

COVID-19 – Plaquenil – Insuffisance rénale

Luc Radermacher

Introduction

La pandémie 2020 au COVID-19 conduit le corps médical à trouver en urgence un traitement curatif, surtout pour les formes sévères avec ARDS. Le degré d'urgence actuel ne permet pas d'envisager un nouvel antiviral ou un vaccin spécifique, le temps de développement de ces nouveautés étant beaucoup trop long. Seul Remdesivir (un antiviral proposé par la société Gilead), qui semble avoir une activité contre les coronavirus et a déjà utilisé avec succès lors de l'épidémie Ebola en 2013-14, pourrait rapidement être disponible.

Plusieurs médicaments déjà disponibles sur le marché sont proposés, mais seule l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), éventuellement en association à l'azithromycine, semble apporter un réel bénéfice (1,2). En effet, Kaletra® (Lopinavir + Ritonavir), également proposé, vient d'être déclaré inefficace (3).

L'usage du Plaquenil en cas d'insuffisance rénale pose problème du fait d'une importante modification de sa pharmacocinétique, avec allongement de sa demi-vie d'élimination et risque d'intoxication (4,5). L'hydroxychloroquine (HCQ) ne présente par contre pas de néphrotoxicité (6). Dans le cadre d'un traitement de courte durée (moins de 15 jours) mais à doses élevées, sont surtout à prendre en considération le risque d'allongement du QT et les troubles secondaires du rythme cardiaque (4,7,8), ainsi que le risque d'hépatite aiguë (9,10). Un risque d'hypoglycémie est également décrit chez le patient dialysé (11). Les risques de neuromyotoxicité (12) de rétinopathie (13,14,15) et d'agranulocytose (16,17), qui n'apparaissent qu'après plusieurs mois, sont par contre faibles.

Notre objectif ici est de proposer une posologie du Plaquenil®, efficace et sûre, adaptée aux différents stades de l'insuffisance rénale et pour les différentes techniques de dialyse.

Plaquenil – Résumé des données pharmacologiques (18,19,20,21,22):

Pharmacodynamique

Plaquenil est un dérivé bien toléré de la 4-aminoquinoléine. Son action complexe sur les coronavirus n'est pas totalement élucidée. Il a une activité antivirale directe in vitro et contribue à atténuer la réponse inflammatoire et le choc cytokinique (23).

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale absolue excellente (75%)
- Volume de distribution très large (> 100 l/kg)
- Moyennement fixé aux protéines sériques (30-50 %)
- T_{1/2} long même en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale (40 jours)
- Métabolisation hépatique
- Substrat et inhibiteur du CYP2D6

- Excrétion rénale variable selon les études et les monographies (16 - 60%)
- Dialysance probablement faible du fait du volume de distribution très large

Plaquenil – Interactions médicamenteuses à risques (18,19,24)

Interactions pharmacodynamiques

- Majoration de l'allongement QT (antiarythmiques de classe IA et III, digitaliques, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, quinolones, macrolides, ...)
- Majoration du risque hypoglycémiant (antidiabétiques, SSRI, IMAO, androgènes, ...)
- Majoration du risque hépatique (tous les agents hautement hépatotoxiques)

Interactions pharmacocinétiques

- En tant que substrat du CYP2D6, risque toxique accru de HCQ avec bupropion, cinacalcet, fluoxétine, mirabegron, paroxétine, propafénone, ritonavir et terbinafine
- En tant qu'inhibiteur du CYP2D6, risque de majoration de la toxicité de codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine, flécaïnide, oxycodone, propafénone et tramadol
- Une interaction avec la ciclosporine est décrite, avec augmentation des taux résiduels

Plaquenil – Indication dans le cadre du traitement du COVID-19

Traitement de tous les patients dépistés et confirmés positifs pour le COVID-19, hospitalisés dans ce cadre. Les patients hémodialysés en centre sont à considérer comme les hospitalisés, et donc à traiter. Association éventuelle à l'azithromycine 500 mg, 1x/24h pendant 5-6 jours (1), à réserver au patients en soins intensifs. L'azithromycine ne nécessite aucune adaptation des doses chez les insuffisants rénaux, mais augmente le risque d'allongement du QT, ce qui justifie une surveillance rapprochée (Monitoring continu).

