

1

Que faire avant d'initier un traitement par hydroxychloroquine

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications ou précautions d'emploi de l'hydroxychloroquine. Elle ne comprend pas le bilan d'activité, ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

A l'interrogatoire, rechercher :

- Un antécédent d'allergie lors d'une prise antérieure d'antipaludéen de synthèse (APS) ;
- La présence d'une rétinopathie (liée ou non à l'utilisation antérieure d'un APS) ;
- La prise concomitante de citalopram, d'escitalopram, d'hydroxyzine, de dompéridone ou de pipéraquline (Voir fiche [Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses](#)) ;
- La prise concomitante de tamoxifène (sur-risque rapporté, dans une étude, de toxicité rétinienne [1]). En pratique, les experts recommandent un suivi ophtalmologique plus rapproché en cas de co-prescription ;
- Un antécédent de troubles du rythme cardiaque. L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec précaution en cas de présence d'un allongement de l'intervalle QT ou de situation pouvant participer à l'allongement du QT (hypokaliémie ou hypomagnésémie) : faire un ECG préalable ;
- Un antécédent de porphyrie hépatique aiguë (l'hydroxychloroquine peut déclencher la survenue d'une crise aiguë [2]) ;
- Un antécédent de psoriasis (risque théorique d'aggravation des lésions sous hydroxychloroquine [3]) ;
- Une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale (adaptation de la posologie et de la surveillance ophtalmologique qui sera alors annuelle) ;
- Un diabète traité par hypoglycémiant (amélioration documentée de l'équilibre du diabète exposant alors à un risque d'hypoglycémie [4]) ;
- Un antécédent de myasthénie. Une étude sur 17 cas de myasthénie associée à un lupus systémique avec revue de 70 cas n'a toutefois pas identifié de risque d'aggravation de la pathologie neurologique [5].
- Un tabagisme actif, qui va réduire l'efficacité du traitement par hydroxychloroquine [6] ;

Les vaccinations :

Il n'y a pas de recommandation particulière de vaccination liée à la prise d'hydroxychloroquine. Il ne s'agit pas d'un médicament immunosuppresseur. Il n'y a pas de sur-risque infectieux. Les recommandations vaccinales dépendent de la pathologie traitée et des autres traitements associés. Voir fiche [Conduite à tenir en cas de situations particulières](#).

Les examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention :

Aucun, sauf cas particuliers cités dans l'interrogatoire et la fiche [Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses](#). On ne réalise pas d'ECG systématique aux posologies usuelles d'hydroxychloroquine, en l'absence de contexte favorisant la survenue d'un QT long.

En cas d'antécédent de rétinopathie, il est recommandé d'avoir les résultats de l'examen ophtalmologique avant de débuter le traitement car il s'agit en principe d'une contre-indication Voir fiche [Comment suivre un patient traité par hydroxychloroquine](#).

Les contre-indications par le RCP de l'hydroxychloroquine sont :

- Hypersensibilité à l'hydroxychloroquine (événements très rares, désensibilisation possible) ;
- Rétinopathie (demander un avis ophtalmologique auprès d'un expert au préalable);
- Le RCP de l'HCQ contre-indique l'association de l'hydroxychloroquine avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquline en raison du risque théorique majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Cette RCP déconseille aussi d'associer l'HCQ avec les anti-arythmiques de classe Ia et III, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et certains anti-infectieux (notamment les macrolides et les fluoroquinolones), en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire. En pratique, les experts recommandent, en cas de co-prescription, la réalisation d'un ECG et une surveillance de celui-ci (Voir fiche [Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses](#));
- L'utilisation chez un enfant de moins de 6 ans n'est pas à considérer comme une contre-indication (adaptation posologique possible en préparation magistrale) lien vers fiche [Conduite à tenir en cas de situations particulières](#) ;
- Allaitement : la quantité d'hydroxychloroquine ingérée via le lait maternel est très faible (3% en moyenne de la dose maternelle). Plusieurs sociétés savantes internationales et nationales n'opposent pas de restriction à l'allaitement sous hydroxychloroquine. Au vu de ces données, l'allaitement est possible (Centre de Référence des Agents Tératogènes : <http://lecrat.fr>) bien que constituant en théorie une contre-indication selon le VIDAL. (Cf fiche pédiatrie)

Les précautions d'emploi :

- Grossesse : Si le traitement par hydroxychloroquine est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, il faut rassurer la patiente quant au risque malformatif et poursuivre le traitement s'il est nécessaire à l'équilibre maternel (c'est particulièrement le cas pour le lupus systémique) (Centre de Référence des Agents Tératogènes : <http://lecrat.fr>)(Voir fiche [Situations cliniques : quelle conduite à tenir en cas de contraception, grossesse et allaitement ?](#))
- Utilisation prudente en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (réduire la posologie);
- En cas d'antécédent de porphyrie hépatique aiguë, la prise d'hydroxychloroquine peut déclencher une crise aiguë ;
- Médicaments connus pour allonger le QT susceptible d'entraîner des torsades de pointe : anti-arythmiques de classe Ia et III, les antidépresseurs tricycliques, les anti-psychotropes et certains anti-infectieux. L'halofantrine ne doit pas être administrée en association (surveiller l'ECG)(Voir fiche [Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses](#));
- Le risque avec les traitements concomitants est à retrouver dans la fiche [Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses](#).

Références

1. Melles RB, Marmor MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmol.* 1 déc 2014;132(12):1453.
2. orphanet. fiche urgences porphyrie hépatique aigue [Internet]. Disponible sur: http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/PorphyrieHepatiqueAigue_FR_fr_EMG_ORPHA95157.pdf
3. Sachdeva M, Mufti A, Maliyar K, Lytvyn Y, Yeung J. Hydroxychloroquine effects on psoriasis: A systematic review and a cautionary note for COVID-19 treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug;83(2):579-586.
4. Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *The Journal of Rheumatology.* 1999 Jan;26(1):195-196.
5. Jallouli M, Saadoun D, Eymard B, Leroux G, Haroche J, Thi Huong D, et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J Neurol.* juill 2012;259(7):1290-7.
6. Parisis D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L. Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019 Nov;18(11):102393. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102393. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520802



2

A quelle dose prescrire ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'HCQ est le plus souvent utilisé, en France, à la dose de 400 mg/j. Mais, la posologie optimale reste controversée. En effet, la plupart des dernières recommandations se basent sur la dose associée à un risque de toxicité rétinienne plutôt qu'à celle associée à une meilleure efficacité de l'HCQ.

