

Recommandations CEREVANCE pour les indications et l'utilisation pratique de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) chez les enfants et adolescents atteints de PTI

L'hydroxychloroquine (HCQ) est un immunomodulateur utilisé dans les pathologies auto-immunes, en premier lieu le lupus et par extension pour les PTI associés à des facteurs antinucléaires (FAN) positifs avec ou sans autre critère clinique ou biologique de lupus.

En pratique la population de patients avec PTI traités est typiquement celle d'adolescent ou de pré-adolescents avec FAN positifs.

RECOMMANDATIONS DU CEREVANCE

L'hydroxychloroquine peut être discutée en seconde ligne chez un enfant atteint de PTI persistant (PTIP) ou chronique (PTIC), confirmé, avec des signes de gravité cliniques ou hématologiques, après avoir réactualisé l'enquête étiologique à la recherche d'un diagnostic différentiel ou d'un PTI secondaire.

Bons candidats pour l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)

- PTIP/C avec facteurs anti-nucléaires (FAN) $\geq 1/160^{\text{ème}}$, et/ou AC antiphospholipides, et/ou autres marqueurs de lupus clinique ou biologique (voir critères SLICC : Annexe 1)
- Avoir des FAN significativement élevés isolés est un critère suffisant pour proposer l'HCQ. Ces patients ont plus souvent un âge > 10 ans et sont plus souvent de sexe féminin

Contre-indications de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) (VIDAL)

- Enfant de moins de 6 ans (galénique non adaptée)
- Rétinopathie connue
- Hypersensibilité connue à la substance active ou à un des excipients ; ce médicament contient du lactose
- Risque d'hypoglycémie : à éviter si possible chez un patient diabétique traité
- Risque d'allongement du QT : à éviter chez un patient avec allongement congénital du QT, chez un patient avec hypokaliémie ou si traitement en cours avec un médicament associé à un risque augmenté de torsades de pointe

Modalités d'utilisation de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)

Bilan pré-thérapeutique :

- ionogramme + créatinine (dépister une hypokaliémie, une élévation de la créatinine)
- transaminases, GGT, bilirubine
- ECG (recherche d'un QT long congénital : 1 personne/5000)
- Bilan ophtalmologique (peut être fait après le début du traitement : cf. *infra*)

| | |
|------------------------------|---|
| Présentation : | comprimé à 200 mg ; non sécables |
| Posologie : | <p>Traitement d'attaque</p> <p>A partir de 12 ans : 1 à 2 comprimés/j pouvant être augmenté à 3 comprimés/j (dose maximale : 600 mg)</p> <p>Enfants de moins de 12 ans (<i>doses recommandées VIDAL pour la polyarthrite rhumatoïde</i>) : 10-20 mg/kg/j en 1 à 2 prises PO quotidiennes (dose max 600 mg/j)</p> <p>Tenir compte de la galénique.</p> <p>A prendre au cours ou en dehors d'un repas, à heures fixes</p> |
| Précautions : | Adaptation selon le dosage résiduel (<i>Cf. infra</i>). |
| Délai de réponse : | 4-6 mois. Arrêt si inefficacité à 6 mois malgré un taux sérique d'HCQ dans la zone thérapeutique (<i>Cf. infra</i>). |
| Durée de traitement : | <p>Traitement d'entretien :</p> <p><u>- En cas de réponse thérapeutique persistante (RC) à 6 mois</u>, il est licite de tenter de trouver la plus petite dose efficace sur la clinique et le taux de plaquettes, même si le dosage d'HCQ passe en zone infra-thérapeutique. Il convient alors de baisser lentement la posologie. Une seule prise PO quotidienne peut être proposée. A noter qu'une posologie inférieure à 7 mg/kg/j a été indiquée comme suffisante pour prévenir les poussées de lupus.</p> <p><u>- En cas de réponse thérapeutique partielle</u>, avec réponse maximale obtenue (taux efficace d'HCQ et absence de toxicité), le maintien du traitement est à discuter selon le rapport bénéfice/risque. La prévention de la survenue de manifestations systémiques graves de lupus chez patient PTI avec FAN(+) grâce à un traitement par HCQ a été suggérée mais n'est pas actuellement démontré.</p> <p><u>- Si le PTI est associé à un lupus clinique ou biologique</u>, et même s'il n'existe pas de données disponibles formelles, il est recommandé de poursuivre l'HCQ au long cours, jusqu'à l'âge adulte, ceci à la plus petite dose utile et en vérifiant l'absence de toxicité. L'hypothèse est que ce traitement pourrait diminuer le risque de survenue de manifestations systémiques graves d'un lupus (rénales, rhumatologiques, neurologiques). Prévoir une éducation thérapeutique du patient sur ce point, au moment de la transition.</p> |

