

• • • •

Service de pharmacovigilance EHU Oran / Laboratoire de recherche en développement pharmaceutique. Université Oran 1 – Algérie

Correspondance à : Houari TOUMI toumi54@live.fr

DOI : https://doi.org/10.48087/ BIMStf.2020.S717

Historique de l'article : Reçu le 12 juillet 2020 Accepté le 13 août 2020 Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Bekhtaoui C, Bouguedra H, Boulerial A, et al. Hydroxychloroquine et insuffisance rénale chronique: cas clinique et revue de la littérature. Batna J Med Sci. 2020;7(S1):S30-S33. https://doi.org/10.48087/ BJMStf.2020.S717 Hydroxychloroquine et insuffisance rénale chronique : cas clinique et revue de la littérature

Hydroxychloroquine and chronic renal failure: case report and literature review

Chahrazed Bekhtaoui, Hichem Bouguedra, Abderrahmane Boulerial, Hassen Chadou, Fatma Boudia, Houari Toumi.

## **RÉSUMÉ**

En Algérie, le protocole thérapeutique à base d'hydroxychloroquine essentiellement fut adopté depuis le 23 mars 2020, auquel ont été soumis les patients atteints de Covid-19. Ce protocole a prouvé son efficacité "quasi totale" selon le taux de guérison de 98.2% sur un total 16000 cas traités [1]. L'hydroxychloroquine (HCQ) est préférée pour sa meilleure tolérance attendue, sur la base des publications de travaux préliminaires de plusieurs équipes que nous avons analysées précédemment avec un recul de trois mois supplémentaires. Sur le plan pharmaceutique, on s'intéresse à la pharmacologie de cette molécule et souligne l'intérêt d'études pharmacocinétiques pour définir le schéma posologique optimal pour les patients avec un statut particulier (Insuffisance Rénale Insuffisance Hépatique - grossesse) COVID-19. Sur la base de ces travaux, on peut proposer des ajustements la chronologie posologiques et optimiser d'administration avec une surveillance thérapeutique des médicaments qui doit être pratiquée pour personnaliser le schéma posologique individuel. Donc le rôle du pharmacien hospitalier est essentiel dans le contexte de la pandémie pour optimiser et modifier les pratiques en élaborant de nouveaux protocoles d'ordonnance tout en s'assurant d'une bonne gestion des effets indésirables.

**Mots-clés**: hydroxychloroquine; COVID 19; pharmacocinétique; insuffisance rénale; optimisation.

## **ABSTRACT**

In Algeria, the essentially hydroxychloroquine therapeutic protocol was adopted on March 23, 2020, to which patients with Covid-19 were put. This protocol has proved its effectiveness according to the cure rate of 98.2% on a total of 16000 treated cases. [1]. Hydroxychloroquine (HCQ) is preferred for its better expected tolerance, based on the publications of preliminary work by several teams that we analyzed previously with a further three months' follow-up. On the pharmaceutical level, we are interested in the pharmacology of this molecule and underline the interest of pharmacokinetic studies to define the optimal dosage regimen for patients with a particular status (Renal Insufficiency - Hepatic Insufficiency - Pregnancy) in COVID-19. On the basis of this work, we can suggest dose adjustments and optimize the administration schedule with therapeutic monitoring of drugs which must be carried out to personalize the individual dosage regimen. So, the role of the hospital pharmacist is essential in the context of the pandemic to optimize and modify practices by developing new prescription protocols while ensuring good management of adverse effects.

**Keywords**: hydroxychloroquine; COVID-19; pharmacokinetics; renal failure; optimization.

# INTRODUCTION

En Algérie, le protocole thérapeutique à base d'hydroxychloroquine (HCQ) essentiellement fut adopté depuis le 23 mars 2020, auquel ont été soumis les patients atteints de Covid-19. Ce protocole a prouvé son efficacité "quasi totale" selon le taux de guérison de 98.2 % sur un total de 16.000 cas traités [1].

L'HCQ est préférée pour sa meilleure tolérance attendue, sur la base des publications de travaux préliminaires de plusieurs équipes que nous avons analysées précédemment avec un recul de trois mois supplémentaires.

Sur le plan pharmaceutique on s'intéresse à la pharmacologie de cette molécule et souligne l'intérêt d'études pharmacocinétiques pour définir le schéma posologique optimal pour les patients avec un statut particulier (Insuffisance Rénale -Insuffisance Hépatique - Grossesse) et COVID-19. Sur la base de ces travaux, on peut proposer des ajustements posologiques et

optimiser la chronologie d'administration avec une surveillance thérapeutique des médicaments qui doit être pratiquée pour personnaliser le schéma posologique individuel.

