

Considérations pour la prise en charge sécuritaire d'une infection au SRAS-CoV-2 au moyen de chloroquine, d'hydroxychloroquine et d'azithromycine

David N. Juurlink MD PhD

■ Citation : *CMAJ* 2020; doi : 10.1503/cmaj.200528; publication hâtive le 8 avril 2020.

Au cours des derniers mois, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) s'est rapidement propagé aux quatre coins de la planète. Comme on s'attend à ce que le nombre de décès causés par la COVID-19 — la maladie qu'il provoque — dépasse le million et qu'il est peu probable qu'un vaccin soit bientôt prêt, le milieu médical tente de déterminer si des médicaments existants pourraient prévenir la maladie ou améliorer l'issue pour les patients infectés. La chloroquine et l'hydroxychloroquine — son produit dérivé — qui sont utilisées depuis des dizaines d'années pour prévenir et traiter le paludisme ainsi que des maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé, ont suscité un grand intérêt en tant que traitements potentiels.

L'optimisme à l'égard de ces médicaments repose sur 2 éléments : l'inhibition de virus issus de la famille des *Coronaviridae* (notamment le virus du SRAS et du SRAS CoV-2) par ces substances *in vitro*¹⁻³, et des données préliminaires mais contradictoires issues d'études menées en Chine et en France⁴⁻⁸. Parmi ces études se trouve un essai clinique ouvert non randomisé réalisé par Gautret et ses collaborateurs⁵, qui portait sur le traitement au moyen d'hydroxychloroquine (combinée chez certains patients à l'azithromycine, un antibiotique de la classe des azalides aux propriétés antivirales présumées⁹) et qui a attiré une attention inhabituelle. Malgré la petite taille de l'échantillon et les importantes limites méthodologiques de cette étude, le président Donald Trump a vanté les mérites de cette combinaison de médicaments en déclarant le 21 mars 2020 qu'elle avait « le potentiel d'être l'une des plus grandes avancées dans l'histoire de la médecine »¹⁰. Quelques jours plus tard, des décès associés à la chloroquine ont été signalés en Afrique et en Arizona (<https://www.theguardian.com/world/2020/mar/24/coronavirus-cure-kills-man-after-trump-touts-chloroquine-phosphate>; <https://www.cnn.com/2020/03/23/africa/chloroquine-trump-Nigeria-intl/index.html>).

Dans l'attente de meilleures données probantes sur le rôle que peuvent jouer ces médicaments dans la lutte contre la pandémie de COVID-19 (s'ils en jouent un), de nombreux médecins ont déjà commencé à s'en servir pour traiter la maladie. Le schéma posologique usuel consiste à prendre quotidiennement de 400 à

POINTS CLÉS

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont généralement bien tolérées, mais les médecins et les patients devraient connaître les événements indésirables graves qui pourraient survenir même lors d'un traitement de courte durée.
- Les risques du traitement comprennent l'allongement de l'intervalle QTc (en particulier en cas de cardiopathie préexistante ou de prise concomitante d'azithromycine), l'hypoglycémie, les effets neuropsychiatriques, les interactions médicamenteuses et l'hypersensibilité idiosyncrasique.
- La grande variabilité génétique qui existe quant à la métabolisation de ces médicaments influence leur innocuité et leur efficacité.
- La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont extrêmement toxiques en cas de surdose.
- D'ici à ce qu'on ait de meilleures données probantes sur le rôle de ces médicaments dans le traitement ou la prévention de la maladie à coronavirus 2019 (s'ils en jouent un), le risque de préjudices possibles rares, mais graves de ces médicaments peut être atténué par la sélection et le suivi minutieux des patients.

600 mg d'hydroxychloroquine pendant 5 jours, un traitement dont la dose cumulative est comparable à celle du traitement sur 48 heures du paludisme sensible à la chloroquine causé par le *Plasmodium falciparum*. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques] a autorisé d'urgence le recours à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine pour traiter la COVID-19¹¹, et le groupe de travail du Indian Council of Medical Research COVID-19 National Task Force [Groupe de travail du Conseil indien de recherche médicale sur la COVID-19] a également recommandé d'utiliser l'hydroxychloroquine comme traitement prophylactique chez les travailleurs de la santé¹².

La présente revue donne un aperçu des principaux préjudices potentiels associés à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine — et, dans une moindre mesure, à l'azithromycine — et se penche sur la prise en charge des événements indésirables selon les meilleures données probantes disponibles (encadré no 1).