Surveillance spécifique après hydroxychloroquine (Plaquenil®)

Enregistrement dans la cohorte observationnelle OBS'CEREVANCE

Recommandation de suivi M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois si le traitement est prolongé avec relai après la transition dans l'équipe d'adultes. Un suivi au long terme est justifié par la surveillance de l'apparition d'éventuelles manifestations systémiques graves du lupus.

Déclaration des effets indésirables en pharmacovigilance

- Suivi thérapeutique pharmacologique

○ Dosage d'HCQ par HPLC

A l'équilibre (1/2 vie très longue 40 jours), soit à 4 mois de l'initiation et après chaque modification ou en cas d'effet indésirable.

Horaire du dosage non dépendant de l'heure de la prise

Tous les 6 mois en cas de poursuite du traitement longue durée.

- Il n'existe pas chez l'enfant de corrélation posologie/concentration définie en fonction de l'âge, ni de cible efficace et non toxique validée dans l'indication PTI. La détermination du dosage permet d'apprécier la compliance et d'éviter les concentrations toxiques. En cas d'inefficacité associée à une concentration faible, le raisonnement pour optimiser la posologie se base sur les cibles validées pour le lupus.

A titre indicatif les seuils validés pour le lupus sont :

- seuil thérapeutique : entre 600 µg/L et 1000 µg/l
- seuil du risque de toxicité : > 2000 µg/L

- Surveillance des effets indésirables

- Cardiologiques : cf. Annexe 2
- Ophtalmologique : cf Annexe 3
- Penser à réaliser un dosage pharmacologique de l'HCQ en cas d'effet indésirable pour documenter une corrélation concentration / toxicité

- Vaccinations (voir fiche Recommandations vaccinales CEREVANCE, Mai 2020)

ASPECTS REGLEMENTAIRES

AMM pour l'indication PTI en contexte de lupus chez l'enfant et chez l'adulte (décembre 1997)

Lupus érythémateux discoïde, subaigu, systémique (hématologique)

COUT

Pour 30 comprimés à 200 mg : 4,17€

Rédacteurs : M. Fahd, T. Leblanc

Relecteurs : N. Aladjidi, V. Barlogis, S. Héritier, T. Leblanc, G. Leverger, M. Pasquet.

30/03/2021

Annexe 1

Critères SLICC

La présence simultanée ou successive d'au moins quatre des onze critères permet d'affirmer l'existence d'un lupus érythémateux systémique (LES) avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Il s'agit de critères de classification et non de diagnostic. Ces critères ont été élaborés à partir de patients ayant un LES à expression rhumatologique et surreprésentent les atteintes dermatologiques. Ils ont pour but de distinguer les patients avec un LES dans un collectif atteint de maladies inflammatoires diverses. Ils ne sont pas adaptés pour poser le diagnostic chez un patient.

| | |
|---|---|
| 1. Rash malaire | 8. Atteinte neurologique Convulsions ou psychose, en l'absence de cause médicamenteuse ou de trouble métabolique (par exemple: urémie, acidocétose, désordre électrolytique) |
| 2. Lupus discoïde | |
| 3. Photosensibilité | 9. Atteinte hématologique • Anémie hémolytique ou • Leucopénie (< 4000/mm ³) ou • Lymphopénie (< 1500/mm ³) ou • Thrombopénie (< 100 000/mm ³), en l'absence de cause médicamenteuse |
| 4. Ulcérations buccales | |
| 5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins | |
| 6. Atteinte des séreuses Pleurésie ou péricardite | 10. Anomalie immunologique • Anticorps anti-ADN natifs ou • Anticorps anti-Sm ou • Anticorps antiphospholipides |
| 7. Atteinte rénale Protéinurie > 0,5 g/jour ou > +++ ou cylindres cellulaires | |
| | 11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence ou test équivalent , en l'absence de médicament inducteur |

Sm: antigène Smith; ADN: acide désoxyribonucléique.
Elaborés par l'American College of Rheumatology en 1982 et révisés en 1997.
La présence simultanée ou successive d'au moins quatre des onze critères permet d'affirmer l'existence d'un lupus érythémateux systémique (LES) avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Il s'agit de critères de classification et non de diagnostic. Ces critères ont été élaborés à partir de patients ayant un LES à expression rhumatologique et surreprésentent les atteintes dermatologiques. Ils ont pour but de distinguer les patients avec un LES dans un collectif atteint de maladies inflammatoires diverses. Ils ne sont pas adaptés pour poser le diagnostic chez un patient individuel.