Donc le rôle du pharmacien hospitalier est essentiel dans le contexte de la pandémie pour optimiser et modifier les pratiques en élaborant de nouveaux protocoles d'ordonnance tout en s'assurant d'une bonne gestion des effets indésirables.

## **DESCRIPTION DU CAS**

Il s'agit d'un patient âgé de 18 ans avec un poids de 65 kg confirmé COVID-19 positif atteint d'une néphropathie malformative, admis le 11 /05/2020 au service COVID Établissement Hospitalo-Universitaire EHU, Oran, Algérie après suspicion de contamination dont le père est confirmé positif.

Le patient étant asymptomatique avec un état général conservé, diurèse 1100 ml, une pression artérielle= 120/80, une température :  $36,2\,^{\circ}$ c, une fréquence cardiaque =90 bpm, une saturation en oxygène SAO2= 98%, et présentantà l'ECG un rythme sinusale régulier (PR=0.16 s, QRSfin, AXE normal, QTc =400ms).

Le patient a été mis sous traitement spécifique du protocole national. Ce dernier fera appel aux médicaments suivants : hydroxychloroquine, comprimés de 200mg à raison de 200 mg x 3 fois par jour pendant 10 jours en association avec l'azithromycine comprimés 250 mg à raison de 500 mg le premier jour suivi de 250 mg par jour pendant les 4 jours suivants,

Vu l'insuffisance rénale sévère (clairance = 8 ml/min), il a été recommandé un ajustement posologique de l'HCQ suite à un avis en néphrologie, soit une réduction de 50 % de la dose standard à raison de 100 mg d'HCQ trois fois par jour.

Après sollicitation de l'unité d'optimisation thérapeutique du service pharmacovigilance EHU, des gélules avec le dosage recommandé ont été préparés; associées à une analyse pharmaceutique de la prescription médical du patient par l'équipe de pharmacie clinique.

L'évolution de la clairance du patient durant les cinq premiers jours de l'hospitalisation était comme suit (tableau 1):

**Tableau 1**. Évolution de la clairance du patient durant les cinq premiers jours de l'hospitalisation.

Durée de l'hospitalisation	J1	J2	J3	J4	J5
Clairance ml/min/1.73 m² (MDRD)	6.28	6.1	6.51	6.91	7.31
Clairance ml/min (cockroroft)	9.73	9.49	10.09	10.57	11.09

# PHARMACOCINÉTIQUE ET PROFIL DE TOXICITÉ DE L'HCQ

L'hydroxychloroquine est un antimalarique de la classe des amino-4-quinoléines qui a trouvé sa place dans le protocole ministériel proposé par la commission d'expert face à la pandémie COVID-19 [2].

Cette molécule est rapidement absorbée dans le tube digestif après administration par voie orale; elle possède un grand volume de distribution et elle est fortement liées aux protéines plasmatiques avec une forte distribution dans les tissus suivants: rein, foie, poumons, cellules contenants la mélanine comme celles des yeux et de la peau. Elle traverse le placenta. Elle est métabolisée majoritairement en monodesethylchloroquine (clétoquine) et bisdesethylchloroquine au niveau hépatique. Il a été rapporté que le monodesethylcholoroquine possède une certaine activité.

L'élimination est principalement rénale : 50 % sous forme inchangée et 10 % sous forme monodéséthylchloroquine. La demi-vie de l'hydroxychloroquine est d'environ 30 jours. Cette molécule s'accumule donc dans les tissus et peut être retrouvée plusieurs semaines à mois dans les tissus. L'hydroxychloroquine est un substrat du CYP2C8, CYP3A4 et de CYP2C6; de possibles interactions médicamenteuses pharmacocinétiques devraient être prises en compte [2,3] :

