



**Le sulfate de Chloroquine (Nivaquine®) et le Sulfate d'Hydroxychloroquine (Plaquénil®)  
dans le protocole thérapeutique de l'infection par le virus SARS-CoV-2  
Recommandations du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc CAPM**

Dans un contexte de crise sanitaire due à la propagation du virus SARS-CoV-2, responsable de la maladie infectieuse Covid-19, désormais qualifiée de pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le ministère de la santé au Maroc, en addition aux mesures préventives pour limiter la propagation, a institué un comité technique scientifique consultatif qui a adopté le 21 Mars 2020 des recommandations pour la prise en charge des patients confirmés positifs. Des protocoles de traitement prophylactique des personnes ayant été en contact sans protection avec des patients testés positifs, et curatif des patients testés positifs ont été élaborés, ainsi que des adaptations posologiques et d'utilisation ont été proposées pour le traitement chez les populations vulnérables. [tableau1]

<b>Protocole prophylactique (HCQ)</b>		
<b>Personnes contacts[1]</b>	Hydroxychloroquine (Plaquénil®200mg) 400 mg 2 fois par jour le premier jour puis 200 mg 2 fois par jour du 2 <sup>ème</sup> au 5 <sup>ème</sup> jour	
<b>Protocole de première intention (CQ ou HCQ associé à l'Azithromycine)</b>		
<b>Patients testés positifs [1]</b>	Chloroquine (Nivaquine® 100 mg) 500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours (soit 1000 mg par jour) ou Hydroxychloroquine (Plaquénil®200mg) 200 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (soit 600 mg par jour).	Azithromycine : 500mg le premier jour puis 250 mg du 2 <sup>ème</sup> au 7 <sup>ème</sup> jour
<b>Chez l'enfant [2]</b>	Chloroquine/Hydroxychloroquine 5mg/kg/12h sans dépasser 300 mg par prise pendant 5 jours, pouvant aller jusqu'à 10 jours pour les formes sévères.	Azithromycine : 10 mg/kg/j le premier jour sans dépasser 500 mg puis 5mg/kg/j avec un maximum de 300 mg pendant 5 jours

Tableau 1 : protocoles thérapeutiques de première intention des patients infectés par le SARS-CoV-2

Il s'agit d'une indication hors AMM de la Chloroquine/Hydroxychloroquine (CQ/HCQ) dans le traitement de l'infection par le virus SARS-CoV-2, qui nécessite un suivi de pharmacovigilance particulier et qui sera accompagné par un plan de gestion du risque mis en place par le CAPM pour assurer l'usage rationnel des médicaments et la sécurité des patients traités.

A noter que ces recommandations thérapeutiques peuvent être modifiées selon l'évolution épidémiologique au niveau national et selon les données des études scientifiques en cours.

**Données de sécurité du sulfate de Chloroquine et sulfate d'Hydroxychloroquine :**

Le sulfate de Chloroquine (Nivaquine® 100mg) et le sulfate d'Hydroxychloroquine (Plaquénil®200 mg) sont deux médicaments utilisés depuis plus de 70 ans et dont les profils de sécurité sont bien établis.

**Ils sont indiqués** dans le traitement, la prévention du paludisme et dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde, du Lupus Erythémateux Disséminé et Discoïde, et de la Lucite. L'Hydroxychloroquine figure dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS mise à jour en 2019.

Ces médicaments ont montré selon plusieurs études in vitro une activité inhibitrice sur la réplication de nombreux virus. Bien que les mécanismes de ces propriétés antivirales ne soient pas complètement élucidés, la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine sont des bases faibles qui s'accumulent au niveau des lysosomes, modifient leur pH, et interfèrent avec certaines enzymes. Elles ont ainsi la capacité d'inhiber l'entrée pH-dépendante de certains virus dans les cellules hôtes, ou encore de bloquer la réplication de virus enveloppés en inhibant la glycosylation de protéines d'enveloppe [3].

**Ils sont contre-indiqués** chez les patients présentant une hypersensibilité à l'une de ces molécules ou à l'amidon de blé, présentant une rétinopathie ou autre maladie chronique de l'œil, chez la femme allaitante et en association avec le Citalopram ou Escitalopram, la Dompéridone et tout autre médicament pouvant provoquer des torsades de pointes.

**Chez la femme enceinte :** Compte tenu du peu de données cliniques disponibles, la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine sont déconseillées au cours de la grossesse. De ce fait, le protocole de première intention du ministère de la santé pour les femmes enceintes ne recommande pas l'utilisation de la Chloroquine/Hydroxychloroquine à moins que la situation clinique évaluée par une équipe multidisciplinaire justifie le traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus, après consentement éclairé du couple [5].

