



Société Française de
Pharmacologie
et de Thérapeutique

Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique

**RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE
PHARMACOLOGIQUE DE L'HYDROXYCHLOROQUINE
DANS LES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT.
(jan. 2012)**

N. Zahr⁽¹⁾, F. Saint-Marcoux⁽²⁾ pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

(1) Service de Pharmacologie et Toxicologie du groupe hospitalier Pitié Salpêtrière

(2) Service de Pharmacologie et Toxicologie du CHU de Limoges.

Cet article a pour objectif de proposer des modalités de suivi thérapeutique Pharmacologique (STP) de l'hydroxychloroquine (HCQ ; Plaquenil®) dans le contexte des cytopénies auto-immunes.

CONTACT :

Dr Noël Zahr ; noel.zahr@psl.aphp.fr

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47, Boulevard de l'hôpital
75013 Paris, FRANCE
Tél : +33(0)142162012

La littérature ne rapporte aucune information objective permettant de définir la meilleure stratégie de suivi thérapeutique pharmacologique de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints d'une cytopénie auto-immune.

Cependant plusieurs études menées chez les patients atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES), et traités par hydroxychloroquine, ont montré l'utilité d'un STP de cette molécule.

Lupus érythémateux systémique (LES) :

Selon la haute autorité de santé (HAS) le lupus érythémateux systémique est « une maladie systémique, protéiforme, grave en l'absence de traitement, qui touche avec prédilection la femme en période d'activité ovulatoire (sex-ratio 9 femmes pour 1 homme). Elle est caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Le LES s'associe parfois au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses ou d'avortements spontanés récidivants et d'anticorps anti-phospholipides (aPL). »

La stratégie thérapeutique dépend du type et de la gravité des symptômes, sans permettre une guérison complète. L'intensité de la thérapie est adaptée en fonction de la gravité de la maladie, de la simple surveillance à l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Hydroxychloroquine (Plaquénil®) :

L'hydroxychloroquine est un antimalarique de synthèse de la classe des 4-amino-quinoléines. D'abord utilisé dans le traitement et la prévention du paludisme, il est aussi aujourd'hui prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde, dans certaines formes de lupus et dans d'autres pathologies auto-immunes. Son intérêt dans le traitement du LES réside notamment dans le fait qu'il possède une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice démontrée.

Les recommandations actuelles l'indiquent essentiellement dans les formes peu sévères, en particulier dans les atteintes articulaires et cutanées telles que le lupus discoïde ou le lupus cutané subaigu, particulièrement en cas d'échec des traitements locaux. Par ailleurs, il permettrait de prévenir les poussées lupiques et de conduire la maladie en rémission et constitue ainsi un des traitements clés du LES.

Hormis son coût relativement faible et une efficacité prouvée dans le traitement des pathologies auto-immunes, l'hydroxychloroquine possède un excellent rapport bénéfice/risque ainsi que de nombreuses autres propriétés.

En effet de nombreuses études ont rapportées que l'hydroxychloroquine présentait, en plus de son effet direct anti-inflammatoire et immunomodulateur, une activité protectrice contre l'apparition d'événements thrombotiques, la baisse de la densité minérale osseuse liée au traitement par les glucocorticoïdes. Le bilan lipidique serait également amélioré, particulièrement chez les patients traités par les corticoïdes.

Un autre point important relatif à l'utilisation de cette molécule est sa très bonne tolérance. Les contre-indications sont donc relativement rares et concernent principalement les rétinopathies, l'allergie et l'usage au long-cours chez l'enfant.

L'existence d'une désensibilisation efficace étant possible en cas de réaction allergique, seule la rétinopathie peut être considérée comme contre-indication absolue. C'est pourquoi il est primordial d'effectuer un suivi ophtalmologique chez les patients traités par hydroxychloroquine.

Des modifications sur les recommandations de suivi ophtalmologique ont été récemment apportées par l'American Academy of Ophthalmology. Désormais la surveillance doit reposer sur l'examen ophtalmologique avec fond d'œil associé à un champ visuel automatisé des dix degrés centraux avec dans la mesure du possible un examen complémentaire objectif de la zone maculaire par électrorétinogramme multifocal et/ou clichés en auto-fluorescence du fond d'œil et/ou tomographie de cohérence optique domaine spectral. Le dépistage doit comporter un examen de référence, puis un examen annuel qui doit démarrer au maximum cinq ans après le début du traitement ou dès l'apparition d'un trouble visuel au cours du traitement.

Suivi thérapeutique pharmacologique de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) chez des patients atteints d'une maladie lupique

La mesure des concentrations sanguines de l'hydroxychloroquine présente plusieurs intérêts. Tout d'abord il s'agit d'un dosage relativement simple à réaliser par chromatographie liquide haute performance (HPLC) à partir d'échantillons sanguins.