Référence :

Madrane S, Ribic C. [Central neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus]. Rev Med Suisse 2012;8:848–53.

Annexe 2

HHQ & allongement du QT. Surveillance cardiologique

D'après le document rédigé par le Groupe universitaire de Rythmologie de l'APHP (Pr Leenhardt, Pr Extramiana, Dr Algalarrondo, Dr Gandjbakhch, Dr Hidden-Lucet, Pr Marijon, Pr Lellouche), relecture Pr Funck-Brentano.

Version du 25/03/2020

MEDICAMENTS, QT & RISQUE DE TORSADES DE POINTES

Dans le cadre du traitement des patients infectés par le SARS-CoV-2, certains traitements à risque d'allongement de l'intervalle QT sont susceptibles d'être administrés aux patients. Ce risque est également majoré par d'autres facteurs (hypokaliémie, bradycardie <55/min, grand âge, pathologies cardiaques, hypocalcémie, inflammation importante).

L'allongement du QT augmente le risque de trouble du rythme ventriculaire (Torsades de Pointes, Fibrillation Ventriculaire et Mort Subite)

MEDICAMENTS en cause:

- L'hydroxychloroquine et l'azithromycine sont des molécules susceptibles d'allonger l'intervalle QT ce qui peut augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. Leurs effets sur le QT en association restent peu documentés.
- Lopinavir – ritonavir : Favorisent l'allongement du QT en association avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome P450 3A4
- Plus de 250 médicaments peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QT et favoriser le risque de Torsades de Pointes notamment
- Anti-arythmiques de Classe I (Flécaine, Serecor) & III (Cordarone, Sotalex)
- Anti-infectieux : macrolides, fluoroquinolones
- Antifongiques azolés
- Antipaludéens
- Prokinétiques, antiémétisants
- la plupart des neuroleptiques, antidépresseurs (Escitalopram, Citalopram, Propofol)
- méthadone...

NB : Liste complète sur <https://www.crediblemeds.org>

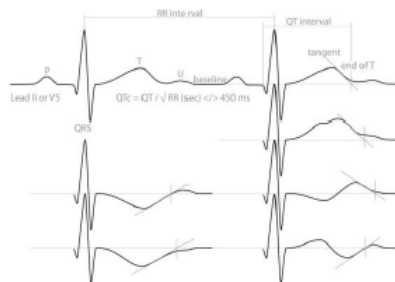
**MESURER L'INTERVALLE QTc AVANT ET APRES L'ADMINISTRATION
DE MEDICAMENTS ALLONGEANT L'INTERVALLE QTc**

NE PAS ASSOCIER 2 MEDICAMENTS TORSADOGENES SANS SURVEILLANCE ECG STRICTE

SURVEILLANCE ECG

VERIFIER LES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES

MESURE DE L'INTERVALLE QTc = QT CORRIGE



Il est impératif de corriger l'intervalle QT par rapport à la fréquence cardiaque (QT corrigé =QTc). Le QTc de base donné automatiquement par l'appareil, qui est le plus souvent le QT corrigé par la formule de Bazett, est acceptable si le tracé est de qualité correcte et la fréquence cardiaque < 80 bpm. Si fréquence cardiaque > 80 bpm la formule de Fridericia est meilleure. De nombreux sites permettent un calcul rapide du QT corrigé d'après le QT mesuré et la fréquence cardiaque (<http://medicalcul.free.fr/qtcorrige.html> par exemple)

QTc normal \leq 450 ms chez l'homme et 470 ms chez la femme

Un QTc > 500 ms est considéré comme à haut risque de TdP

Un allongement de QT > 60 ms (vis-à-vis de l'ECG de base) sous traitement doit alerter

Chez l'enfant, pour le syndrome du QT long congénital (1 personne/5000) par exemple, on retient comme anormale, au-delà de la période néonatale, une valeur supérieure à 440 ms.

PROTOCOLE DE SUIVI

(Ces recommandations pourront être amenées à évoluer avec le temps)

- ECG avant traitement J0 + kaliémie + recherche/arrêt autres médicaments allongeant le QT

- Surveillance ECG :

- si QTc < 460 ms: ECG à J2 +/- J7

- si QTc de base entre 460 et 480 ms --> ECG à H4 après la prise puis quotidien.