L'HCQ est souvent utilisée à la posologie de 6,5 mg/kg/j. Mais récemment une étude a montré qu'une dose, effectivement retirée en pharmacie par les patients, supérieure à 5 mg/kg/j était associée à une majoration du risque de maculopathie [1]. Cette dose de 5 mg/kg a donc été retenue dans les dernières recommandations 2019 de l'EULAR du traitement du lupus systémique pour diminuer le risque de maculopathie au long cours. Toutefois, les auteurs rappellent que l'efficacité de l'HCQ n'a été démontrée qu'à la posologie de 6,5 mg/kg/j [2]. En pratique, nous recommandons de prescrire une dose fixe de 400 mg/j d'HCQ en en une ou deux prises selon le souhait du patient (car le moment de la prise influence peu les concentrations sanguines d'HCQ [3]) en baissant ensuite la dose en fonction du dosage. On accordera une attention toute particulière à ce dosage chez les patients avec un poids < 60 kg/j afin d'adapter la dose prescrite.

Une surveillance régulière ophtalmologique pour prévenir l'apparition de complication sera instituée (Voir fiche [Comment suivre un patient traité par hydroxychloroquine ?](#))

Il n'est actuellement pas recommandé officiellement d'adapter la posologie d'HCQ à son dosage sanguin. Cependant, une concentration sanguine < 200 ng/ml est associée à une non-adhésion du patient [4] et nécessite une discussion voire la participation à des ateliers d'éducation thérapeutique. A l'inverse, il paraît logique d'envisager de baisser la posologie pour éviter la toxicité lorsque le taux est élevé (> 1200 ou 1500 ng/ml) à deux reprises. Des prises alternées sont possibles dans ce contexte (par ex UN cp par jour les jours IMPairs et 2 cp les jours pairs, ce moyen mnémotechnique pouvant aider les patients).

Références

1. Melles RB, Marmor MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. JAMA Ophthalmol. 1 déc 2014;132(12):1453.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(6):736-45.
3. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, et al. Determinants of Hydroxychloroquine Blood Concentration Variations in Systemic Lupus Erythematosus: DETERMINANTS OF HCQ BLOOD CONCENTRATION IN SLE. Arthritis & Rheumatology. mai 2015;67(8):2176-84.
4. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Aymard G, Leroux G, Marra D, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 12 janv 2007; 66(6):821-4.



3

Comment optimiser l'efficacité de l'hydroxychloroquine ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Comme dans toutes les maladies chroniques, l'adhésion au traitement chez les patients ayant une pathologie chronique est un problème quotidien dont l'évaluation est difficile. Au cours du lupus systémique, les études rapportent ainsi des taux de « non-adhésion » variant entre 10 et 85 % selon les méthodes utilisées, celles objectives trouvant les taux les plus élevés.

L'HCQ peut être dosée sur sang total par chromatographie liquide de haute performance (HPLC). Du fait de sa demi-vie longue, ce dosage sanguin permet de dépister les patients ayant une mauvaise adhésion au traitement, **définie par un taux d'HCQ indétectable ou inhabituellement bas (< 200 ng/mL) [1]. En cas de manifestations cutanées du lupus, une étude prospective [2] montre qu'atteindre des concentrations sanguines > 750ng/mL permet de faciliter le contrôle de la maladie.**

Ceci permet d'optimiser la prise en charge des patients en poussée en différenciant les patients ayant une pathologie active du fait d'une non-prise du traitement de ceux ayant réellement une pathologie résistante au traitement (plus rares), en leur évitant une escalade thérapeutique inutile, coûteuse, voire dangereuse.

Le résultat de ce dosage peut également servir de point de départ aux discussions avec les patients, permettant ainsi de prévenir certaines poussées.

Ce dosage n'est pas toujours pris en charge en ville (et le coût est d'environ 40 euros en France).

Référence

1. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Aymard G, Leroux G, Marra D, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 12 janv 2007;66(6):821-4.
2. Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Zahr N, Bessis D, Francès C. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):693-9.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.064. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26850655



4

Comment suivre un patient traité par hydroxychloroquine ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le suivi comportera essentiellement un dosage sanguin pour s'assurer de la prise du traitement, et un dépistage des complications (essentiellement ophtalmologiques). Les principales complications sont la survenue d'une coloration ardoisée (sans gravité autre qu'esthétique), d'une rétinopathie, voire exceptionnellement d'une toxicité cardiaque ou neuromusculaire. Ces complications sont rares et surviennent après une exposition prolongée.

La prévention des complications ophtalmologiques cliniques justifient un suivi ophtalmologique régulier. La rétinopathie clinique est potentiellement grave et permanente, mais son incidence en pratique clinique est très faible : des études sur plusieurs grandes séries de patients atteints de maladies rhumatologiques rapportent une absence ou une très faible toxicité sur des milliers de patients. L'objectif du suivi est de dépister les rétinopathies infra-cliniques (plus fréquentes) et ainsi d'éviter la rétinopathie clinique.

Il n'existe pas de méthode universellement reconnue de dépistage mais il existe des recommandations de l'Académie américaine d'ophtalmologie mises à jour en 2016 [1].

Schématiquement, tous les patients chez lesquels un traitement par hydroxychloroquine (HCQ) est initié, doivent bénéficier d'un bilan ophtalmologique au cours de la première année de traitement. Ce bilan doit comporter un examen ophtalmologique avec fond d'œil associé à un champ visuel automatisé des dix degrés centraux et, si possible, un examen complémentaire objectif de la zone maculaire : électrorétinogramme multifocal et/ou clichés en auto-fluorescence du fond d'œil et/ou tomographie de cohérence optique en domaine spectral (OCT-SD). Notons que le CV doit être plus large (24-2 ou 30-2°) chez les patients asiatiques.

Ce bilan complet doit être répété tous les ans après 5 années de traitement (voire plus tôt en cas de situation à risque : posologie élevée, insuffisance rénale, utilisation chez les sujets âgés, utilisation concomitante de Tamoxifène et rétinopathie voire maculopathie préexistante).

Notons enfin que les diagnostics de toxicité rétinienne sont souvent faits par excès et qu'il est nécessaire de confirmer un éventuel diagnostic de rétinopathie à l'HCQ auprès d'un centre ophtalmologique expert avant de contre-indiquer inutilement et définitivement ce traitement.

Tableau : planification de la surveillance ophtalmologique sous hydroxychloroquine

	Bilan de référence*	1 à 5 ans	≥ 5 ans
Examen ophtalmologique avec FO	OUI	1 fois / an si facteurs de risque**	1 fois /an
CV central automatisé	OUI	1 fois / an si facteurs de risque**	1 fois /an
ERG multifocal/Examen OCT	OUI	1 fois / an si facteurs de risque**	1 fois /an (si possible)

FO : fond d'œil, CV : champ visuel, ERG : électrorétinogramme

* A réaliser dans l'année qui suit l'initiation d'un traitement prolongée (sauf antécédent de rétinopathie car dans ce cas l'examen doit être préalable à l'initiation du traitement)

**Facteurs de risque : posologie élevée, insuffisance rénale, utilisation chez les sujets âgés, utilisation concomitante de Tamoxifène et rétinopathie voire maculopathie préexistante).

Il n'y a pas de recommandations concernant le dépistage des atteintes cardiaques.