Encadré no 1 : Données utilisées pour la présente revue

Des recherches ont été menées dans PubMed pour trouver des articles publiés entre 1966 et 2020 portant sur les événements indésirables associés à la chloroquine, à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine. Aucune restriction n'a été imposée quant au type d'article. Les revues ont toutefois été privilégiées, et leurs bibliographies ont été examinées pour trouver d'autres articles qui pourraient être passés inaperçus à la première recherche.

Quels sont les effets indésirables potentiels de la chloroquine, de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine?

Outre les effets indésirables courants, comme le prurit, la nausée et les céphalées, la chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent prédisposer les patients à des arythmies potentiellement mortelles, qui peuvent être aggravées par la prise concomitante d'azithromycine. Parmi les autres préjudices rares, mais graves, notons l'hypoglycémie, les effets neuropsychiatriques, l'hyper-sensibilité idiosyncrasique et les interactions médicamenteuses, qui sont tous grandement influencés par la variabilité génétique. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont également très toxiques en cas de surdose.

Allongement de l'intervalle QTc

La chloroquine et l'hydroxychloroquine nuisent toutes deux à la repolarisation ventriculaire, allongeant ainsi l'intervalle QTc et augmentant le risque de torsades de pointes (TdP). Cet effet dépend de la dose prise : des études sur des volontaires ont montré un allongement moyen de l'intervalle QTc de l'ordre de 6,1 ms après la prise d'une dose de 600 mg, et de 28 ms après la prise d'une dose de 1200 mg^{13,14}. Il varie toutefois d'une personne à l'autre et peut être marqué. Par exemple, sur 30 enfants ayant suivi un traitement antipaludique de courte durée à la chloroquine, 1 a présenté un allongement de l'intervalle QTc de 64 ms après une seule journée de traitement¹⁵.

À elle seule, l'azithromycine n'allonge généralement pas de façon importante l'intervalle QTc¹⁶; toutefois, lorsqu'elle est combinée à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine, elle peut en théorie accroître le risque de TdP. Heureusement, un modèle animal n'a pas permis de prouver cette interaction¹⁷, et cette combinaison médicamenteuse a été utilisée sans problème chez des patients atteints de paludisme^{18,19}. Néanmoins, étant donné l'utilisation limitée de ces médicaments auprès de patients qui ont contracté la COVID-19 et les risques associés à leur utilisation chez des patients qui ont une cardiopathie ou qui prennent d'autres médicaments ralentissant la repolarisation, il est recommandé de mesurer l'intervalle QTc avant le traitement, puis chaque jour jusqu'à l'arrêt de celui-ci, surtout si la prise concomitante d'azithromycine est prescrite. Le suivi quotidien est peu pratique en cas de traitement prophylactique, mais l'évaluation préalable de l'intervalle QTc est tout de même conseillée, en particulier en présence d'une cardiopathie. Il est prudent de corriger tout déséquilibre électrolytique et, lorsque c'est possible, d'éviter ou de réduire le plus possible la prise d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (encadré no 2).

Encadré no 2 : Ressources utiles pour les médecins

- Site Web de l'Université de Liverpool sur les interactions médicamenteuses COVID-19 (www.covid19-druginteractions.org/)
- Le Département de médecine de l'Université de l'Indiana offre une ressource qui aide les médecins à reconnaître les interactions médicamenteuses potentiellement nocives (<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>).
- Le site Web CredibleMeds (www.crediblemeds.org/) aide les médecins à repérer les autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT.

Hypoglycémie

Des études de cas ont fait état d'hypoglycémie grave associée tant à la chloroquine qu'à l'hydroxychloroquine chez des patients atteints de paludisme, de lupus ou d'une autre maladie chronique²⁰⁻²³. Les causes de cet effet (en excluant l'hypoglycémie associée au paludisme) sont multifactorielles et comprennent la réduction de la clairance de l'insuline, l'accroissement de la sensibilité à cette dernière et l'augmentation de la libération d'insuline par le pancréas²⁴. Chez 250 patients atteints de diabète de type 2 mal maîtrisé refusant de prendre de l'insuline, l'hydroxychloroquine (à raison de 400 mg/jour) a été associée à une baisse marquée de la glycémie veineuse à jeun, de l'hémoglobine A_{1c} et du poids corporel, et 2 % des patients ont développé une hypoglycémie au cours des 48 mois de l'étude²⁵.

