

Utilisé dans diverses indications, le Plaquenil est surtout un traitement majeur du lupus systémique mais dont le bénéfice n'est pas immédiat et dont la prescription prolongée impose une surveillance ophtalmologique.

## Hydroxychloroquine (Plaquenil) : un vieux médicament au profil toujours très intéressant

ÉRIC LIOZON

Service de médecine interne A, hôpital universitaire Dupuytren, Limoges, France

[eric.liozon@chu-limoges.fr](mailto:eric.liozon@chu-limoges.fr)

É. Liozon déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.



Arbres à quinquina

© ADOBE STOCK

**A**u XVII<sup>e</sup> siècle, l'écorce amère de l'arbre à quinquina est déjà connue pour ses vertus fébrifuges, mais il faut attendre 1820 pour que Pelletier et Caventou, pharmaciens français, en isolent un alcaloïde fondamental : la quinine. Les deux premiers antipaludéens de synthèse, la chloroquine (Ni-

vaquine) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil), sont élaborés dans l'entre-deux-guerres par des chimistes allemands. Les années 1960 voient apparaître la résistance du paludisme aux antipaludéens de synthèse et la découverte de leurs propriétés anti-inflammatoires, vite appliquées au lupus et à la polyarthrite rhumatoïde.

### Caractéristiques et mécanismes d'action

Chloroquine et hydroxychloroquine sont constituées de deux noyaux aromatiques, qui ne sont autres que le noyau quinoléine de la quinine. La chloroquine est un dérivé synthétique obtenu à partir de l'acridine. En France, la chloroquine et l'hy-

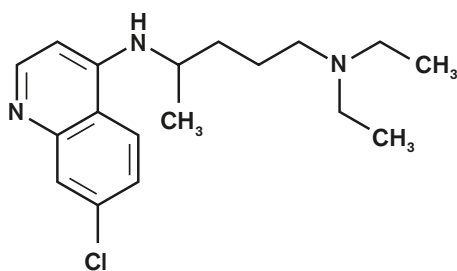
# THÉRAPEUTIQUE PLAQUENIL

droxychloroquine sont commercialisées sous forme de sulfates (v. figure).

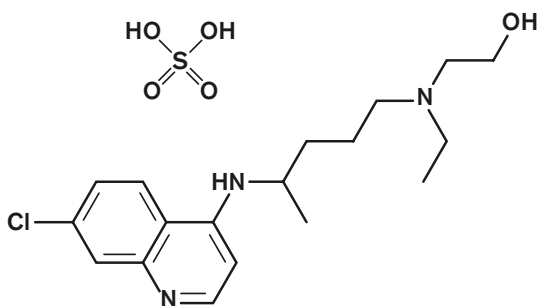
## Principales caractéristiques pharmacologiques

Les principales caractéristiques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sont :

- une absorption orale satisfaisante et une bonne biodisponibilité ;
- leur demi-vie d'élimination longue (en moyenne 40 à 60 jours, avec de larges variations interindividuelles) ;
- un volume de distribution élevé et une rétention tissulaire importante ;
- une forte affinité pour la mélanine (dont découlent certaines propriétés dermatologiques et la toxicité rétinienne) ;
- leur capacité à franchir la barrière placentaire.



Chloroquine sulfate



Hydroxychloroquine sulfate

Figure. Structure chimique des antipaludéens de synthèse.

## Mécanismes d'action

Les antipaludéens de synthèse sont des bases faibles qui interfèrent avec les fonctions phagocytaires par le biais d'une élévation du pH intracellulaire. Cela entraîne une altération de la présentation sélective des auto-antigènes, de faible affinité, tout en respectant celle des antigènes exogènes, de plus forte affinité.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine bloquent les réponses lymphocytaires T à la stimulation induite par les mitogènes et inhibent la production de certaines cytokines, d'interféron  $\alpha$  et de facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ).

Ces effets bloquants passent par une inhibition de l'activation du récepteur *toll-like*, impliqué dans l'immunité innée et dans les pathologies auto-immunes, notamment le lupus, par le biais d'une liaison aux acides nucléiques.

## Autres effets et actions

La chloroquine et l'hydroxychloroquine abaissent la clairance de l'insuline et augmentent l'insulinémie, d'où un risque hypoglycémique (en association aux antidiabétiques) et un effet favorable sur le contrôle du diabète. Elles améliorent le profil lipidique, possiblement par le biais d'une diminution de la synthèse hépatique de cholestérol. Elles diminuent l'agrégation plaquettaire. Du fait de ces trois propriétés, l'hydroxychloroquine améliore le profil de risque vasculaire dans le lupus.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine pourraient avoir des propriétés antitumorales et anti-infectieuses.

## Quelles indications ?

### Lupus

#### L'hydroxychloroquine est un traitement majeur du lupus systémique

Son efficacité préventive vis-à-vis des poussées de lupus est formellement prouvée depuis 1991. Dans l'étude du *Canadian Hydroxychloroquine Study Group*, les patients assignés « arrêt » avaient, à 6 mois, un taux de rechute 2,5 fois plus élevé et 6 fois plus de

risque d'exacerbation grave que les patients assignés « poursuite ».