- La survenue d'un trouble conducteur ou d'une insuffisance cardiaque chez un patient sous HCQ doit conduire à se poser la question d'un lien éventuel avec l'HCQ et arrêter le traitement le cas échéant.
- Un ECG et une échographie cardiaque peuvent être proposés lors d'un traitement prolongé par HCQ.
- Parce que la toxicité cardiaque est moins exceptionnelle chez les patients ayant également reçu de la chloroquine, ou chez ceux ayant une toxicité rétinienne, la surveillance doit probablement être renforcée dans ces 2 situations.

Référence

1. Murray JJ, Lee MS. Re: Marmor et al.: American Academy of Ophthalmology Statement: Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). (Ophthalmology 2016;123:1386-1394). Ophthalmology. mars 2017;124(3):e28- 9.

5

Effets secondaires de l'hydroxychloroquine hors atteinte ophtalmologique et leur prise en charge

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'hydroxychloroquine (HCQ ; plaquénil®) est un des plus anciens médicaments de l'arsenal thérapeutique des maladies inflammatoires subaiguës et chroniques (1955) et l'antipaludéen de synthèse le plus largement prescrit. Selon la commission de transparence, le service médical rendu (SMR) par le plaquénil® reste important dans les indications suivantes : traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (formes bénignes, peu actives et en association à d'autres traitements de fond), traitement du lupus érythémateux cutané discoïde et subaigu, traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques et prévention des lucites. Notons que les différents consensus d'experts considèrent l'HCQ non pas comme un traitement d'appoint du lupus systémique mais bien comme la pierre angulaire du traitement. Pour autant, l'HCQ n'est pas dénuée d'effets secondaires dont certains sont rares mais potentiellement graves et d'autres bénins mais susceptibles d'altérer significativement la qualité de vie des patients et limiter leur adhésion.

Effets secondaires prévisibles

- **Porphyrie hépatique** aiguë : l'HCQ fait partie de la liste des médicaments contre-indiqués chez les patients atteints de porphyrie hépatique car **il est inducteur de crise aigüe neuro-viscérale (ou porphyrie aigüe intermittente)** [1].

- **Myasthénie** : l'HCQ est contre-indiquée chez les patients atteints de myasthénie du fait du risque de crise myasthénique. **Toutefois, une étude détaillée sur 17 cas de myasthénie associée à un lupus systémique avec une revue complémentaire de 53 autres cas, n'a pas identifié de risque d'aggravation de la pathologie neurologique** [2].

- **Allongement de l'intervalle QT :**

- **Antécédent cardiaque : l'allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté et/ou les facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT** (i.e. : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie, dysrythmie ventriculaire) doivent s'accompagner d'une utilisation prudente de l'HCQ (surveillance ECG) en raison de l'augmentation potentielle du risque d'arythmie ventriculaire.
- **Anomalies biologiques et prises médicamenteuses susceptibles d'allonger l'intervalle QT :** l'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie non corrigées, le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone, la pipéraquline, les anti-arythmiques de classe Ia et III, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et certains anti-infectieux (notamment les macrolides et les fluoroquinolones) nécessitent une utilisation prudente de l'HCQ car le risque d'arythmie ventriculaire est potentiellement accru. Une surveillance ECG sera nécessaire en cas d'utilisation prolongée.

Effets secondaires imprévisibles

Par ordre de fréquence : les effets secondaires notables sont digestifs, cutanés, puis ophtalmologiques neuro-myologiques et cardiaques.

Effets secondaires digestifs :

Les effets indésirables digestifs sont le plus souvent transitoires et surviennent en début de traitement. Nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée sont les plus fréquemment rapportés avec une prévalence qui varie de 0,7 à 18 % selon les séries [3-5].

Ces troubles digestifs peuvent être contrôlés en diminuant (éventuellement transitoirement) la posologie d'HCQ, en associant un traitement symptomatique (à l'exception de la dompéridone qui est contre indiquée) ou en arrêtant transitoirement le médicament [5]. Le fractionnement de la prise entre le matin et le soir peut aussi être discuté.

Effets secondaires cutanés :

Un prurit aquagénique peut survenir au cours d'un traitement par HCQ et en limiter l'adhésion, le plus souvent en début de traitement. Pour rappel, il s'agit d'un prurit survenant dans les quelques minutes suivant le contact avec l'eau chaude ou froide, d'intensité forte pendant 10 à 15 minutes puis s'atténuant pour disparaître en quelques heures. Dans l'étude de Jimenez *et al* portant sur une cohorte de 136 patients, le délai d'apparition du prurit, après l'introduction de l'HCQ était de 1 à 3 semaines et entraînait l'arrêt du médicament chez seulement 4 patients (définitif n=2, temporaire n=2) [6]. Le traitement symptomatique par antihistaminique en monothérapie ou en association en cas d'inefficacité permet, le plus souvent, de contrôler la situation et d'éviter l'arrêt de l'HCQ.

Le 2^{ème} effet secondaire cutané fréquemment rapporté est la pigmentation dont la prévalence varie de 7,3 % à 13 % selon les séries, mais cette prévalence est sans doute surestimée [7]. Surtout visible chez les patients à peau claire, cette pigmentation se caractérise par sa couleur ardoisée et siège principalement sur la face antérieure des jambes, voire le palais dur et les gencives, le visage, les cuisses et le lit des ongles. Elle peut conduire à l'arrêt du médicament pour des raisons esthétiques.

L'HCQ est un des principaux pourvoyeurs de pustulose exanthématique aigüe généralisée (PEAG), mais cette complication reste exceptionnelle. Ainsi dans l'étude du registre européen des toxidermies graves publiée en 2007, les antipaludéens de synthèse (HCQ et chloroquine) étaient positionnés en 4^{ème} position sur la liste des médicaments inducteurs [7-9].

Les exceptionnelles manifestations allergiques justifient un avis dermatologique. Des tests allergologiques sont disponibles.

Effets secondaires neuro-myologiques

L'HCQ peut exceptionnellement être responsable d'un tableau clinique de fatigabilité musculaire proximale, indolore, s'aggravant dans le temps, associée ou non à des paresthésies distales (qui peuvent être isolées) et s'accompagnant d'une abolition progressive et symétrique des réflexes ostéo-tendineux. Les enzymes musculaires sont le plus souvent normales ou modérément augmentées. L'électromyogramme peut mettre en évidence des éléments en faveur d'une neuropathie périphérique associée à un syndrome myogène [10]. La biopsie musculaire retrouve un aspect de myopathie vacuolaire. En l'absence de traitement symptomatique, l'arrêt du traitement constitue le seul recours thérapeutique avec une réversibilité inégale des symptômes.

Effets secondaires cardiaques

Alors que la chloroquine figure dans le groupe des authentiques molécules torsadogènes, l'HCQ n'est classée que dans le groupe des substances à risque « conditionnel » sans données cliniques ou électrophysiologiques publiées qui évoquent un risque torsadogène, hormis une parenté structurale avec la chloroquine [11]. Une étude française portant sur la surveillance de l'électrocardiogramme (ECG) de 85 patients traités par HCQ depuis 1 an minimum (75 lupus systémiques et 10 connectivites autres) a montré que les valeurs du PR, du QTc ainsi que la fréquence cardiaque et la survenue de troubles de la conduction restaient dans les valeurs normales ou comparables à celles de la population générale [12]. Toutefois, son utilisation hors-AMM, dans des indications où sa tolérance n'a pas été étudiée, et avec de potentielles interactions médicamenteuses, pourrait exposer à une majoration du risque de torsade de pointe.