- si QTc de base entre 480 et 500 ms : rediscuter++ le bénéfice/risque, pas de traitement ambulatoire, ECG à H4 après la prise puis quotidien.

- si QTc de base > 500 ms : ne pas administrer le traitement

Si QTc > 500 ms : la valeur doit être confirmée par un nouvel ECG, l'utilisation d'autres formules de correction (par exemple formule de FRIDERICIA) et avis d'un spécialiste

NB : le QT peut s'allonger en cas d'augmentation de la concentration du médicament : contrôler l'ECG si modification de posologie.

CONDUITES A TENIR

Si QTc > 480 ms : avis cardiologique

QTc > 500 ms ou allongement > 60 ms sous traitement → Suspendre le traitement ou télémétrer le patient – prendre un avis cardiologique

Apparition d'Extrasystoles Ventriculaires + QTc > 500 ms → Suspendre le traitement - télémétrer le patient – sulfate de Magnésium 2 g IV en 5 mn – prendre un avis cardiologique

Torsades de Pointes et/ou syncope + QTc > 500 ms

→ Suspendre le traitement – sulfate de Magnésium 2 g IV en 5 mn – avis pour transfert en USCI/USC/réanimation – sonde d'entraînement pour stimulation ventriculaire à 120/mn

Fibrillation Ventriculaire + QTc > 500 ms → CEE – suspendre le traitement – sulfate de Magnésium 2 g IV en 5 mn – transfert en USCI/USC/réanimation – sonde d'entraînement pour stimulation ventriculaire à 120/mn

Annexe 3

Surveillance ophtalmologique

Le risque de toxicité OPH dépend surtout de la *dose (toxicité risquée pour une dose quotidienne supérieure à 5 mg/kg/j, à préciser par les dosages pharmacologiques)* et de la durée du traitement (*aux doses recommandées le risque de toxicité pour une durée inférieure à 5 ans est de 1%*).

L'atteinte est typiquement para-fovéale (les patients asiatiques ont souvent une atteinte extramaculaire).

Les autres facteurs de risque pour une toxicité OPH sont : une atteinte rénale (réduction de la clearance de l'HHQ) ou un traitement associé par tamoxifène. Une rétinopathie préexistante est probablement un facteur de risque également. Pas d'impact démontré en revanche de l'âge ou d'une atteinte hépatique. Absence de données pharmacogénétiques établies.

Explorations utiles :

- Champs visuel (CV)
- Tomographie par cohérence optique (OCT) : permet l'analyse de la rétine
- Electrorétinogramme (ERG) qui doit être multifocal (permet de visualiser la rétine centrale) : examen de référence ; surtout si anomalies détectées par les autres explorations

NB : ne sont pas utiles : examen du FO, angiographie à la fluorescéine & l'ERG en champs total qui ne détectent l'atteinte rétinienne que trop tardivement. Le test de la vision des couleurs est peu fiable et non sensible ou non spécifique.

Recommandations :

Bilan pré-thérapeutique (peut être fait dans les premières semaines de traitement)

Champ visuel

Tomographie par cohérence optique (OCT)

Suivi sous hydroxychloroquine

Le rythme de surveillance ophtalmologique sera confié à l'ophtalmologue référent.

- En cas de facteurs de risques : contrôle tous les ans : CV & OCT.
- En l'absence de facteurs de risques contrôle tous les 5 ans
- Electrorétinogramme en cas d'anomalie détectée

Références

Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, et al. [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Arch Pediatr* 2003;10:147–57.

Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453–60.