L'hydroxychloroquine améliore le pronostic de la néphropathie lupique, en association aux immunosuppresseurs. Elle retarde la survenue d'un lupus classique chez les patients dont le tableau est suspect (< 4 critères du Collège américain de rhumatologie); elle réduit de manière significative la mortalité.

Elle est indiquée dans les grossesses lupiques, car elle protège la mère des poussées lupiques induites par la grossesse, elle n'a pas de toxicité fœtale démontrée, notamment oculaire, et elle semble réduire le risque de lupus cardiaque néonatal chez les patientes ayant déjà eu un enfant né avec cette atteinte. Enfin, elle passe peu dans le lait maternel, d'où une exposition du bébé très infratoxique en cas d'allaitement.

#### L'hydroxychloroquine est le traitement de base du lupus cutané subaigu ou chronique

Si l'efficacité de Plaquenil n'est pas universelle, il existe une forte association entre le caractère « réfractaire » des lésions cutanées et un taux sanguin d'hydroxychloroquine très infrathérapeutique, traduisant souvent une mauvaise observance thérapeutique.

## Autres indications

L'hydroxychloroquine a été utilisée avec un succès variable dans diverses affections auto-immunes, inflammatoires et infectieuses (tableau 1).

**Dans la polyarthrite rhumatoïde**, les antipaludéens de synthèse ne sont plus guère utilisés. Cependant, en recherche, on observe un regain d'intérêt pour l'hydroxychloroquine. En effet, des revues récentes lui attribuent une certaine efficacité clinique et structurale sur les atteintes articulaires et surtout un effet favorable sur le profil métabolique de ces patients, dont le risque vasculaire est élevé, ce qui suggère d'associer l'hydroxychloroquine aux traitements de fond habituels.

**Dans le syndrome des anti-phospholipides**, l'hydroxychloro-

quine diminue le risque de thrombose dans ses formes non obstétricales associées au lupus et dans des modèles animaux de ce syndrome. Bien que plusieurs études rétrospectives aient montré l'intérêt d'associer l'hydroxychloroquine à pleine dose à l'aspirine et aux anticoagulants chez les patientes à haut risque obstétrical (antécédent thrombotique maternel ou de pertes fœtales sous traitement conventionnel, complications obstétricales sévères), les preuves formelles de son efficacité dans le syndrome des antiphospholipides obstétrical restent à venir.

**Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren**, bien qu'une étude prospective ait montré l'absence d'efficacité de l'hydroxychloroquine sur la sécheresse buccale et salivaire, la douleur et la fatigue, elle est souvent prescrite dans le but d'améliorer le contrôle des symptômes articulaires.

**Dans la sarcoïdose**, l'hydroxychloroquine est habituellement efficace dans les formes cutanées et peut servir d'alternative ou d'épargne cortisonique dans les formes chroniques sans atteinte viscérale grave.

## Intérêt du dosage sanguin

Le taux sanguin d'hydroxychloroquine peut être mesuré à l'équilibre (au moins 3 mois après l'initiation).

Une dose quotidienne autour de 5 mg/kg est habituellement associée à un taux sanguin thérapeutique (entre 0,75 et 2 mg/L). Bien qu'aucune corrélation précise n'ait été établie avec la toxicité, des taux supérieurs à 2 mg/L sont considérés comme potentiellement toxiques. En revanche, dans le lupus cutané et systémique, des taux très bas sont clairement associés à l'inobservance thérapeutique et à une évolution défavorable (rechutes et résistance).

## Quels effets indésirables ?

En respectant les bonnes règles de prescription et de surveillance, le profil de tolérance des antipaludéens de synthèse (surtout l'hydroxychloroquine) est bon.

### PRINCIPALES INDICATIONS ACTUELLES DU PLAQUENIL

Pathologie	Utilité
<b>Lupus érythémateux</b>	+++ dans les formes systémiques et formes cutanées
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	+/- sur l'atteinte articulaire + à ++ sur le contrôle métabolique et le risque cardiovasculaire
<b>Syndrome primaire des antiphospholipides</b>	++ dans les formes associées au lupus systémique + (?) dans les formes obstétricales à haut risque maternel et/ou fœtal (étude prospective en cours)
<b>Sarcoïdose</b>	++ sur les atteintes cutanées, articulaires et dans les formes chroniques non graves + sur la neurosarcoïdose, en association aux immunosuppresseurs
<b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b>	+/- sur les symptômes articulaires
<b>Purpura thrombopénique auto-immun</b>	++ en cas de lupus systémique associé + dans les formes chroniques avec positivité des anticorps antinucléaires
<b>Fièvre Q chronique</b>	++ en association à la doxycycline
<b>Maladie de Whipple</b>	++ 12 mois en association à la doxycycline, puis doxycycline seule au long cours

Tableau 1.

### Le plus souvent bénins

Les effets indésirables les plus fréquents sont habituellement bénins et réversibles : effets gastro-intestinaux ; prurit, hypoglycémie (en association aux antidiabétiques oraux) ; céphalée, insomnie, irritabilité, troubles audio-vestibulaires. Une pigmentation ardoisée de la peau (relativement fréquente) peut apparaître en moyenne après 2,5 à 6 ans de traitement ; des taux sériques d'hydroxychloroquine élevés et la prescription antérieure d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquetaires majorent singulièrement le risque.

