

### Intoxication à la chloroquine : cas clinique chez un Réunionnais.

#### Observation

Un homme de 65 ans, habitant à La Réunion, aux antécédents d'éthylisme chronique, de dépression, d'HTA et de cardiopathie ischémique est pris en charge à domicile pour des troubles de la conscience et un état de choc. Il est habituellement traité par aténolol, divalproate de sodium (Dépakote®), acétylsalicylate de lysine (Kardégic®), emisulpride (Solian®), oxazépam (Séresta®) et ramépril (Triatec®).

A l'arrivée du SMUR, il est noté un coma (score de Glasgow 3/15), une hypotension artérielle à 90/50 mmHg. L'ECG inscrit un rythme sinusal, un bloc de branche droite, un QT corrigé à 0,46 mm. On trouve sur les lieux une lettre indiquant la prise de 50 comprimés à 100 mg (5 g) de chloroquine (Nivaquine®). Après intubation, le patient reçoit sur place 100 ml de bicarbonate de sodium à 8,4%, et 1 mg/kg de diazépam (Valium®).

A l'admission dans le service de Réanimation Polyvalente du CHU Félix Guyon, l'hémodynamique est précaire, avec une pression artérielle à 80 mmHg nécessitant l'introduction d'adrénaline en perfusion continue. L'échocardiographie transthoracique objective un dysfonctionnement ventriculaire gauche sévère avec FeVG à 25%. La biologie montre une acidose métabolique avec une hyperlactatémie à 4,6 mmol/l, sans dysfonctionnement rénal ou hépatique, une troponine normale, une hypokaliémie à 3 mmol/l.

#### Questions

1. Quel est votre diagnostic ?
2. Quelle est la dose toxique de la chloroquine ?
3. Quel est le mécanisme d'action de la chloroquine ?
4. Quels sont les signes cliniques de l'intoxication à la chloroquine ?
5. Quelle est la prise en charge chez ce malade admis en réanimation ?
6. Pourquoi utilise-t-on le diazépam dans le traitement de l'intoxication par la chloroquine ? A quelle posologie ?
7. Le lavage gastrique est-il utile dans ce type d'intoxication ?
8. Quelle peut être l'évolution ?
9. Quels sont les signes cliniques et/ou paracliniques qui ont valeur d'orientation en l'absence d'un contexte anamnestique ?

#### Discussion

1. La survenue d'un coma dans un contexte de prise d'une quantité importante de chloroquine permet de poser le diagnostic d'intoxication aiguë à la chloroquine.
2. La dose toxique de la chloroquine, associée à la survenue de troubles cardio-vasculaires, est de 4 g.
3. La chloroquine possède un effet stabilisant de membrane par inhibition des canaux sodiques proche de celui des anti-arythmiques de classe I a (quinidiniques). Cette propriété est responsable d'un allongement de la dépolarisation, de la repolarisation et de la période réfractaire et globalement d'un ralentissement de la conduction intracardiaque et d'une diminution de l'automatisme.
4. Le tableau clinique associe des troubles neurosensoriels variés allant jusqu'au coma, des vomissements et une hypotension liée à l'effet dépresseur myocardique et à une vasodilatation. La survenue d'un arrêt cardiaque brutal n'est pas rare. L'hypokaliémie est fréquente.
5. La prise en charge des formes graves (dose ingérée  $\geq 4$ g, QRS  $> 0,10$  s, PAS  $< 100$  mmHg) fait appel à la ventilation mécanique, à l'adrénaline, au diazépam et aux sels de sodium molaires en cas d'élargissement du QRS. L'assistance circulatoire extracorporelle (ECMO) occupe désormais, quand elle est possible, une place privilégiée dans la prise en charge des intoxications aux cardiotropes et doit être discutée précocement avant la survenue d'une défaillance myocardique et rénale qui ne permettra plus l'élimination

de la chloroquine, laquelle n'est pas dialysable.

En pratique, après mise en place de voies veineuses, le traitement va comporter dans l'ordre :

- une expansion volémique par sels de sodium molaire,
- une perfusion d'adrénaline, à la seringue électrique à la posologie initiale de 0,25 microgrammes/kg/mn,
- une intubation après injection d'un agent hypnotique et une ventilation contrôlée,
- le diazépam à la dose de 2 mg/kg en 30 mn,
- la correction de l'hypokaliémie.

6. Bien qu'il ne soit ni un antidote, ni un antagoniste de la chloroquine, le diazépam est utilisé en raison d'une présomption d'efficacité. Après la dose initiale de 2 mg/kg en 30 mn, la posologie est de 3 à 4 mg/kg/24 heures. Il faut préciser que malgré ces doses de diazépam, la sédation est difficile à obtenir chez certains patients.

7. Le lavage gastrique présente toujours un danger important dans ce type d'intoxication. Il n'est utile, en l'absence de vomissements, que s'il est pratiqué avant la 6<sup>ème</sup> heure chez un malade intubé.

8. L'intoxication à la chloroquine évolue constamment vers le décès en l'absence de prise en charge dans une unité de réanimation. Sous traitement associant l'administration d'adrénaline, une ventilation assistée, une neutralisation de la chloroquine par le diazépam la mortalité reste de l'ordre de 10%. En pratique, l'évolution est imprévisible, avec la survenue à tout moment d'une asystolie ou d'un trouble rythmique ventriculaire grave (tachycardie ventriculaire, torsades de pointes).

9. Les signes neurosensoriels (obnubilation, bourdonnements d'oreille, vertiges, diplopie) sont des signes cliniques précoces apparaissant vers la 3<sup>ème</sup> heure d'une intoxication  $\geq 1,5$  g. Ils sont accompagnés d'une hypotension artérielle, d'une tachycardie sinusale avec aplatissement de l'onde T sur l'ECG et d'une hypokaliémie.

**Note** : en pays d'endémie palustre, l'intoxication accidentelle ou volontaire à la chloroquine était fréquente. Sa fréquence a beaucoup diminué depuis la survenue de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine qui a entraîné une moindre circulation du médicament.

## Références

- Riou B., Barriot P., Rimailho A., Baud F.J. Treatment of severe chloroquine poisoning. N. Engl. J. Med., 1988, 318, 1-6.
- Aubry P., Touze J-E. Intoxication à la chloroquine. Cas clinique en Médecine Tropicale. La Duraulié éditeurs, 1989, pp. 226-227.
- Touze J-E., Peyron F., Malvy D. Une autolyse. Médecine tropicale au quotidien. 100 cas cliniques. Editions Format Utile, 2001, pp. 310-312.
- Mégarbane B. Daye N., Baud F.J. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes. Réanimation, 2009, 18, 438-438.
- Mégarbane B. Intoxications par les stabilisants de membrane. Intoxications aiguës. Springer-Verlag, 2013, 10-22.
- Martinet O. Intoxication à la chloroquine. InVS. Le Point'Tox. Bulletin du réseau de toxicovigilance de La Réunion, n° 8, octobre 2013, page 4.

Docteur O. Martinet (CHU de La Réunion), Professeur Pierre Aubry. Texte rédigé le 14/11/2013.