D'authentiques cardiomyopathies peuvent être observées après des traitements prolongés par HCQ. Il s'agit d'une maladie de surcharge acquise dont le diagnostic est confirmé par l'imagerie cardiaque IRM et la biopsie endomyocardique [13]. Afin d'être moins invasif, nous proposons de remplacer la biopsie myocardique par la biopsie d'un muscle périphérique, reflet attendu de l'atteinte du muscle cardiaque.

Ainsi, compte tenu des données rassurantes de la littérature et de la base nationale de pharmacovigilance qui mettent en évidence des facteurs confondants concourant à exonérer un rôle propre de l'HCQ, l'ANSM a émis un avis déconseillant l'association de l'hydroxychloroquine avec les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes en dehors des situations pré citées dans le paragraphe « effets secondaires prévisibles ».

Nous ne recommandons pas la réalisation systématique d'un ECG avant l'initiation d'un traitement par HCQ, en l'absence de comorbidités ou de prises médicamenteuses à risque d'allongement de l'intervalle QT identifiées à l'interrogatoire (cf paragraphe « Effets secondaires prévisibles »).

Effets secondaires ophtalmologiques : Voir fiche [Comment suivre un patient traité par hydroxychloroquine ?](#)

Références

1. Orphanet. Fiche urgences Orphanet : porphyrie hépatique aiguë [Internet]. Disponible sur: http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/PorphyrieHepatiqueAigue_FR_fr_EMG_ORPHA95157.pdf
2. Jallouli M, Saadoun D, Eymard B, Leroux G, Haroche J, Thi Huong D, et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J Neurol*. juill 2012;259(7):1290-7.
3. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. *La Presse Médicale*. juin 2014;43(6):e167-80.
4. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 1998;57(10):582-7.
5. Tétu P, Hamelin A, Lebrun-Vignes B, Soria A, Barbaud A, Francès C, et al. Prévalence des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) dans une population dermatologique : étude rétrospective sur 102 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. juin 2018;145(6-7):395-404.
6. Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García-Lora E. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum*. avr 1998;41(4):744-5.
7. Jallouli M. Hydroxychloroquine-Induced Pigmentation in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study. *JAMA Dermatol*. 1 août 2013;149(8):935.

8. Lateef A, Tan K-B, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. *Clin Rheumatol.* déc 2009;28(12):1449-52.
9. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* nov 2007;157(5):989-96.
10. ANSM. Compte-rendu de séance du 18 janvier 2016 [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf0cb9f6f81e82fcce00463d22d89dae.pdf
11. Bezerra ELM, Vilar MJP, da Trindade Neto PB, Inoue Sato E. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* oct 2005;52(10):3073-8.
12. Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology.* 31 mars 2007;46(5):808-10.
13. Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, Amoura Z, Delcourt A, Maisonobe T, Dorent R, et al. Cardiomyopathy Related to Antimalarial Therapy with Illustrative Case Report. *Cardiology.* 2007;107(2):73-80.



6.1

Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'hydroxychloroquine (HCQ) est une amino-4 quinoléine. Son métabolisme procède par double déalkylation via le CYP3A4 et le CYP2C8 à hauteur de 80 %, pour aboutir à la bis deséthylchloroquine. Ce métabolite terminal est commun avec la chloroquine mais les métabolites intermédiaires se distinguent l'un de l'autre par le radical impacté et la présence ou non du groupement hydroxylé, qui suffisent à expliquer des interactions différentes.

L'association de l'HCQ à d'autres médicaments peut poser un problème dans 2 situations :

- si ce ou ces médicaments potentialisent les rares effets indésirables de l'HCQ
- si ce ou ces médicaments modifient les concentrations sanguines de l'HCQ

Potentialisation des effets indésirables de l'HCQ

Dans cette situation, le principal problème vient du risque de troubles du rythme. En effet, le RCP de l'HCQ mentionne que cette molécule a le potentiel d'allonger l'intervalle QTc, et qu'elle est donc contre-indiquée en cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquline en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Cette RCP déconseille aussi d'associer l'HCQ avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et donc susceptibles d'induire une arythmie cardiaque. Pour la RCP, l'HCQ doit ainsi être utilisée avec prudence, par exemple, chez les patients traités par anti-arythmiques de classe Ia et III, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et certains anti-infectieux (notamment les macrolides et les fluoroquinolones), en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire. Si l'association de l'HCQ avec un des médicaments déconseillés ne peut être évitée, un contrôle préalable du QT et une surveillance ECG sont nécessaires.

Il conviendra aussi de se méfier de l'utilisation de l'HCQ dans des conditions hors-autorisation de mise sur le marché (AMM), au cours desquelles une atteinte cardiaque spécifique ou une hypokaliémie pourrait favoriser un trouble du rythme, surtout si un ou des traitements avec un risque d'allongement du QTc sont associés.

Toutefois, si la chloroquine figure dans le groupe des authentiques molécules torsadogènes, l'HCQ est classée dans le groupe des substances à risque « conditionnel » sans données cliniques ou électrophysiologiques publiées qui évoque un risque torsadogène, hormis une parenté structurelle avec la chloroquine [1]. D'ailleurs, pour le lupus systémique, les données sont rassurantes. Une étude parisienne portant sur 75 patients lupiques traités par HCQ a permis de montrer que les intervalles PR et QTc, ainsi que le rythme cardiaque étaient inchangés sous ce traitement [2-3].

En pratique, les experts recommandent, de réaliser un ECG et une surveillance de celui-ci en cas d'associations médicamenteuses à risque d'allongement de l'intervalle QT. En revanche, il ne semble pas licite de contre-indiquer une association de ces molécules avec l'HCQ si la situation clinique le nécessite et que l'ECG le permet.

La prise au long cours d'HCQ expose à un risque de rétinopathie. Il n'est ainsi pas recommandé d'utiliser l'HCQ avec des médicaments connus pour induire une toxicité rétinienne. Toutefois, pour qu'une association médicamenteuse majore ce risque, il faut que cette association perdure dans le temps. Ainsi, une majoration du risque de rétinopathie du fait d'une association médicamenteuse nous semble faible. On citera seulement un risque accru de rétinopathie toxique lorsque l'HCQ est utilisée simultanément avec le citrate de tamoxifène. En pratique, les experts recommandent un suivi ophtalmologique plus rapproché en cas de co-prescription.