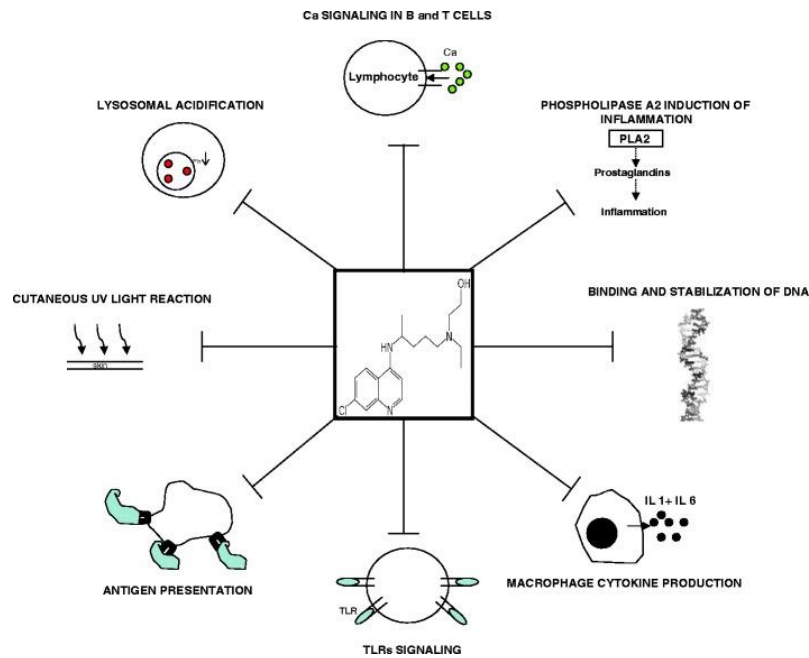
Kim JE, Marmor MF. Update on Screening Recommendations for Hydroxychloroquine Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:849.

Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386–94.

Annexe 4

Sélection de données de la littérature & Expérience du CEREVANCE

- L'hydroxychloroquine (HCQ) agit par immunomodulation en agissant à différents niveaux (Ben-Zvi et al, 2011)



- Des facteurs antinucléaires (FAN) significativement positifs (titre > 1/160) sont présents chez 15-30% des adultes et 5-10% des enfants avec PTI, et pourraient être prédictifs de l'efficacité de l'HCQ, principalement chez les jeunes filles, ou en cas d'association avec d'autres biomarqueurs de lupus (anticorps anti-DNA, antiphospholipides...)
- Expérience monocentrique dans le PTI de l'adulte (Khellaf & al, 2014)
 - o 40 adultes avec PTI et FAN > 1/160 dont 12 ont un lupus clinique, 60% réponse au long terme (18 CR, 6 PR) avec un suivi médian de 64 mois, meilleure dans le groupe lupus clinique (80% vs 50%)
 - o Délai de réponse long : taux de réponse maximum obtenu après 5 mois de traitement (seulement 27% de CR/R à 2 mois)
 - o Durée de la réponse prolongée, sous traitement (5ans)
 - o Bonne tolérance à condition d'une surveillance ophtalmologique

- **Suivi thérapeutique pharmacologique**

Une forte association a été démontrée entre le dosage résiduel d'HCQ et l'efficacité dans la néphrite lupique. Chez 171 patients (1282 échantillons), dosage résiduel 0,59 mg/L pour les patients avec poussée au cours du suivi vs dosage résiduel 0,81 mg/L pour les patients restant en rémission au cours du suivi; $p = 0,005$. Ces données valident un seuil $> 0,6$ mg/L (600 ng/mL) pour réduire la probabilité de poussées rénales chez les patients atteints de néphrite lupique (Cunha, Nephrol Dial Transplant 2017)

Une autre étude dans le lupus a permis de valider qu'un dosage résiduel $< 0,8$ mg/L était associé à une inefficacité par rapport à (Costedoat-Chalumeau et al, Ann Rheum Dis. 2013)

Une étude du CEREVANCE a étudié l'intérêt de l'HCQ chez les enfants atteints de PTI, publiée (Roche O et al, 2017)

Cohorte OBS'CEREVANCE 6 enfants de 0 à 18 ans avec PTI et traités par HCQ (quelque soit le stade de la maladie : aigu $n=6$, persistant $n=13$ ou chronique $n=27$) en traitement de seconde ligne au minimum (Les patients avec des critères de LED sont exclus).

50% des patients avaient des auto-anticorps: FAN, APL ou anti-thyroglobuline

Réponse : CR 34,5% des patients dont 75% des patients avec AC+ et R pour 21,7% des patients dont 60% AC+

Réponse lente : pour les patients avec R et CR : à 6 mois : 17,4% (IC 95 : 9,1-31,8), à 12 mois de 32,7% (IC 95: 21,2-48,3), et à 24 mois de 35% (IC 95: 23,1 – 50,6).

REFERENCES

Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, et al. [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. Arch Pediatr 2003;10:147–57.

Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol 2012;42:145–53.

Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, Limal N, Languille L, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. Am J Hematol 2014;89:194–8.

Roche O, Aladjidi N, Rakotonjanahary J, Leverger G, Leblanc T, Thomas C, et al. Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP). Am J Hematol 2017;92:E79–81.