Les médecins devraient aviser les patients traités à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine qu'une hypoglycémie est possible et devraient en expliquer les manifestations. La prise en charge de l'hypoglycémie comprend l'arrêt du médicament et l'administration d'un supplément de glucose ou, au besoin, de dextrose par voie parentérale. Chez les patients qui présentent une hypoglycémie grave ou récurrente, l'octréotide (50 à 100 µg par voie intraveineuse ou sous-cutanée aux 8 heures) est un analogue de la somatostatine bien toléré qui inhibe la libération d'insuline par le pancréas et peut aider à atténuer l'hyperinsulinémie pouvant survenir après l'administration intraveineuse de fortes doses de dextrose²⁶.

Effets neuropsychiatriques

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont reconnues pour entraîner une vaste gamme d'effets neuropsychiatriques, comme l'agitation, l'insomnie, la confusion, la manie, les hallucinations, la paranoïa, la dépression, la catatonie, la psychose et l'idéation suicidaire²⁷. Ces effets peuvent survenir à tout âge²⁸, que ces médicaments soit pris à court ou à long terme²⁹⁻³², chez des patients avec ou sans antécédents de troubles de santé mentale^{28,32}. Ces effets devraient disparaître une fois les médicaments cessés, quoique les symptômes puissent prendre du temps à se résorber³³. Les patients et les médecins devraient savoir que l'apparition ou l'aggravation de symptômes neuropsychiatriques peut être un effet indésirable du traitement. À l'heure actuelle, en raison du manque de preuve quant à l'utilisation d'agents antipaludiques pour la prévention et le traitement de l'infection au SRAS-CoV-2, il pourrait être judicieux d'éviter de prescrire ces médicaments aux patients ayant un trouble de santé mentale sous-jacent, du moins jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles.

Toxicité hématologique

Bon nombre de médecins associent les agents antipaludiques à l'hémolyse oxydative, en particulier chez les patients qui présentent un important déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). La primaquine est connue pour entraîner ce type d'hémolyse, mais la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont moins susceptibles de le faire. Dans le cadre d'un examen des dossiers de 275 patients atteints de maladies rhumatismales dont 11 ont été documentés comme ayant une déficience en G6PD, aucun épisode d'hémolyse associée à la prise d'hydroxychloroquine n'a été relevé en plus de 700 mois de traitement³⁴. Les anomalies hématologiques comme la lymphopénie, l'éosinophilie et la lymphocytose atypique peuvent être des manifestations de réactions idiosyncrasiques à médiation immunitaire, décrites plus loin.

Variabilité génétique

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont toutes deux métabolisées par le cytochrome CYP2D6 (un groupe d'enzymes hépatique de la famille des cytochromes P450) dont l'expression varie d'une personne à l'autre en raison de polymorphismes génétiques^{35,36}. Environ 7 % des Nord-Américains blancs ont une enzyme non fonctionnelle, ce qui se traduit par un phénotype de métaboliseur lent, tandis que de 1 % à 2 % ont une duplication génique entraînant un phénotype de métaboliseur ultrarapide; la prévalence de ces phénotypes varie toutefois en fonction de l'origine ethnique³⁷. Cette variabilité génétique influence la réponse au traitement contre le paludisme et les maladies inflammatoires chroniques, de même que le risque d'événements indésirables^{38,39}.

Interactions médicamenteuses

Outre le fait qu'elles sont des substrats du CYP2D6, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent l'activité de celui-ci, possiblement par inhibition compétitive⁴⁰. Cette caractéristique pourrait influencer l'état d'autres médicaments dont la métabolisation dépend du CYP2D6. Par exemple, l'hydroxychloroquine augmente l'exposition systémique au métoprolol administré par voie orale d'environ 65 %, et sa concentration maximale de 72 %⁴¹. Bien que les données soient limitées, il est raisonnable de croire que la chloroquine et l'hydroxychloroquine potentialisent les autres substrats du CYP2D6 (carvédilol et beaucoup d'autres) et nuisent à l'efficacité de promédicaments dont l'activation dépend du CYP2D6, comme la codéine et le tramadol⁴². En effet, la chloroquine et l'hydroxychloroquine ont le potentiel d'accélérer le sevrage d'opioïdes chez les patients qui prennent régulièrement ces médicaments.