- *Les contre-indications*: rétinopathies, anémie hémolytique, porphyrie, déficit en G6PD, myasthénie [3].
- Les effets indésirables les plus fréquents de l'hydroxychloroquine sont comme suit: maux de tête, éruptions cutanées, prurit, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), troubles visuelles et cardiomyopathie. Il a été rapporté que ces effets indésirables étaient plus fréquents et sévères à doses élevées et à long terme.
- Toxicité rétinienne: elle dépend de la dose quotidienne (> 400mg/J), la dose cumulative (> 1000g), les facteurs de risque que présente le patient ainsi qu'une durée de traitement > 5 ans. La toxicité rétinienne n'est pas mise en question dans ce cadre d'étude compte tenue de la courte durée d'administration du traitement (10 jours).
- Toxicité cardiaque: la cardiotoxicité de l'hydroxychloroquine est attribuable à une action semblable à l'action de la quinidine qui cause: une action inotrope négative, inhibe la dépolarisation diastolique spontanée, ralentit la conduction, allonge la période réfractaire efficace et élève le seuil électrique. Il en résulte une dépression de la contractilité, une altération de la conductivité, une diminution de l'excitabilité et un possible stimulus anormal responsable de mécanismes de réentrée. L'arrêt cardiaque peut être la première manifestation d'un surdosage. L'hypokaliémie associée à ces surdosages est corrélée avec la gravité de l'intoxication. Le mécanisme semble être un transport intracellulaire de potassium au lieu d'un véritable déficit de potassium.
- Les effets secondaires graves que peut provoquer l'hydroxychloroquine essentiellement les arythmies cardiaques sont connues notamment le risque d'allongement de l'intervalle QTc. Ces effets peuvent être encore renforcés par l'administration simultanée d'autres médicaments comme l'azithromycine. En outre, ces deux principes actifs peuvent endommager le foie, les reins ou le système nerveux et induire une baisse de la glycémie. De sérieux signes de toxicité cardiaque ont été rapportés à des concentrations sanguines d'hydroxychloroquine se situant de 2,05 à 29,40 mcmol/l. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients recevant ce traitement pour COVID-19 et d'assurer un monitoring cardiaque [3,4].

La maladie de Whipple est une maladie infectieuse systémique causée par Tropheryma whipplei où le traitement de référence est l'association doxycycline et l'hydroxychloroquine. Dans cette indication, l'HCQ est administré à la même posologie que dans le protocole covid-19 proposé (600 mg par jour). Les taux plasmatiques de l'HCQ ciblés décrits dans la littérature sont de 1+/- 0,2 ug/ml [5].

## HYDROXYCHLOROQUINE ET INSUFFISANCE RÉNALE

L'HCQ est excrétée majoritairement par voie rénale. Une attention particulière prêtée aux patients atteints d'une insuffisance rénale propices à développer une cardiotoxicité précoce. Il a été recommandé d'utiliser des doses plus faibles d'HCQ [6,7] variant en fonction du débit de filtration glomérulaire (tableau 1) et du type de dialyse (tableau 2 et 3). Il est décrit dans la littérature que la dialyse ne fait pas abaisser significativement les concentrations plasmatiques. Les réductions posologiques illustrées dans les tableaux sont recommandées dans le cadre de pathologies inflammatoires systémiques telles que le lupus, une indication dans laquelle la prise de l'HCQ est à long terme avec des posologies faibles (200 mg) et en dose unique pour objectif d'éviter la toxicité cumulative rétinienne. Comparé à l'indication COVID-19 ou

des doses plus élevées (600 mg) sont préconisées pour une durée de prise raccourcie de 10 jours, aucune recommandation d'ajustement posologique n'a été posée à l'heure actuelle; néanmoins dans la littérature il a été rapporté des dysfonctions systoliques précoces et réversibles notifiées au  $10^{\rm ème}$  jour de traitement à base d'HQC prise à une posologie de (600 mg/j) chez des terrains à fonction rénale normale et ce dans le contexte de traitement d'une endocardite de Whipple [5].

Du fait du manque de recul sur l'adaptation posologique et afin d'éviter la toxicité cardiaque précoce chez les insuffisants rénaux, une réduction de 50 % de l'HCQ a été proposée. L'évaluation cardiaque de ce patient n'a montré aucune anomalie.

**Tableau 2**. Dose journalière recommandée de l'hydroxy-chloroquine selon le débit de filtration glomérulaire en prévention de la toxicité rétinienne (DFG) [6].

DFG (mL/min)	Dose max journalière d'hydroxychloroquine		
30-50	Maximum 75 % de la dose		
10-30	25–50 % de la dose		
< 10	25- 50 % de la dose- utilise avec précaution		

**Tableau 3**. Dose chez les patients bénéficiant d'une thérapie de remplacement rénal [6].

Thérapie de remplacement rénal	Dose journalière	
CAPD	Non dialysé. Dose pour un	
	DFG<10 mL/min	
HD	Non dialysé. Dose pour un	
	DFG<10 mL/min	
HDF/highFlux	Dialysabilité non connue. Dose pour un	
	DFG<10 mL/min	
CAV/VVHD	Dialysabilité non connue. Dose pour un	
	DFG=10-30 mL/min	

Continuousambulatoryperitonealdialysis (CAPD), intermittenthaemodialysis (HD),Haemodiafiltration (HDF) Continuousarteriovenous/venovenoushaemodialysis (CAV/VVHD) Débit de filtration glomérulaire (DFG).