Les effets indésirables rapportés dans les deux monographies sont décrits dans le tableau 2 [5,6] :

Tableau 2 : effets indésirables décrits de la CQ/HCQ

<b>Système Organe Classe</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Des nausées, vomissements (cédant généralement lors de la poursuite du traitement), dyspepsies, diarrhées (par trouble de la motricité intestinale), stomatites et ulcérations buccales, douleurs abdominales et anorexies. Ces effets sont fréquents, apparaissant au cours du traitement et ne nécessitent pas systématiquement l'arrêt de celui-ci.
<b>Affections hépatobiliaires</b>	De très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite aigue, notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive ont été rapportés.
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	Le prurit et les éruptions cutanées sont fréquents. Des toxidermies sévères (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, Lyell...) ont aussi été rapportées. Il s'agit d'effets indésirables de mécanisme immunoallergique.
<b>Affections cardiaques [7,8]</b>	Il s'agit en général de modifications de l'électrocardiogramme (ondes T altérées et allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes), <b>ces troubles sont dose dépendants.</b> Les facteurs de risque identifiés sont l'âge de plus de 65 ans, le sexe féminin, l'allongement congénital ou acquis du QT, les atteintes cardiaques ou antécédents d'arythmie et le diabète. <b>L'association avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, comme l'Azithromycine, expose le patient à un risque supplémentaire d'allongement du QT et de torsades de pointes.</b>

<p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></p>	<p><b>Des hypoglycémies</b> sont rapportées. La CQ et HCQ peuvent abaisser la clairance de l'insuline pouvant augmenter l'insulinémie et aboutir à des hypoglycémies parfois graves.</p> <p><b>Des hypokaliémies</b> et hypomagnésémies ont été rapportés et peuvent être majorées par l'association avec certains médicaments et provoquer ou aggraver les troubles cardiaques.</p>
<p><b>Affections oculaires</b></p>	<p>Les troubles observés sont variés: troubles de l'accommodation, photophobie, éblouissements et diminution de l'acuité visuelle. Ces effets généralement non graves peuvent apparaître au début du traitement, ils sont <b>dose dépendants</b> et habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Des atteintes plus graves à type de rétinopathies et maculopathies n'apparaissent que dans les traitements au long cours, les plus précoces ont été décrits après 6 mois de traitement [9,10]. Ces atteintes peuvent être à l'origine de dommages rétinien avec cécité. L'utilisation associée avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne tels que le Tamoxifène doit se faire avec précaution. Cependant, la chloroquine/hydroxychloroquine <b>peut être utilisée chez les patients présentant une rétinopathie en cas de traitement curatif indispensable de durée réduite avec une surveillance ophtalmologique stricte.</b></p>
<p><b>Affections psychiatriques</b></p>	<p>Des manifestations neuropsychiques banales et non exceptionnelles comme l'insomnie, l'anxiété, la nervosité, l'excitation psychomotrice ont été rapportées. Par ailleurs la CQ/HCQ, comme tous les antipaludéens de synthèse, peuvent entraîner des troubles psychiatriques bien plus graves. Des manifestations psychiatriques sévères à type de psychose ont été rapportées dans la littérature: dépersonnalisation, délire, psychose maniaco-dépressive sur un versant maniaque, dépression sévère, voire suicide, hallucinations visuelles et auditives [11].</p>
<p><b>Affections du système nerveux</b></p>	<p>Des effets sans gravité sont fréquents au début des traitements tels que des céphalées et des vertiges.</p> <p>Des névrites vestibulaires, syndrome extrapyramidal, des neuropathies périphériques, des crises convulsives, et des encéphalopathies avec confusion ont également été décrits très rarement en cas de traitement prolongé et à doses élevées. Des atteintes neuromusculaires à type de myasthénies et de neuromyopathies ont également été décrites. Il est à noter que les antécédents d'épilepsies et la prise concomitante de médicaments abaissant le seuil épiléptogène (les antidépresseurs, les neuroleptiques, la Méfloquine, le Tramadol...) présentent des facteurs de risque à l'apparition de certains signes neurologiques.</p>
<p><b>Les affections hématologiques</b></p>	<p>Des anémies hémolytiques sont décrites chez les patients ayant un déficit en G6PD traités avec d'autres médicaments provoquant une hémolyse.</p> <p>Des leucopénies, thrombopénies, et des aplasies médullaires ont également été décrites.</p>

En dehors des facteurs de risque pré-cités, ces médicaments doivent être utilisés avec **précaution chez** les patients ayant une insuffisance hépatique et rénale, une épilepsie, une maladie de Parkinson, un déficit en G6PD chez qui il faut prévoir une adaptation de la posologique

**Recommandations du CAPM:**

• **Avant de commencer le protocole de première intention:**

Un interrogatoire poussé doit être réalisé à la recherche d’antécédents médicaux, de prises médicamenteuses, de facteurs de risques précités, et de contre-indications.

