidone Motilium®, Peridys®...
- 4. *les fluoroquinolones*, et tout spécialement la moxifloxacine Izilox®
- 5. *les macrolides*, quelque soit la voie d'administration (per os, IV), y compris la spiramycine
- 6. et bien sûr, les *antipaludiques* : halofantrine, méfloquine...

Ces observations donnent l'occasion de rappeler le ***danger de l'automédication*** incontrôlée.

***La Société Française de Pharmacologie et l'Association Française des CRPV recommandent la CAT*** pratique suivante en cas d'instauration ou d'exposition à l'hydroxychloroquine :

- *Surveillance cardiaque nécessaire* :
  - Avant instauration du traitement (si possible)
  - Durant le traitement :
    - 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 ( $\leq 480$  ms)
    - Puis 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, ...)
  - Interprétation du risque
    - L'intervalle QTc doit rester  $\leq 480$ ms en l'absence 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  $\geq 500\text{ms}$  (confirmé). Le traitement doit être diminué ou arrêté et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG.
- *Pendant toute la durée du traitement, il est important de vérifier que la kaliémie soit au moins de 4.0 mmol/L, et de prescrire, si nécessaire, une supplémentation K+, voire des épargnants potassiques (chlorhydrate d'amiloride (Modamide®)).*

***Pour toute information sur médicaments et COVID 19***, appeler le centre de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse aux 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ou contactez-nous sur [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)

*PS : Bien sûr, et patients recevant l'hydroxychloroquine pour des pathologies rhumatologiques, dermatologique ou auto-immunes doivent absolument le poursuivre sans modification des doses.*