Contrairement à l'érythromycine et à la clarithromycine, 2 médicaments de la même famille, l'azithromycine n'entraîne qu'une faible inhibition des enzymes du cytochrome P450 ou des protéines de transport des médicaments comme la glycoprotéine P⁴³. Par conséquent, l'azithromycine est moins susceptible d'être à l'origine d'une interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique (encadré no 2).

Réactions indésirables à médiation immunitaire

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont déjà été en cause dans diverses réactions cutanées indésirables graves, comme le syndrome Stevens-Johnson⁴⁴, la nécrolyse épidermique tox-

ique^{45,46} et le syndrome de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse se manifestant par une éosinophilie et des symptômes systémiques]^{47,48}. Quoique rares, ces réactions devraient être soupçonnées chez les patients qui présentent une fièvre d'apparition récente, de l'exanthème ou une mucosite dans les semaines qui suivent l'amorce du traitement, surtout en présence de nouvelles anomalies hématologiques (p. ex., lymphopénie, éosinophilie ou lymphocytose atypique) ou de lésions hépatiques ou rénales d'étiologie inconnue.

Autres préoccupations en lien avec l'innocuité

Rien n'indique que la chloroquine, l'hydroxychloroquine et l'azithromycine sont préjudiciables pour un fœtus; la grossesse n'est donc pas une contre-indication à leur utilisation^{49,50}. Les risques à long terme du traitement comprennent la rétinopathie, la myopathie vacuolaire, la neuropathie, la myocardiopathie restrictive et les troubles de la conduction cardiaque⁵¹⁻⁵³. Ces risques sont négligeables dans le cadre du traitement du SRAS-CoV-2, mais pourraient revêtir une certaine importance si ces médicaments sont utilisés pour une prophylaxie à long terme.

Surdose

En cas de surdose, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont extrêmement toxiques et entraînent des symptômes ressemblant à ceux d'une intoxication aux antidépresseurs cycliques. Une surdose intentionnelle ou accidentelle peut provoquer l'apparition rapide de symptômes de toxicité du système nerveux central (convulsions et coma), une défaillance cardiovasculaire (notamment par l'inhibition des canaux calciques et potassiques entraînant un élargissement du complexe QRS et un allongement de l'intervalle QT, respectivement), ainsi qu'une hypokaliémie découlant des changements intracellulaires⁵⁴. Le traitement d'une surdose en est principalement un de soutien; il comprend l'administration rapide de charbon activé, de même que l'administration intraveineuse de benzodiazépines et de vasopresseurs (selon les besoins), ou encore de bicarbonate de sodium ou d'une solution saline hypertonique en cas d'élargissement important du complexe QRS et d'arythmies connexes. Il comprend également la prise en charge judicieuse de l'hypokaliémie et l'évitement d'une surcorrection. Il est recommandé de consulter d'urgence un centre antipoison dans tous les cas de surdose.

Ces médicaments pourraient-ils aggraver la COVID-19?

Le potentiel de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19 a suscité beaucoup d'optimisme (et, dans certains cas, d'enthousiasme), mais on n'a accordé que peu d'attention à la possibilité que ces médicaments puissent avoir une influence négative sur l'évolution de la maladie. Par exemple, certains ont avancé l'hypothèse que l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T auxiliaires et de la production ou de l'efficacité de l'interleukine-2 pourrait involontairement faire augmenter la réponse inflammatoire des patients infectés, empirant ainsi leur

état de santé⁵⁵. La possibilité que ces médicaments exercent une influence négative sur les issues souligne le besoin urgent de mener des essais cliniques randomisés de haute qualité, bien que la tenue de tels essais soit quelque peu contre-intuitive lorsque nous sommes confrontés à une pandémie qui ne cesse de prendre de l'ampleur⁵⁶.

L'utilisation de ces médicaments pour prévenir ou traiter la COVID-19 pourrait-elle mener à une pénurie pour des patients atteints d'autres problèmes de santé?

Les effets immunomodulateurs de l'hydroxychloroquine sont indispensables à un sous-groupe de patients atteints de lupus érythémateux disséminé, de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante, de sarcoïdose ou d'autres maladies chroniques. Une augmentation marquée des ordonnances en raison des hypothèses sur le rôle que pourraient jouer ces médicaments dans la prévention ou le traitement de l'infection au SRAS-CoV-2 risque de réduire la disponibilité de ceux-ci pour les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique contre laquelle leur efficacité est prouvée. Au moins 2 fabricants ont annoncé leur intention d'accroître leur production d'hydroxychloroquine pour répondre à l'augmentation anticipée de la demande⁵⁶.