#### Optimisation thérapeutique de l'hydroxychloroquine

Au niveau du service de pharmacovigilance, unité d'optimisation thérapeutique, une préparation d'hydroxychloroquine dosée a 100 mg a été réalisée selon les étapes suivantes :

I-Calcul de la masse totale du principe actif

Masse totale du principe actif = dosage unitaire demandé x nombre de gélules à préparer (=  $100 \times 30 = 3000 \text{ mg}$ ).

Sachant que le nombre de gélules à préparer = posologie x durée du traitement (=3 x 10 = 30).

#### Déconditionnement d'une spécialité

C'est le calcul du nombre de comprimés à broyer ou de gélules à vider de leur contenu :

N Cp = dosage unitaire demandé x nombre de gélules à préparer

Dosage initial du médicament

 $N Cp = 100 \times 30 / 200 = 15 cp$ 

#### Ajustement du volume du diluant à ajouter

Selon la taille de la gélule désirée on peut calculer le volume du diluant à ajouter. On a besoin de 0,5 ml de diluant pour chaque gélule. Pour 30 gélules on a besoin de 15 ml de diluant.

#### Étapes suivantes :

- Trituration au mortier du principe actif + diluant,
- Préparation du gélulier,
- Remplissage et éjection des gélules,
- Mise en pilulier,
- Étiquetage.

## **SOINS PHARMACEUTIQUES**

#### Prescription médicale

- Hydroxychloroquine gel 100mg 3\*j pendant 10 jours
- Azithromycine 500 mg le premier jour ensuite 250 mg pendant 4 jours
- Cefotaxime 1g 3\*i
- Enoxaparine 4000 UI pendant 10 jours

Notre équipe a procédé à l'analyse pharmaceutique, différents problèmes liés au médicament ont été détectés :

Interaction médicamenteuse : type association déconseillée (hydroxychloroquine/azithromycine).

L'hydroxychloroquine peut prolonger l'intervalle QT. Théoriquement, la coadministration avec médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QT (azithromycine) peut entraîner des effets additifs et un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris la torsade de pointes et la mort soudaine. En général, le risque d'un médicament individuel ou d'une combinaison de médicaments causant une arythmie ventriculaire associée à l'allongement de l'intervalle QT est en grande partie imprévisible, mais peut être accru par certains facteurs de risque sous-jacents, comme le syndrome congénital de l'intervalle QT long, les maladies cardiaques et les électrolytiques perturbations (ex., hypokaliémie, hypomagnésémie). De plus, l'étendue de l'allongement de l'intervalle QT induit par le médicament dépend du médicament en cause et de sa posologie.

## Intervention pharmaceutique

- 1- La Co-administration d'hydroxychloroquine avec d'autres médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QT devrait généralement être évitée. Les patients traités avec de l'hydroxychloroquine devraient être conseillés de consulter rapidement un médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient indiquer la présence de torsades de pointes telles que des étourdissements, des évanouissements, des palpitations, un rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou syncope [09].
- 2- Calcul du Score de Tisdale pour prédire le risque de prolongation de l'intervalle QT [10,11]. ce score est disponible en ligne (https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation#evidence). Le score calculé du patient en question étant égal à 6 équivaut à un score faible : Faible risque de prolongation de l'intervalle QT ; il faut toujours considérer qu'un risque plus élevé peut se développer en fonction de l'évolution clinique et des interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique.

Sur cette base on recommande:

- L'ECG, répété 8 à 12 heures après le début du traitement prolongateur du QT pour rechercher des signes de prolongation du QT, avec une surveillance plus étroite si elle est observée.
- Corriger les anomalies électrolytiques et maintenir la kaliémie > 4,0 mEq / L et le magnésium sérique > 2,0 mg / L.

# Non conformité aux référentiels / contre indication : Lovenox 4000 UI inj/j pendant 10 jours [12].

Rappel: les facteurs de risque des patients candidats à une prophylaxie sont bien connus [13,14,15]: âge, infection aigue, cancer actif, antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), immobilisation prolongée, insuffisance cardiaque chronique et insuffisance respiratoire.

