

## 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 aiguë neuro-viscérale (ou porphyrie aiguë 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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/PorphyrHeHepatiqueAigue\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA95157.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/PorphyrHeHepatiqueAigue_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](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.