Conclusion

À l'heure actuelle, le recours à la chloroquine, à l'hydroxychloroquine ou à l'azithromycine pour prévenir ou traiter l'infection au SRAS-CoV-2 est principalement appuyé par des données d'études in vitro et d'études peu fiables sur les humains. Les médecins et les patients devraient connaître les nombreux effets indésirables rares, mais potentiellement mortels, que peuvent entraîner ces médicaments s'ils sont utilisés avant que des études bien conçues en déterminent les bienfaits (s'il y en a) dans la prévention et le traitement de la COVID-19. Le risque de préjudices associés au traitement peut être atténué par la sélection et le suivi minutieux des patients.

References

- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 le 9 mars [Cyberpublication avant impression] pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 le 20 mars [Cyberpublication avant impression]. 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020;49. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020 le 31 mars. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
- Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020 le 30 mars [Cyberpublication avant impression]. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
- Li C, Zu S, Deng YQ, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. *Antimicrob Agents Chemother* 2019 le 16 septembre [Cyberpublication avant impression]. pii: AAC.00394-19. doi: 10.1128/AAC.00394-19.
- Trump DJ. HYDROXYCHLOROQUINE & AZITHROMYCIN, taken together, have a real chance to be one of the biggest game changers in the history of medicine. The FDA has moved mountains ... [Tweet] Le 21 mars 2020. Accessible ici : <https://twitter.com/realdonaldtrump/status/1241367239900778501?lang=en> (consulté le 3 avril 2020).
- Hinton D. Re: Request for emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 Coronavirus disease [response letter to Bright R]. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; Le 28 mars 2020. Accessible ici : www.fda.gov/media/136534/download (consulté le 1er avril 2020).
- Web Service Desk. What is hydroxychloroquine, the drug recommended by ICMR? *Indian Express* [New Delhi]. Accessible ici : <https://indianexpress.com/article/what-is/what-is-hydroxychloroquine-coronavirus-covid-19-6329181/> (consulté le 3 avril 2020).
- Mzayek F, Deng H, Mather FJ, et al. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials* 2007;2:e6.
- Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, et al. Pharmacokinetic interactions between primaquine and chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58: 3354-9.
- Ursing J, Rombo L, Eksborg S, et al. High-dose chloroquine for uncomplicated plasmodium falciparum malaria is well tolerated and causes similar QT interval prolongation as standard-dose chloroquine in children. *Antimicrob Agents Chemother* le 21 février 2020;64. pii: e01846-19. doi: 10.1128/AAC.01846-19.
- Juurlink DN. The cardiovascular safety of azithromycin. *CMAJ* 2014;186:1127-8.
- Fossa AA, Wisniowski T, Duncan JN, et al. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:929-38.
- Sagara I, Oduro AR, Mulenga M, et al. Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. *Malar J* 2014;13:458.
- Chandramohan D, Dicko A, Zongo I, et al. Effect of adding azithromycin to seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med* 2019;380:2197-206.
- El-Solia A, Al-Otaibi K, Ai-Hwiesh AK. Hydroxychloroquine-induced hypoglycaemia in non-diabetic renal patient on peritoneal dialysis. *BMJ Case Rep* le 18 avril 2018;2018. pii: bcr-2017-223639. doi: 10.1136/bcr-2017-223639.
- Unübol M, Ayhan M, Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17:46-7.
- Abu-Shakra M, Lee P. Hypoglycemia: an unusual adverse reaction to chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:95.
- Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *J Rheumatol* 1999;26:195-6.
- Powrie JK, Smith GD, Shojaae-Moradie F, et al. Mode of action of chloroquine in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1991; 260:E897-904.
- Gupta A. Real-world clinical effectiveness and tolerability of hydroxychloroquine 400 mg in uncontrolled type 2 diabetes subjects who are not willing to initiate insulin therapy (HYQ-Real-World Study). *Curr Diabetes Rev* 2019;15:510-9.
- Boyle PJ, Justice K, Krentz AJ, et al. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:752-6.
- Mohan D, Mohandas E, Rajat R. Chloroquine psychosis: A chemical psychosis? *J Natl Med Assoc* 1981;73:1073-6.
- Aneja J, Goya D, Choudhary B. Psychosis consequent to antimalarial drug use in a young child. *J Family Med Prim Care* 2019;8:1781-3.
- Bhatia MS. Chloroquine-induced psychiatric complications. *Br J Psychiatry* 1991;159:735.
- Das P, Rai A, Chopra A, et al. Psychosis likely induced by hydroxychloroquine in a patient with chronic Q fever: a case report and clinically relevant review of pharmacology. *Psychosomatics* 2014;55:409-13.