Modification des concentrations sanguines de l'HCQ

Certains médicaments peuvent interagir avec le métabolisme de l'HCQ et donc augmenter ou diminuer les concentrations sanguines d'HCQ. Toutefois, la plupart de ces possibles interactions est purement théorique. Aussi, on rappellera qu'un dosage sanguin de l'HCQ est disponible, et que donc, sous réserve d'une bonne adhésion, l'impact d'une interaction médicamenteuse peut être évalué avec cet outil. A l'inverse, l'HCQ pourrait aussi modifier le métabolisme de certains médicaments. Là encore, ceci reste théorique.

Les informations suivantes sont celles actuellement disponibles [\[1\]](#).

Augmentation des concentrations sanguines d'HCQ

En théorie, l'emploi d'HCQ en association avec des inhibiteurs de la CYP2C8 ou de la CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, l'aprèpitant, le fluconazole, le clopidogrel, le tériflunomide et le létermovir), peut entraîner une hausse de la concentration sanguine d'HCQ dont l'ampleur sera fonction de la gravité de cette altération et de l'activité de l'inhibiteur utilisé. Les produits du pamplemousse contiennent au moins une substance qui inhibe fortement la CYP3A4, ce qui peut rehausser les concentrations sanguines d'HCQ.

Toutefois, ces interactions sont très théoriques, non confirmées dans une étude [\[4\]](#). Un dosage sanguin de l'HCQ permettra de s'assurer du maintien d'un taux compatible avec une bonne efficacité clinique.

Ce dosage n'est pas toujours pris en charge en ville (et le coût est alors d'environ 40 euros) (voir fiche [Comment optimiser l'efficacité de l'hydroxychloroquine](#))

Diminution des concentrations sanguines d'HCQ

La rifampicine pourrait diminuer l'effet thérapeutique de l'HCQ du fait d'une augmentation de son métabolisme.

Les antiacides pourraient diminuer l'absorption de l'HCQ. Par conséquent, il est conseillé d'observer un intervalle de quatre heures entre l'administration de l'HCQ et l'administration d'un antiacide.

Toutefois, ces interactions sont très théoriques, non confirmées dans une étude [\[4\]](#). Un dosage sanguin de l'HCQ permettra de s'assurer du maintien d'un taux compatible avec une bonne efficacité clinique.

Impact de l'HCQ sur d'autres médicaments

Il existe un risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, notamment utilisé dans l'insuffisance cardiaque, par diminution de son métabolisme hépatique par l'HCQ [\[5\]](#).

Des concentrations sanguines accrues de ciclosporine ont été signalées lorsque la ciclosporine et l'HCQ ont été administrées en concomitance. Toutefois, l'interaction n'a pas été retenue par l'ANSM [\[1\]](#). On rappellera que le taux sanguin de ces 2 molécules peut être mesuré par des tests pharmacologiques.

L'HCQ pourrait accentuer les effets d'un traitement hypoglycémiant, grâce à un potentiel effet bénéfique sur le diabète. C'est pourquoi il peut être nécessaire de réduire les doses des antidiabétiques. Une surveillance des chiffres de glycémie permettra de conclure sur l'adaptation des doses.

L'HCQ n'a pas été retenue dans la liste des médicaments abaissant le seuil épiléptogène par l'ANSM [1].

Traitements classiquement utilisés au cours des connectivites

L'HCQ a été utilisé en association avec des médicaments anti-inflammatoires, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs dans les différents essais thérapeutiques dédiés au lupus systémique, à la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres connectivites. Aucune toxicité cumulative ou interaction n'a été décrite avec les AINS, les corticoïdes, le méthotrexate, la salazopyrine, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine, le cyclophosphamide et les biothérapies.

En pratique :

- **L'HCQ peut exceptionnellement allonger l'intervalle QTc. L'association de l'HCQ avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT justifie une surveillance de l'ECG, si l'association est nécessaire à la bonne prise en charge clinique.**
- **En cas de suspicion d'interaction médicamenteuse, un dosage sanguin de l'HCQ peut permettre de s'assurer de l'absence de modification du métabolisme de cette molécule.**
- **L'HCQ pourrait diminuer le métabolisme hépatique du métoprolol.**

Références

1. ANSM. Compte-rendu de séance du 18 janvier 2016 [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf0cb9f6f81e82fccc00463d22d89dae.pdf
2. base données publiques. PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. base données publiques - médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&typedoc=R>
3. Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with HCQ for connective tissue diseases. *Rheumatology*. 31 mars 2007;46(5):808-10.
4. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, et al. Determinants of HCQ Blood Concentration Variations in Systemic Lupus Erythematosus: DETERMINANTS OF HCQ BLOOD CONCENTRATION IN SLE. *Arthritis & Rheumatology*. mai 2015;67(8):2176-84.
5. M Somer 1, J Kallio, U Pesonen, K Pyykkö, R Huupponen, M Scheinin. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol; *Br J Clin Pharmacol* . 2000 Jun;49(6):549-54. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00197.x.

Situations cliniques : quelle conduite à tenir en cas de contraception, grossesse et allaitement ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'hydroxychloroquine (HCQ) traverse la barrière placentaire. Les concentrations sanguines néonatales mesurées au sang de cordon sont équivalentes à celles de la mère.

L'HCQ a récemment fait l'objet d'une mise à jour du RCP [1] en raison d'un risque génotoxique potentiel, ce qui a conduit l'ANSM, par mesure de précaution, à recommander :

- « une contraception efficace chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement,
- de ne pas l'utiliser au cours de la grossesse à moins que la situation clinique justifie la poursuite du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus,
- de contre-indiquer l'allaitement en cas de traitement par ce médicament ».

En réponse à cette modification du RCP, l'objectif de cette fiche est d'informer le clinicien sur les nombreuses informations disponibles dans la littérature médicale qui justifient la poursuite de l'HCQ pour éviter des complications materno-fœtales, et qui permettent de rassurer les patientes sur le risque malformatif.

Contraception, grossesse et hydroxychloroquine

Risque géno et foeto-toxique :

Les données de la littérature concernant le risque génotoxique potentiel de l'HCQ sont limitées et reposent sur les données pré-cliniques extrapolées de la chloroquine compte tenu d'une similarité structurale et pharmacologique des deux molécules.

Des effets fœtaux et tératogènes (malformations oculaires) ont été rapportés chez les rats après administration de doses de chloroquine élevées supérieures ou égales à 250 mg/kg, ce qui correspond à des doses plus de 30 fois supérieures à celles utilisées chez l'Homme.

Une étude effectuée sur des rats mâles après 30 jours de traitement avec la chloroquine par voie orale à 5 mg/jour a montré des modifications des paramètres spermatiques (viabilité, morphologie), et une diminution des concentrations de testostérone, du poids des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate [2]. Une diminution de la fertilité a également été observée chez le rat après administration intrapéritonéale de 10 mg/kg/jour [3].

Les données cliniques, principalement observationnelles, incluant des grossesses exposées à l'HCQ au long cours n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales ou de conséquences néfastes sur la grossesse.