Plaquenil - Surveillance particulière sous traitement

- Surveillance ECG (1x/j) ou monitoring ECG (continu) de l'intervalle QT
- Surveillance de la glycémie 2-3x/24h
- Surveillance des tests hépatiques (Bilirubine, TGO, TGP, LDH) 1x/24h

Plaquenil – Doses proposées dans l'insuffisance rénale et en dialyse, pour un traitement curatif du COVID-19 (1,2)

DOSE de CHARGE		- Information exclusivement destinée au traitement des adultes -
Mode		Monitoring thérapeutique sanguin
Oral	400 mg	Glycémie, tests hépatiques
DOSE D'ENTRETIEN NORMALE		
(PAS D'INSUFFISANCE HEPATORENALE)		400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 2-3x/24h pendant 4-10 jours
DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE RENALE		
Stade 1 - DFG ≥ 90 ml/min		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 2-3x/24h pendant 4-10 jours
Stade 2 - DFG = 60-89 ml/min		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 2-3x/24h pendant 4-10 jours
Stade 3 - DFG = 30-59 ml/min		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 2x/24h pendant 4-10 jours
Stade 4 - DFG = 15-29 ml/min		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 300 mg, 1x/24h pendant 4-10 jours
Stade 5 - DFG < 15 ml/min		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 1x/24h pendant 4-10 jours
DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE HEPATIQUE		
Score de Child Pugh B/C		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 2x/24h pendant 4-10 jours
Syndrome hépato-rénal		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 1x/24h pendant 4-10 jours
ADAPTATION AUX TECHNIQUES DE DIALYSE		
Hémodialyse		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 1x/24h pendant 4-10 jours
Hémodiafiltration		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 1x/24h pendant 4-10 jours
Supplément en hémodialyse		-
Dialyse péritonéale		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 200 mg, 1x/24h pendant 4-10 jours
Techniques d'hémodialyse continue (CRRT)		(!!!) 400 mg après 12h; ensuite 300 mg, 1x/24h pendant 4-10 jours
(!!!) = Recommandation basée exclusivement sur des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et/ou sur l'expérience des auteurs !		
DESINTOXICATION PAR TECHNIQUES D'EPURATION EXTRACORPORELLE		
Hémodialyse		-
CRRT		(!!!) +
Hémoperfusion (charbon de bois)		?
Plasmaphérèse		(!!!) -
+++ = Très Bon, ++ = Moyen, + = Faible, - = Inefficace, ? = Indéterminé		

Bibliographie

1. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Gautre P, Lagierac JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Esteves Vieira V, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20. [Epub ahead of print]
2. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. Zhou D, Dai SM, Tong Q. J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 20. [Epub ahead of print]

3. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. [Epub ahead of print]
4. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. Furst DE. *Lupus*. 1996 Jun;5 Suppl 1:S11-5.
5. Hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus with end-stage renal disease. Bethel M, Yang FM, Li S, Nahman NS, Oliver AM, Machua W, Carbone LD. *J Investig Med*. 2016 Apr;64(4):908-10.
6. Hydroxychloroquine Use and Risk of CKD in Patients with Rheumatoid Arthritis. Wu CL, Chang CC, Kor CT, Yang TH, Chiu PF, Tarng DC, Hsu CC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 May 7;13(5):702-709.
7. Life Threatening Severe QTc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. *Case Rep Cardiol*. 2016;2016:4626279.
8. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. Chen CY, Wang FL, Lin CC. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):173-5.
9. Fulminant hepatic failure secondary to hydroxychloroquine. Makin AJ, Wendon J, Fitt S, Portmann BC, Williams R. *Gut*. 1994 Apr;35(4):569-70.
10. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. Giner Galvañ V, Oltra MR, Rueda D, Esteban MJ, Redón J. *Clin Rheumatol*. 2007 Jun;26(6):971-2.
11. Hydroxychloroquine-induced hypoglycaemia in non-diabetic renal patient on peritoneal dialysis. El-Solia A, Al-Otaibi K, Ai-Hwiesh AK. *BMJ Case Rep*. 2018 Apr 18;2018.
12. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. Stein M, Bell MJ, Ang LC. *J Rheumatol*. 2000 Dec;27(12):2927-31.
13. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfrikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. *Ann Rheum Dis*. 1996 Mar;55(3):187-9.
14. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. *Arthritis Rheum*. 1997 Aug;40(8):1482-6.

15. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1321-6.
16. Hydroxychloroquine-induced agranulocytosis in a patient with long-term rheumatoid arthritis. Sames E, Paterson H, Li C. *Eur J Rheumatol*. 2016 Jun;3(2):91-92.
17. Agranulocytosis and hydroxychloroquine. Propp RP, Stillman JS. *N Engl J Med*. 1967 Aug 31;277(9):492-3.
18. https://www.uptodate.com/contents/hydroxychloroquine-drug-information?search=hydroxychloroquine%20toxicity&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&display_rank=1
19. <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr>
20. https://www.onmeda.fr/medicament/plaquenil-93644146/details.html#HOW_DOES_IT_WORK
21. <https://www.rxlist.com/plaquenil-drug.htm#clinpharm>
22. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>
23. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 11:105938. [Epub ahead of print]
24. <https://www.cbip.be/fr/chapters/1?matches=Interactions%7Cinteractions&frag=9990243>