### Certaines complications sont rares et sérieuses

Ces complications sont : un rash, un œdème ; une réaction pseudo-myasthénique, une agranulocytose ; un état confusionnel, des convulsions. Les complications cardiaques, rares avec l'hydroxychloroquine, sont plus

fréquentes avec la chloroquine, surtout aux doses cumulées élevées. L'incidence de troubles de la conduction cardiaque sous hydroxychloroquine au cours du lupus est faible. La complication la plus grave, heureusement très rare, est la cardiomyopathie, qui peut conduire à une insuffisance cardiaque parfois irréversible.

### La toxicité ophtalmologique reste une préoccupation majeure

Il faut distinguer les symptômes mineurs, précoces et transitoires (vision trouble, photophobie, défaut d'accommodation, halo visuel), dus au dépôt du produit sur la cornée, de l'atteinte majeure : baisse progressive de l'acuité visuelle par rétinopathie toxique (tableau 2).

La cible est l'épithélium pigmentaire.

Il existe une phase préclinique, où la vision est préservée, mais les

# THÉRAPEUTIQUE PLAQUENIL

## RÉTINOPATHIE AUX ANTIPALUDÉENS DE SYNTHÈSE (PLAQUENIL, NIVAQUINE)

### Risque de rétinopathie

Très faible (< 1 %) les 5 premières années, faible avant 10 ans, élevé ensuite

Facteurs de risque majeurs :

- dose quotidienne > 5 mg/kg (Plaquenil), > 2,3 mg/kg (Nivaquine)
- durée de traitement > 5 ans (en l'absence d'autre facteur de risque)
- insuffisance rénale
- coprescription de tamoxifène
- maculopathie (peut affecter la surveillance et la susceptibilité à la rétinopathie)

### Surveillance visuelle

Quelle fréquence ?

- préthérapeutique ou dans la 1<sup>re</sup> année : fortement conseillée en présence d'au moins un facteur de risque majeur
- à 5 ans, puis annuelle

Quels examens ? L'évaluation ophtalmologique doit comporter :

- acuité visuelle + examen de la cornée et fond d'œil
- champ visuel automatisé
- tomographie en cohérence optique/domaine spectral ou fond d'œil en autofluorescence
- si anomalie ou doute : confirmation par électrorétinogramme multifocal

### Attitude devant une évaluation anormale

- anomalie préclinique (scotome parafovéal isolé) : discussion entre l'ophtalmologiste et le prescripteur, pour un choix judicieux prenant compte de l'opinion du patient => surveillance rapprochée, réduction posologique, ou interruption momentanée...
- toxicité avérée : interruption définitive (risque, malgré tout, de détérioration visuelle progressive)

Tableau 2.

examens ophtalmologiques spécifiques indiquent déjà un effet toxique, sous forme d'un scotome parafovéal (ou plus excentré chez les sujets de race asiatique), d'un œdème maculaire, d'une hyperpigmentation réti-


nienne et d'une perte du réflexe fovéal. À ce stade, l'atteinte rétinienne est réversible à l'arrêt du traitement.

Au stade suivant de rétinopathie sérieuse, le fond d'œil montre une dépigmentation irrégulière de la macu-

la, entourée d'un halo hyperpigmenté (*bull-eye disease*).

Au stade avancé, compliqué d'une chute de l'acuité visuelle, de la vision périphérique et nocturne, on observe une atrophie rétinienne et épithéliale pigmentaire diffuse.

### UN BÉNÉFICE RETARDÉ

L'hydroxychloroquine reste un traitement majeur des lupus systémiques et cutanés. Le bénéfice clinique ressenti est retardé de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois, et la prescription est prolongée, voire indéfinie. Dès lors doit être établi entre le thérapeute et son patient un pacte de confiance, seul garant d'une bonne observance thérapeutique à long terme. Ce contrat passe par une information complète sur le médicament et par la planification, dès l'initiation thérapeutique, d'une surveillance ophtalmologique stricte, fondée sur des recommandations internationales récemment mises à jour. Ces dernières années, des travaux fondamentaux et cliniques ont montré qu'au-delà de son action anti-inflammatoire et immunomodulatrice, l'hydroxychloroquine peut améliorer le risque vasculaire en agissant directement sur le profil métabolique et possède des propriétés antithrombotiques, anti-infectieuses et antitumorales. Toutes ces données favorables laissent présager un élargissement de son spectre thérapeutique dans les prochaines décennies. 

### RÉFÉRENCES

1. The Canadian hydroxychloroquine study group. A randomized study of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
2. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine : a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014;43:e167-80.
3. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte, M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacol* 2015;23:231-69.
4. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS study). *Arthritis Rheum* 2013;72:1786-92.
5. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clin Drug Invest* 2018;38:653-71.
6. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren's syndrome : the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:249-58.
7. Yusuf IH, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye* 2017;31:828-45.
8. Marmor M, Kellner U, Lai TYY, Melles R, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-94.