La méta-analyse de Kaplan *et al.* (698 fœtus exposés à l'HCQ versus 1026 non exposés) n'objective pas de différence significative des malformations congénitales (OR 1.13, 95% CI 0.59, 2.17). Le risque spécifique de malformation cranio faciale, cardiovasculaire, neurologique ou génito-urinaire a été spécifiquement évalué sur cette même méta-analyse sur des effectifs plus restreints sans toutefois montrer de différence significative [4].

Les données concernant le risque de toxicité oculaire chez les enfants exposés à l'HCQ pendant la grossesse sont nombreuses et très rassurantes. La méta-analyse la plus récente incluant 331 enfants exposés à l'HCQ et ayant bénéficié d'un suivi ophtalmologique confirme l'absence de différence significative en termes de toxicité oculaire versus le groupe contrôle [5].

Deux publications de 2020 méritent aussi d'être mentionnées. Dans celle de Huybrechts et al, à partir de données américaines d'assurance maladie [6], les auteurs ont pu comparer 2045 grossesses exposées à l'HCQ durant le 1er trimestre à 3 millions de grossesses non exposées. L'analyse a montré un risque de malformations de 54,8 pour 1000 enfants exposés à l'HCQ (soit 112 malformations) et de 35,3 pour 1000 enfants non exposés à l'HCQ (112908 malformations), correspondant à un risque relatif non ajusté de 1,51 (95% IC : 1,27 – 1,81). Cette possible faible augmentation du risque malformatif doit être balancée par le bénéfice materno-fœtal du maintien de l'HCQ pendant la grossesse.

L'autre travail récent sur un registre Danois s'avère plus rassurant. Cette étude réalisée entre 1996 et 2016 sur 1 240 875 grossesses a permis d'identifier 1487 grossesses sous antipaludéens de synthèse (APS) (1184 sous chloroquine et 303 sous HCQ). Parmi les 983 grossesses avec une exposition au 1^{er} trimestre, 34 enfants (3,5%) ont présenté une malformation congénitale majeure contre 36 (3,7%) parmi les grossesses appariées sans exposition aux APS (prévalence OR, 0.94; 95% CI: 0.59, 1.52) [7].

Bénéfice de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse

Des données cliniques robustes plaident en faveur de l'intérêt de la poursuite de l'HCQ au cours de certaines pathologies auto-immunes à la fois pour le contrôle de la connectivite mais aussi pour l'issue de la grossesse.

Il est rapporté une diminution du risque:

- de poussée lupique en cours de grossesse [8,9],
- de thrombose liée aux anticorps antiphospholipides [10],
- de pré-éclampsie en cas de lupus [11],
- de bloc auriculo-ventriculaire congénital en présence d'anticorps anti-SSA et SSB [12-14],
- de retard de croissance intra-utérin et de prématurité au cours du lupus [15-18].

Recommandations des sociétés savantes

Sur ces données très rassurantes, les experts (CRAT, PNDS) et les sociétés savantes (ACR, EULAR) [19-24] :

- ne recommandent pas l'utilisation d'une contraception en lien avec un traitement par HCQ,
- recommandent l'utilisation de l'HCQ au cours de la grossesse dès lors qu'elle est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle.

Allaitement et hydroxychloroquine

Données de la littérature

Le passage dans le lait maternel de l'HCQ est négligeable.

Dans une étude récente chinoise réalisée chez 33 patientes allaitantes traitées par HCQ, les dosages infantiles ajustés au poids correspondaient à environ 1,9 à 3,2 % de la dose maternelle. Après 12 mois d'allaitement, le suivi des nourrissons n'a révélé ni toxicité oculaire ni anomalies de croissance [25].

Ces données confortent les nombreuses études déjà publiées [26-28].

Recommandations des sociétés savantes

En l'absence de passage significatif de l'HCQ dans le lait maternel, les experts (CRAT, PNDS) et les sociétés savantes (ACR, EULAR) autorisent l'allaitement chez les patientes traitées par HCQ [19, 20, 22, 23,24].

En pratique :

Les modifications apportées sur le RCP de l'HCQ concernant les risques d'utilisation de la molécule en cas de grossesse ou d'allaitement et l'apposition d'un pictogramme « médicament + grossesse = danger » sur le conditionnement extérieur du médicament ont soulevé des craintes légitimes parmi les praticiens et les patients.

Pourtant, certains points méritent d'être soulignés :

- les notions de tératogénèse ou de fœtotoxicité rapportées avec la chloroquine ne sont décrites que sur des données animales et n'ont pas été démontrées chez l'humain,
- le bénéfice de l'HCQ au cours de la grossesse est incontestable dans certaines indications,
- le recul d'utilisation de l'HCQ au cours de la grossesse apporte des données solides quant à la sécurité d'utilisation de la molécule.

Ainsi, à la lumière de ces éléments, il appartient au praticien d'expliquer à la patiente le bénéfice certain de cette prescription aussi bien en période préconceptionnelle que pendant sa grossesse malgré le risque théorique affiché. **Nous recommandons donc de ne pas arrêter l'HCQ avant de débiter une grossesse au cours du lupus.**

Références

1. Résumé des caractéristiques du produit, hydroxychloroquine [Internet]. Disponible sur: <http://has-sante.fr>
2. Adeeko AO, Dada OA. Chloroquine reduces fertilizing capacity of epididyma sperm in rats. Afr J Med Med Sci. juin 1998;27(1-2):63-4.
3. Okanlawon AO, Noronha CC, Ashiru OA. An investigation into the effects of chloroquine on fertility of male rats. West Afr J Med. juin 1993;12(2):118-21.
4. Kaplan YC, Ozsarfaty J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis: Reproductive outcomes after exposure to hydroxychloroquine. Br J Clin Pharmacol. mai 2016;81(5):835-48.
5. Gaffar R, Pineau CA, Bernatsky S, Scott S, Vinet É. Risk of Ocular Anomalies in Children Exposed In Utero to Antimalarials: A Systematic Literature Review. Arthritis Care Res. déc 2019;71(12):1606-10.
6. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, Desai RJ, Hernandez-Diaz S. HCQ early in pregnancy and risk of birth defects. Am J Obstet Gynecol. 2020 Sep 19:S0002-9378(20)31064-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.007. Epub ahead of print. PMID: 32961123; PMCID: PMC7501839.

7. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 24
8. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 20 févr 2018;annrheumdis-2017-212535.
9. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. nov 2006;54(11):3640-7.
10. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. avr 2015;14(4):358-62.
11. Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, et al. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus*. mai 2019;28(6):722-30.
12. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal Use of Hydroxychloroquine Is Associated With a Reduced Risk of Recurrent Anti-SSA/Ro-Antibody-Associated Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus. *Circulation*. 3 juill 2012;126(1):76-82.
13. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2010;69(10):1827-30.
14. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, Phoon CKL, Cuneo BF, Cohen RE, Robins K, Masson M, Wainwright BJ, Zahr N, Saxena A, Buyon JP. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 21;76(3):292-302. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.045.
15. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon J-B, Dallay D, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. nov 2015;24(13):1384-91.
16. Hwang J-K, Park H-K, Sung Y-K, Hoh J-K, Lee HJ. Maternal outcomes and follow-up of preterm and term neonates born to mothers with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2 janv 2018;31(1):7-13.
17. Kroese SJ, de Hair MJH, Limper M, Lely AT, van Laar JM, Derksen RHW, et al. Hydroxychloroquine Use in Lupus Patients during Pregnancy Is Associated with Longer Pregnancy Duration in Preterm Births. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:1-5.
18. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado M, Latino J, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost*. avr 2018;47(04):639-46.
19. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, Crow-Hercher R, Cush J, Druzin M, Kavanaugh A, Laskin CA, Plante L, Salmon J, Simard J, Somers EC, Steen V, Tedeschi SK, Vinet E, White CW, Yazdany J, Barbhaiya M, Bettendorf B, Eudy A, Jayatilleke A, Shah AA, Sullivan N, Tarter LL, Birru Talabi M, Turgunbaev M, Turner A, D'Anci KE. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-556.

20. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* juin 2019;78(6):736-45.
21. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Forger F, Moraes-Fontes MF, Khamashta M, King J, Lojacono A, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Ostensen M, Pamfil C, Raio L, Schneider M, Svenungsson E, Tektonidou M, Yavuz S, Boumpas D, Tincani A. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
22. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795-810.
23. Centre de Référence sur les Agents tératogènes [Internet]. Disponible sur: <http://lecrat.fr>
24. PNDS lupus systémique [Internet]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2751894/fr/lupus-systemique
25. Peng W, Liu R, Zhang L, Fu Q, Mei D, Du X. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2019;75(11):1547-53.
26. Al-Herz A, Schulzer M, Esdaile JM. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol.* avr 2002;29(4):700-6.
27. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLT, Lechat P, Piette J-C. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmunity Reviews.* févr 2005;4(2):111-5.
28. Noviani M, Wasserman S, Clowse MEB. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* août 2016;25(9):973-9.



6.3

Conduite à tenir en cas de situations particulières

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Insuffisance rénale modérée et dialyse

L'hydroxychloroquine (HCQ) est rapidement absorbée par le tractus digestif et atteint sa concentration sanguine maximale 1 à 2 heures après l'ingestion. Le médicament est ensuite lentement éliminé par voie rénale. La RCP de l'HCQ [1] mentionne la nécessité d'une utilisation prudente de l'HCQ en cas d'insuffisance rénale (adapter la posologie), sans pour autant proposer de schéma d'adaptation des doses.

Les concentrations sanguines d'HCQ sont inversement corrélées au niveau de fonction rénale et l'insuffisance rénale, même modérée, peut conduire à adapter les posologies d'HCQ [2]. Le site ICAR/GPR [3] propose d'utiliser une dose de 150 mg/j en cas de DFG compris entre 30 et 50 mL/min, et de 50 à 100 mg/j en cas de DFG inférieur à 30 mL/min. Les dernières recommandations de l'EULAR [4] sur la prise en charge la néphropathie lupique conseillent de réduire la posologie d'HCQ de 50% si la clairance de la créatininémie est <30mL/min. **Il est également possible de mesurer les concentrations sanguines d'HCQ [5-7]** Nous recommandons d'adapter les posologies d'HCQ chez les patients insuffisants rénaux en fonction des concentrations sanguines d'HCQ. On peut par exemple suggérer des concentrations cibles comprises entre 750 et 1200 voire 1500 ng/mL. Toutefois, ce dosage n'est pas toujours pris en charge en ville (et le coût est alors d'environ 40 euros).

Rappelons que l'insuffisance rénale augmente le risque de rétinopathie à l'HCQ [5, 8, 9] et que la surveillance ophtalmologique doit être renforcée chez ces patients.

Voyage

Dans la plupart des pays, l'HCQ est un médicament délivré sur prescription médicale. Afin d'éviter toute difficulté, il est préférable de voyager avec l'ordonnance, éventuellement traduite, mentionnant la prescription d'HCQ. La RCP de l'HCQ [1] mentionne que le médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation (durée de conservation 3 ans) ; l'HCQ peut donc être conservée à température ambiante.

Vaccination

Il n'y a aucune restriction à la vaccination liée au traitement par HCQ qui n'est pas un traitement immunosuppresseur. En particulier, les vaccins vivants atténués sont possibles. **La réponse vaccinale a été étudiée dans le contexte du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde ou de sujets sains en situation de prophylaxie antipaludéenne [10] Il n'y a pas ou peu d'effet de l'exposition aux antipaludéens de synthèse sur l'efficacité vaccinale pour les vaccins anti-marielle, antigrippal, HPV, polio, typhoïde [11].**

Prescription chez l'enfant

L'hydroxychloroquine est administrée à la dose de 5-7 mg/kg chez l'enfant. Chez le jeune enfant (< 6 ans), il est nécessaire de prescrire une préparation magistrale, en raison de l'absence de forme pharmaceutique adaptée (prescription hors AMM). Chez le plus grand enfant, des doses alternées 1j/2 sont possibles pour un dosage moyen quotidien inférieur à 7 mg/kg. Le dosage sanguin de l'HQC peut permettre une adaptation de la posologie quotidienne ; on proposera des concentrations cibles comprises entre 750 à 1200 voire 1500 ng/mL.

Il existe un très faible passage dans le lait maternel mais l'allaitement n'est pas contre-indiqué [12].

Références

1. Dictionnaire Vidal® en ligne, accédé le 26/11/2019
2. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, Francès C, Wechsler B, Huong du LT, Ghillani P, Musset L, Lechat P, Piette JC. Arthritis Rheum. 2006 Oct;54(10):3284-90.
3. Site ICAR/GPR, <http://sitegpr.com/fr/>, accédé le 26/11/2019
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220834
5. Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Zahr N, Bessis D, Francès C. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. J Am Acad Dermatol. avr 2016;74(4):693-699.e3.
6. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, et al. Determinants of Hydroxychloroquine Blood Concentration Variations in Systemic Lupus Erythematosus: DETERMINANTS OF HCQ BLOOD CONCENTRATION IN SLE. Arthritis & Rheumatology. mai 2015;67(8):2176-84
7. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Aymard G, Leroux G, Marra D, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 12 janv 2007;66(6):821-4.
8. 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;123:1386-94.
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(6):736-45.

10. Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, Wiedermann G, Herzog C, Cryz, Jr. SJ. Safety and Immunogenicity of Live Oral Cholera and Typhoid Vaccines Administered Alone or in Combination with Antimalarial Drugs, Oral Polio Vaccine, or Yellow Fever Vaccine. *J Infect Dis.* avr 1997;175(4):871-5.
11. McMahan ZH, Bingham III CO. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* déc 2014;16(6):506
12. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* mai 2016;75(5):795-810.



Qu'est-ce que l'hydroxychloroquine ?

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) fait partie des antipaludéens de synthèse mais elle n'est plus utilisée dans la prévention ou le traitement du paludisme. Ce traitement est actuellement prescrit pour ses propriétés immuno-modulatrices, c'est-à-dire qu'il agit en régulant votre système de défense ou système immunitaire, sans provoquer de diminution de vos défenses immunitaires et sans augmenter le risque d'infection. Il a pour principal objectif de réduire l'activité de votre maladie auto-immune.