Ce dosage permet dans un second temps de vérifier l'observance du patient de façon relativement efficace et objective. En effet Costedoat-Chalumeau et al. ont rapporté dans une étude que tous les patients ayant déclarés avoir interrompu ou pris de façon sporadique leur traitement avaient une concentration sanguine en hydroxychloroquine respectivement inférieure à 200 ng/mL et 100 ng/mL pour une dose quotidienne de 400 et 200 mg.

Dans un troisième temps, cette même étude a montré qu'un taux sanguin de HCQ inférieur à 800 ng/mL était corrélé à une activité plus importante de la maladie. Bien qu'il n'y ait pas encore d'étude prospective publiée montrant un lien direct entre la concentration sanguine d'hydroxychloroquine et son efficacité, il est intéressant d'effectuer un tel dosage non seulement en cas de rechute ou de poussées mais également à l'équilibre c'est-à-dire aux environs du 6^{ème} mois après le début du traitement compte tenu de sa longue demi-vie de 40 jours.

Concernant la femme enceinte et l'allaitement, les recommandations actuelles ont tendance à déconseiller voire à contre-indiquer l'utilisation de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant de plus en plus d'études, notamment celles menées par Parke, remettent en question ces recommandations. En effet il semblerait même que l'arrêt du traitement par hydroxychloroquine chez la femme enceinte soit plus néfaste pour la mère et l'enfant que sa poursuite.

Le passage transplacentaire existe bien, mais aucune différence significative n'a été observée entre la fréquence de malformations des nouveaux-nés de mères ayant poursuivi leur traitement antimalarique par rapport à la population générale. L'habitude du centre national de référence du lupus systémique (Service du Pr Amoura, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) est de poursuivre le traitement par hydroxychloroquine au cours de la grossesse.

En ce qui concerne l'allaitement, la quantité d'hydroxychloroquine passant dans le lait est relativement faible, particulièrement comparée à celle retrouvée dans le sang foetal. Par conséquent il ne semble pas cohérent de contre-indiquer l'hydroxychloroquine lors de l'allaitement alors même qu'elle a été maintenue pendant la grossesse.

- Dans une population de 300 patients souffrant d'un lupus, Costedoat-Chalumeau et al. ont montré que, même après exclusion des patients non-adhérents (10%), une concentration sanguine en hydroxychloroquine basse était associée à un échec de traitement par hydroxychloroquine chez les patients atteints d'un lupus cutané.

- Dans une population de 203 patients atteints d'un lupus, Piette J-C. et al. ont confirmé l'intérêt du dosage de l'hydroxychloroquine dans le sang dans l'évaluation de l'adhérence au traitement et qu'un faible taux sanguin était représentatif d'une mauvaise observance.

- Dans l'étude PLUS en cours (Plaquénil, Lupus Systémique) menée sur 569 patients, Costedoat-Chalumeau et al. cherchent à étudier l'intérêt d'une adaptation posologique d'hydroxychloroquine à sa concentration sanguine.

EN PRATIQUE

Indications du dosage plasmatique du Plaquenil® :

- Rechute ou poussée lupique
- Vérification de l'observance

Modalités de prélèvement :

- Moment du dosage : à l'équilibre, soit 6 mois après le début du traitement
- Nature du prélèvement : le dosage de l'hydroxychloroquine se fait sur sang total.
- Contenant : tube en verre hépariné (héparinate de lithium ou de sodium)
- Moment du prélèvement : de préférence juste avant la première prise quotidienne
- Délai et conditions de température : à température ambiante si acheminement dans les 5 jours.
- Conservation : -20 °C

Références :

- 1- Costedoat-Chalumeau N., Leroux G., Amoura Z., Piette J-C. Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus : le renouveau
- 2- Costedoat-Chalumeau N., Leroux G., Amoura Z., Piette J-C. Pourquoi faut-il traiter tous les patients atteints de lupus systémique par hydroxychloroquine ?
- 3- Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Hulot J-S., Lechat P., Piette J-C. Faut-il doser l'hydroxychloroquine chez les patients lupiques?
- 4- Costedoat-Chalumeau N., Ingster-Moati I., Leroux G., Fardeau C., Benveniste O., Simon C., Bodaghi B., Piette J-C. Lecture critique des nouvelles recommandations américaines sur le suivi ophtalmologique des patients traités par hydroxychloroquine (Plaquénil®)
- 5- Francès C., Cosnes A., Duhaut P., Zahr N., Soutou B., Oro S., Bessis D., Chevrant-Breton J., Cordel N., Lipsker D., Costedoat-Chalumeau N. Intérêt du dosage sanguin de l'hydroxychloroquine (HCQ) dans la prise en charge des lupus cutanés
- 6- American College of Rheumatology
- 7- Haute Autorité de Santé
- 8- Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M. A. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : a systematic review
- 9- Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Le Thi Huong D., Wechsler B., Piette J-C. Plaidoyer pour le maintien de l'hydroxychloroquine dans les grossesses lupiques