Il est recommandé de lister de manière précise tous les médicaments concomitants pris par les patients à traiter.

Par ailleurs, des bilans mentionnés avec le protocole sont nécessaires avant pendant et après la fin du traitement pour tous les patients infectés par le virus SARS-CoV-2 [Tableau 3]

Bilan initial	En cours de traitement	Après l’arrêt du traitement
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un ECG initial</li> <li>• Une NFS avec plaquettes et ferritine</li> <li>• Un TP, une TCK</li> <li>• Un ionogramme : contrôle de la kaliémie</li> <li>• Une glycémie</li> <li>• Un bilan hépatique et rénal</li> <li>• Un examen ophtalmologique complet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une surveillance cardiaque surtout chez les patients à risque:</li> <li>• Un ECG à 4h</li> <li>• Un ECG quotidien pour vérifier et détecter toute altération de l’onde QT corrigée (QTc)</li> <li>• Un contrôle régulier de la NFS</li> <li>• Un contrôle régulier de la glycémie</li> <li>• Un ionogramme pour contrôler la kaliémie</li> <li>• Un examen ophtalmologique chez les patients avec rétinopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un ECG</li> <li>• Une NFS</li> <li>• Un ionogramme avec kaliémie</li> <li>• Une glycémie</li> <li>• Bilan ophtalmologique</li> </ul>

Tableau 3 : Bilan d’initiation et de suivi du traitement de première intention des patients infectés par le SARS COV 2

• **Devant l’apparition d’un évènement indésirable :**

Le rapport bénéfice risque doit être réévalué par le médecin traitant et les médecins spécialistes selon la nature et la gravité de l’effet indésirable observé.

Le tableau suivant résume les différentes conduites à tenir proposées par le CAPM et validés par un comité d’experts selon la nature de l’effet indésirable [Tableau3]

Effet Indésirable	Actions préventives	Action correctives
<b>Atteintes gastro intestinales</b>	Prendre les médicaments après les repas avec une alimentation pauvre en épices et en gras	<p>Associer un traitement symptomatique en respectant l’intervalle de deux heures pour éviter les interactions qui réduisent l’absorption de la CQ et HCQ.</p> <p><b>Ne pas utiliser</b> la Dompéridone, le Métoclopramide ou l’Ondansetron en cas de vomissements pour éviter le risque de troubles du rythme, notamment de torsades de pointes.</p> <p>-Arrêter le traitement après évaluation de la balance bénéfices/risques en cas de douleurs rebelles ou nausées et vomissements persistants.</p> <p><i>A noter que les troubles digestifs peuvent être liés à l’infection par le virus SARS-COV-2 et peuvent parfois représenter la seule manifestation clinique surtout en début de maladie.</i></p>

<b>Troubles cardiaques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnèse poussée pour détecter les Contre-indications et les facteurs de risques</li> <li>ECG avant puis à 4H et puis journalier</li> <li>Ionogramme : pour détecter une hypokaliémie</li> <li>Supplémentation potassique si hypokaliémie surtout chez les patients traités par diurétiques hypokaliémifiants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QRS entre 450 et 500 ms : Arrêt de l'azithromycine ou tout autre médicament associé qui allonge le QT</li> <li>QRS &gt;500ms : Arrêt de traitement sauf avis contraire du staff selon la balance bénéfice/risque</li> </ul>
<b>Atteintes hépatobiliaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi bilan hépatique</li> </ul>	Demander l'avis d'un spécialiste pour évaluer la sévérité et juger de la CAT : <ul style="list-style-type: none"> <li>Adaptation posologique</li> <li>Arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Atteinte oculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surveillance chez les patients à risque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de troubles de l'accommodation, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement sauf avis contraire d'un ophtalmologiste. Il s'agit de troubles réversibles qui disparaissent après quelques jours de traitement.</li> <li>Contrôle post traitement</li> </ul>
<b>Atteintes cutanées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Détecter les allergies connues</li> </ul>	Demander l'avis d'un dermatologue : <ul style="list-style-type: none"> <li>Si atteinte bénigne : traitement symptomatique associé</li> <li>Si atteinte grave : <b>Arrêt du traitement et contre-indication définitive</b></li> </ul>
<b>Atteintes Psychiatriques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Détecter les facteurs de risque chez les sujets âgés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Troubles psychiatriques légers (anxiété, insomnie) : traitement symptomatique</li> <li>Trouble psychiatrique sévère ou décompensations psychiatriques graves : Arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Hypoglycémies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contrôle régulier de la glycémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Corriger la glycémie</li> <li>Adapter les doses d'hypoglycémifiants chez le diabétique.</li> </ul>
<b>Atteintes Neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechercher les facteurs de risques</li> <li>Eviter l'association avec la cimétidine ou la ciclosporine qui augmentent le risque de toxicité de la CQ et de l'HCQ</li> </ul>	Demander l'avis d'un neurologue pour évaluer la gravité des symptômes <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement symptomatique si signes mineurs ou modérés</li> <li>Arrêt du traitement si symptômes graves</li> </ul>
<b>Atteintes hématologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faire des NFS régulièrement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avis spécialisé pour réévaluer la balance bénéfice/risque</li> </ul>