L'hydroxychloroquine est considérée comme un traitement de fond des connectivites (surtout le lupus systémique), c'est-à-dire qu'elle est habituellement prescrite et poursuivie au long cours, même quand la maladie est inactive. Elle peut être associée à d'autres traitements nécessaires en fonction de l'activité de la maladie (corticoïdes et traitements immunosuppresseurs en particulier).

Pourquoi votre médecin vous a-t-il proposé l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ?

Votre médecin vous a proposé ce traitement parce qu'il a une efficacité démontrée dans le lupus systémique en réduisant l'activité de la maladie et qu'il y a de nombreux autres bénéfices. Son efficacité a aussi été suggérée sur certaines manifestations des autres connectivites, notamment les atteintes cutanées et articulaires.

Ce traitement a également démontré son efficacité en protégeant de la survenue d'une complication rénale du lupus, en réduisant le risque de thrombose (artère ou veine bouchée), de diabète, et en améliorant le bilan lipidique. La grande majorité des patients atteints de lupus systémique devrait bénéficier de ce traitement en l'absence de contre-indications et sous réserve de sa bonne tolérance. Dans les autres connectivites, son indication est discutée au cas par cas.

Comment utilise-t-on l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ?

L'hydroxychloroquine est donnée par voie orale, à la posologie habituelle de 1 ou 2 comprimés par jour, avec une posologie parfois variable selon les jours.

Le traitement va mettre quelques semaines pour être efficace. Il n'est pas nécessaire de faire de prise de sang régulière quand on est sous hydroxychloroquine.

Quels sont les risques d'un traitement par hydroxychloroquine (Plaquenil®) ?

- ▶ Les contre-indications et les effets secondaires de l'hydroxychloroquine sont assez rares.
- ▶ Un antécédent de rétinopathie (atteinte de la rétine) et une allergie avérée sont les seules contre-indications au traitement. Un examen ophtalmologique est nécessaire au cours de la première année de traitement puis une surveillance ophtalmologique sera réalisée régulièrement après 5 ans de traitement si le bilan initial était normal.
- ▶ Comme toute molécule, il existe un risque d'allergie très faible. Une désensibilisation peut alors être envisagée.
- ▶ Certains patients présentent des troubles digestifs mais cela est souvent transitoire ou disparaît en diminuant les posologies du traitement.
- ▶ D'autres complications encore plus rares peuvent survenir.

N'hésitez pas à signaler à votre médecin des symptômes qui vous paraîtraient inhabituels.

Peut-on poursuivre l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) pendant la grossesse et l'allaitement ?

Récemment, un nouveau pictogramme a été placé sur les boîtes d'hydroxychloroquine indiquant que ce traitement ne doit pas être utilisé durant la grossesse et l'allaitement à moins que la situation clinique le justifie. Cette décision va à l'encontre des règles de bonnes pratiques pour la grossesse de la femme avec un lupus systémique (ou d'autres connectivites) et de nombreux experts de cette maladie jugent que cette décision repose sur des données anciennes et discutables. En effet, les données de la littérature les plus récentes confirment le rôle protecteur de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse, notamment pour la prévention des poussées.

Ainsi, l'utilisation de l'hydroxychloroquine est possible durant toute la grossesse et l'allaitement. N'interrompez pas votre traitement sans en avoir au préalable discuté avec le médecin spécialiste de votre maladie auto-immune..

Comment et quand apprécier l'effet de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ?

Ce traitement commence à être efficace après quelques semaines de prise et sa pleine efficacité sera évaluée après 3 mois de prise.

Vous jugerez objectivement de votre amélioration avec votre médecin qui vous interrogera, vous examinera et procèdera à des analyses biologiques pour évaluer l'activité de votre maladie auto-immune.

Un dosage du taux d'hydroxychloroquine dans le sang est souvent réalisé à cette occasion mais ce dosage ne se fait que dans certains laboratoires spécialisés.

Combien de temps faut-il poursuivre le traitement ?

Ce traitement est un traitement de fond, c'est-à-dire qu'il est prescrit au long cours. En pratique, si le traitement est bien supporté et efficace, il faut le poursuivre. La durée maximale du traitement n'est pas connue et certains patients le prennent pendant de nombreuses années.

Réponses aux questions les plus fréquentes

Comment m'organiser si je dois être opéré.e ?

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) peut être poursuivie car elle n'entraîne pas de risque infectieux ou de retard à la cicatrisation.

Puis-je me faire soigner les dents ?

Oui, il n'y a pas de précaution particulière à prendre vis-à-vis de l'hydroxychloroquine.

Puis-je me faire vacciner ?

Oui, il n'y a pas de précaution particulière à prendre vis-à-vis de l'hydroxychloroquine, tous les vaccins sont possibles.

Qui peut renouveler mon ordonnance ?

La première prescription doit être réalisée par un médecin spécialiste, mais le renouvellement peut être assuré par votre médecin spécialiste ou généraliste.

Que dois-je faire si j'ai oublié de prendre l'hydroxychloroquine ?

Ne vous inquiétez pas, prenez votre médicament dès que vous vous en souvenez et attendez le lendemain avant de prendre la dose suivante. L'oubli d'une dose est sans conséquence et ne doit pas être rattrapée le lendemain.

Que faire en cas de rhume ? De mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut avoir une indigestion ou un mal de tête à certains moments de l'année. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'a pas d'impact sur votre physique. Il n'entraîne pas de prise de poids. De rares cas de pigmentation cutanée ont été rapportés après plusieurs années de prise.

Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite.

Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool tout en respectant les conseils de modération habituels.

Puis-je me faire tatouer ou faire un piercing ?

Oui, il n'y a pas de précaution particulière à prendre vis-à-vis de l'hydroxychloroquine.

Points clés à retenir



Nous espérons que ces informations vous ont aidé.e.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à en discuter avec vos médecins, votre pharmacien et les personnels d'éducation thérapeutique de votre centre de rhumatologie.

1 L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est un traitement utilisé dans plusieurs connectivites. Il est notamment prescrit chez la plupart des patients atteints de lupus, seul ou en association avec d'autres traitements. Il se prend par voie orale.

2 Il n'est pas nécessaire d'arrêter l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) en cas de chirurgie ou de soins dentaires.

3 Il n'est pas recommandé d'arrêter l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) en cas de grossesse ou d'allaitement si le traitement paraît nécessaire au bon équilibre de la maladie.

4 Informez votre médecin ou pharmacien que vous êtes traité.e par hydroxychloroquine avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.

5 Ne diminuez pas de vous-même les doses de vos traitements « de fond » (comme l'hydroxychloroquine) prescrits par votre médecin dans le traitement de votre maladie auto-immune. Pour que vous compreniez bien l'intérêt et les particularités du traitement par hydroxychloroquine, nous vous proposons une information pratique.