Le patient en question présente deux facteurs de risque (infection covid-19 et hospitalisation) ; ce qui appelle à la nécessité d'une thromboprophylaxie :

**Description du problème** avec le traitement médicamenteux : le patient étant insuffisant rénal terminal, il n'est pas recommandé d'utiliser l'héparine à bas poids moléculaire du fait de la majoration du risque hémorragique.

### **Intervention pharmaceutique**: Substitution / Échange

La clairance du patient étant inférieure à 15 ml/min (8ml/min): on recommande une substitution avec HNF SC (Calciparine selon le registre de l'établissement),

La posologie recommandée figure dans le tableau suivant le risque thromboembolique :

**Tableau 4.** Posologie recommandée en fonction du risque thromboembolique.

Risque thrombo-embolique					
Poids	Bas	Elevé			
50-80 kg	5000 U 2*/j	5000 U 3*/j			

Risque élevé en cas de : cancer actif, antécédents de MTEV, chirurgie récente, thrombophilie connue.

Ceci dit notre patient ayant un risque thromboembolique bas, on recommande une posologie de 5000U 2\*/j.

## Monitorage à suivre pour la recommandation HNF:

Kaliémie, Numération des plaquettes avant traitement et 2\*/semaine pendant le traitement, Bilan hépatique avant traitement, la surveillance de l'anti-Xa ou du TCA n'est pas recommandée lorsque l'héparine est utilisée à visée préventive [16].

## Surdosage / posologie supra thérapeutique :

Cefotaxime (Claforan) 1G 3\*j pendant 10 jours [17].

## Intervention pharmaceutique : Adaptation posologique

Chez les patients ayant une clairance inférieure à 10 ml/min; après une dose initiale normale, les doses d'entretien doivent être réduite de moitié par rapport à la dose normale sans changement de l'intervalle de dose. On recommande une posologie 500 mg/3 \*j après une dose initiale de 1G/3 \*j.

### Monitorage à suivre :

- Bilan hépatique: l'hydroxychloroquine est métabolisé au niveau du foie, il est nécessaire d'évaluer le bilan hépatique avant de commencer le traitement. L'insuffisance hépatique cause une accumulation d'hydroxychloroquine dans les tissus, ce qui équivaut à un surdosage [2].
- *Magnésiémie*: il est nécessaire d'effectuer une magnésémie couplé à une kaliémie pour un monitorage cardiaque optimal [8].

**Déclaration d'intérêts**: les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

#### RÉFÉRENCES

- Arezki.B La chloroquine a prouvé son efficacité avec le rétablissement de 98,2% des patients. journal El Watan -01 juin 2020.
- C. Samer, F. Curtin, KR Ing-Lorenzini, P. Vetter; Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: Évaluation pharmacologique; Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques; Hopitaux Universitaires Genève Date création V 1.0: 11.03.2020
- Société suisse de Pharmacologie clinique et de Toxicologie. Bases de la thérapeutique médicamenteuse2005.
- KATHY MARQUADT, PHARM D; treatment of hydroxychloroquine overdose; American journal of emergency medicine volume 19, number 5, septembre 2001
- Y. Zerbib, M.P. Guillaumont, G. Touati, P. Duhaut, J. Schmidt; Cardiotoxicité précoce de l'hydroxychloroquine; La Revue de médecine interne (2015)
- Ashley C, and Currie A, Eds UK Renal Pharmacy Group. TheRenal Drug Handbook, 2009;p362.
- Bethel M, et al. Hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus with end-stage renaldisease. J Investig Med 2016;64:908–910.
- Samer C,Curtin F, Ing-Lorenzini KR, Vetter P. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: Évaluation pharmacologique. groupe Guidelines COVID HUG. 2020. p13
- 9. https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation#evidence
- 10. https://www.mdcalc.com/tisdale-risk-score-qt-prolongation#evidence
- James E Tisdale 1, Heather A Jaynes; Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients; Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Jul;6(4):479-87
- 12. RCP cefotaxime, ANSM,2017
- Amin AN, Varker H, Princic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. J Hosp Med. mars 2012;7(3):231-8.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med. 9 sept 1999;341(11):793-800.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. févr 2016;149(2):315-52.
- 16. iKb cariologie vasculaire 8éme édition-2018.
- 17. RCP Céfotaxime compte rendu ANSM mai 2020.