31. Hsu W, Chiu N, Huang S. Hydroxychloroquine-induced acute psychosis in a systemic lupus erythematosus female. *Acta Neuropsychiatr* 2011;23:318-9.
32. Kwak YT, Yang Y, Park SY. Chloroquine-associated psychosis mimicking very late-onset schizophrenia: case report. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:1096-7.
33. Maxwell NM, Nevin RL, Stahl S, et al. Prolonged neuropsychiatric effects following management of chloroquine intoxication with psychotropic polypharmacy. *Clin Case Rep* 2015;3:379-87.
34. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, et al. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:481-5.
35. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, et al. Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:184-90.
36. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:689-723.
37. Neafsey P, Ginsberg G, Hattis D, et al. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): population distribution of CYP2D6 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009;12:334-61.
38. Chamnanphon M, Gaedigk A, Puangpetch A, et al. Pharmacogene variation in Thai *Plasmodium vivax* relapse patients treated with a combination of primaquine and chloroquine. *Pharmgenomics Pers Med* 2020;13:1-12.
39. Elewa H, Wilby KJ. A review of pharmacogenetics of antimalarials and associated clinical implications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2017;42:745-56.
40. Masimirembwa CM, Hasler JA, Johansson I. Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:35-8.
41. Somer M, Kallio J, Pesonen U, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:549-54.
42. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, et al. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:78-83.
43. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors [erratum publié à cet effet dans le *Arthritis Rheum* 2011;63:3521]. *Arthritis Rheum* 2011;63:2226-37.
44. Leckie MJ, Rees RG. Stevens-Johnson syndrome in association with hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:473-4.
45. Cameron MC, Word AP, Dominguez A. Hydroxychloroquine-induced fatal toxic epidermal necrolysis complicated by angioinvasive rhizopus. *Dermatol Online J* le 15 novembre 2014;20. pii: 13030/qt1q90q0h5.
46. Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:457-8.
47. Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, et al. Pustular DRESS syndrome secondary to hydroxychloroquine with EBV reactivation. *J Drugs Dermatol* 2019;18:207-9.
48. Volpe A, Marchetta A, Caramaschi P, et al. Hydroxychloroquine-induced DRESS syndrome. *Clin Rheumatol* 2008;27:537-9.
49. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020 le 23 mars [Cyberpublication avant impression]. pii: S0002-9378(20)30343-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
50. Sarkar M, Woodland C, Koren G, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006;6:18.
51. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)* 2017;31:828-45.
52. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000;27:2927-31.
53. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018;41:919-31.
54. de Olano J, Howland MA, Su MK, et al. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. *Am J Emerg Med* 2019;37:2264.e5-2264.e8.
55. Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine/hydroxychloroquine be harmful in coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis* 2020 le 24 mars [Cyberpublication avant impression]. pii: ciaa321. doi: 10.1093/cid/ciaa321.
56. Silverman E. Teva and Mylan to jumpstart production of old malaria drug to fight the novel coronavirus. Le 19 mars 2020. *STAT* [Boston]. Accessible ici : <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/03/19/teva-mylan-coronavirus-covid19-malaria/> (consulté le 30 mars 2020).

Intérêts concurrents : Aucun déclaré.

Cet article a été commandé et n'a pas été révisé par les pairs.

Affiliations : Division de pharmacologie et de toxicologie clinique, Centre des sciences de la santé Sunnybrook; Département de médecine et de pédiatrie, Université de Toronto; IRSS; Centre antipoison de l'Ontario, Toronto (Ontario).

Financement : Aucun.

Remerciements : L'auteur souhaite remercier Bryan Hayes, Moira Kapral, Todd Lee, Andrew Morris et Mark Yarema pour leurs commentaires utiles sur les versions précédentes du présent article.

Correspondance : David Juurlink, david.juurlink@ices.on.ca