Tableau 3 : Actions préventives et correctives proposées par le CAPM devant les effets indésirables pouvant être observés chez les patients traités dans le cadre de l'infection par SARS COV2

Le CAPM a reçu des cas rapportant des situations d'erreurs médicamenteuses (de dose, d'intervalle de prise), de non-respect du schéma thérapeutique et d'interaction médicamenteuses. Ces erreurs pourraient entraîner chez les patients des effets indésirables pouvant être graves liés aux surdosages des médicaments ou à des modifications pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Le CAPM attire l'attention des professionnels de santé sur ce type d'erreurs et recommande de délivrer les médicaments de manière journalière pour en minimiser les risques.

Par ailleurs le CAPM demande aux professionnels de santé de sensibiliser les patients et le grand public sur l'intérêt de respecter les prescriptions et sur les risques liés à l'automédication, l'usage irrationnel des médicaments et ou des plantes. Nous rappelons aussi que les patients suivis pour maladies chroniques doivent être sensibilisés à l'importance de continuer leurs traitements sauf avis contraire de leurs médecins traitants et déclarer tout événement indésirable au CAPM par téléphone au numéro économique 0801 000 180, 24h/24 et 7J/7

Tous les événements indésirables observés par les professionnels de santé, y compris les erreurs médicamenteuses asymptomatiques, doivent être déclarés au Centre marocain de pharmacovigilance sur la fiche de notification officielle du CAPM.

Version 14 Mai 2020

Mise au point rédigée par **Dr. Houda Sefiani** sous la supervision de Dr. Amina Tebaa et Pr. Rachida Soulaymani Bencheikh

Nous remercions toutes les personnes qui ont participé à ce travail de manière globale ou sur des points spécifiques :

♣ Du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc : Dr Ghita Benabdallah, Dr. Afaf El Rherbi, Dr. Yacine Ismaili, Dr. My ElHassan El Karimi, Dr. Fatima Abadi, Dr. Imane Iken, Dr. Loubna Alj, Dr. Ismail Talibi , Dr. Smiress Nabiha, Dr. Latifa Ait Moussa

♣ Les spécialistes du secteur privé et public :

Dr Nadia Benabdallah Bradly, Ophtalmologue

Pr Fatima El Omari, Psychiatre

Pr Bouchal Siham, neurologue

## Références

- 1- Protocole de prise en charge des patients atteints de Covid-19 et leurs contacts. Circulaire n°23/DELM/2020 du 24 Mars 2020 mise à jour le 14 avril
- 2- Ministère de la santé : Protocole de prise en charge des enfants atteints de Covid-19
- 3- Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19>.
- 4- Circulaire n°34 DP/2020 du 04 Mai 2020/ Organisation de la prise en charge des femmes enceintes et aux nouveaux-nés dans le contexte de la pandémie COVID-19
- 5- Chloroquine RCP: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0130632.htm>
- 6- Hydroxychloroquine RCP: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271872.htm>
- 7- John R. Giudicessi, Peter A. Noseworthy, Paul A. Friedman and Michael J. Ackerman. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. PII: S0025-6196(20)30313-X
- 8- Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med*. 2012;366:1881-1890.
- 9- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024> Dr Sabine Defoort-Dhellemmes. Faut-il une surveillance ophtalmologique en cas de traitement de courte durée par hydroxy-chloroquine en cette période d'épidémie au Covid-19 ? CHRU de Lille, le 22 mars 2020. Société Française d'Ophtalmologie
- 10- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.
- 11- Hallucinations au cours d'un traitement par hydroxychloroquine. V. Ferraro , F. Mantoux], K. Denis , M.-A. Lay-Macagno , J.-P. Ortonne , J.-P. Lacour . *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Vol 131, N° 5 - mai 2004 pp. 471-473