

## 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 structurale 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'aprépitant, 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/bf0cb9f6f81e82fcce00463d22d89dae.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf0cb9f6f81e82fcce00463d22d89dae.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.

