

# Bénéfices et Risques du traitement par PLAQUENIL

J.Pourrat

Néphrologie et Immunologie Clinique

CHU Rangueil

# Les anti-paludéens de synthèse

- Historique
  - Traitement et prévention du paludisme
  - Effet anti-rhumatismal
- 2 molécules
  - Hydroxychloroquine = *PLAQUENIL*
  - Chloroquine = *NIVAQUINE*

# Lupus Erythémateux Systémique

## Bénéfices du Plaquenil

- 1. Effets symptomatiques évidents
  - sur certaines manifestations de la maladie
    - Peau
    - Articulations
    - Autres...
  - pas chez tous les patients
  - l'efficacité peut être partielle
  - et nécessiter un délai de plusieurs mois ++++

# Lupus Erythémateux Systémique

## Bénéfices du Plaquenil

- 1. Effets symptomatiques évidents
- 2. Prévention des poussées (rechutes)

**The Canadian Hydroxychloroquine Study Group,  
N. Engl. J. Med 1991 ; 324 : 150 – 4**

- Etude prospective randomisée
- Patients LES en rémission sous HCQ
  - 25 poursuivent le traitement
  - 24 l'arrêtent
- Résultat significatif :
  - le risque de rechute ( sévère ou non ) est  
x 6.1 après l'arrêt de HCQ

# Lupus Erythémateux Systémique

## Bénéfices du Plaquenil

- 1. Effets symptomatiques évidents
- 2. Prévention des poussées
- 3. **Prévention des séquelles et de la mortalité**
  - Etudes de cohortes

## Etudes de Cohortes

- **B.J. Fessler, Arthritis Rheum, 2005 ; 52, 1473-80**
  - **518 patients**
  - **HCQ protecteur contre nouvelle séquelle : RR 0.68**
  
- **G.Ruiz-Irastorza, Lupus, 2006 ; 15 : 577-83**
  - **232 patients**
  - **Après correction par « score de propension »**  
**HCQ protecteur contre le décès RR = 0.14**
  
- **G.S.Alarcon, Ann Rheum Dis, 2007 ; 66 : 1168-72**
  - **608 patients**
  - **Après correction par « score de propension »**  
**HCQ protecteur contre le décès RR = 0.319**
  
- **S.K.Shinzo, Arthritis Rheum 2010 ; 62, 855-862**
  - **1480 patients**

**Table 1.** Mortality rates as a function of duration of exposure to antimalarial drugs in the Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso cohort

Group, exposure time	No. of patients	Mortality rate (95% CI)*
Nonuser	339	3.07 (2.18–4.20)
Never	267	
<6 months	72	
User	1,141	
6–11 months	70	3.85 (1.41–8.37)
12–23 months	146	2.70 (1.41–4.76)
≥24 months	925	0.54 (0.37–0.77)

\* The mortality rate (95% confidence interval [95% CI]) is the rate per 1,000 person-months of followup. *P* for trend < 0.0001.



# Lupus Erythémateux Systémique

## Risques du Plaquenil

- 1. Effets secondaires bénins
  - Coloration ardoisée de la peau
- 2. Effets secondaires réversibles
  - Troubles gastro-intestinaux
  - Dépôts cornéens
- 3. La rétinopathie

Nouvelles recommandations pour le  
dépistage  
de la rétinopathie à la chloroquine  
et à l'hydroxychloroquine

*Marmor MF et al.  
Ophthalmology 2011;118:415-22*

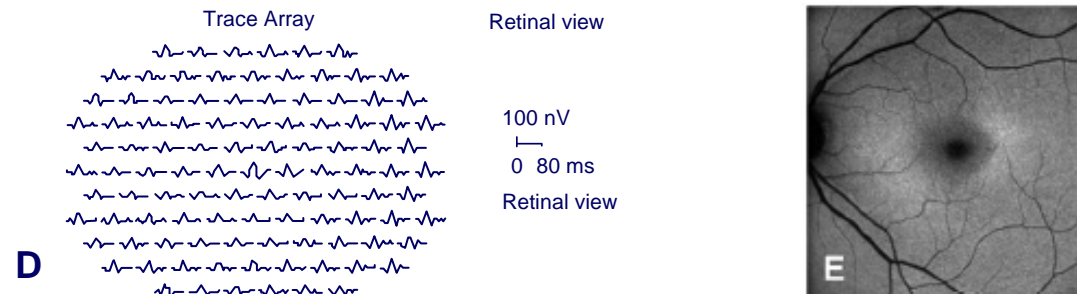
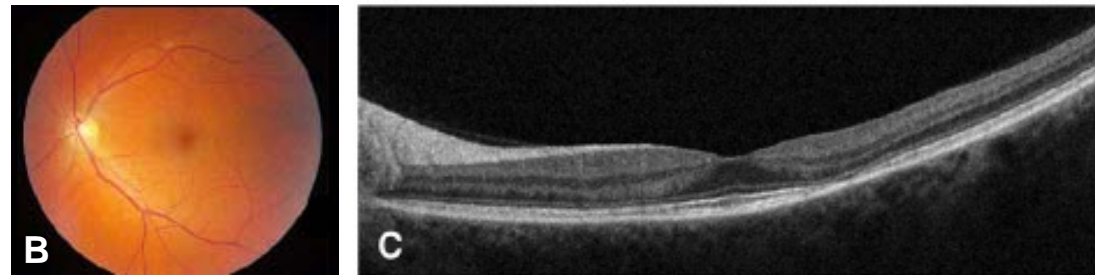
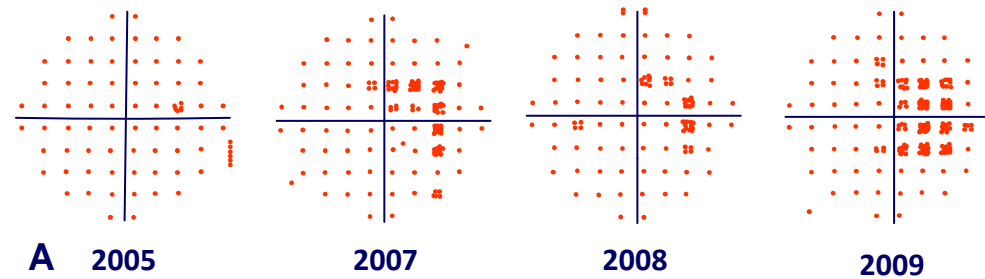
# Risque de toxicité oculaire

- Le risque de toxicité rétinienne est très faible pour une dose  $\leq 6.5$  mg/kg/j pendant 5 ans
- Il augmente aux alentours de 1 % après 5 à 7 ans d'utilisation de l'HCQ ou pour une dose cumulée de 1 000 g d'HCQ
- Le risque augmente ensuite encore avec la poursuite de l'utilisation du médicament

## Facteurs augmentant le risque de rétinopathie à la CQ ou à l'HCQ

<b>Durée d'utilisation</b>	> 5 ans
<b>Dose cumulée</b> HCQ CQ	> 1 000 g (total) > 460 g (total)
<b>Dose quotidienne</b> HCQ CQ	> 400 mg/jour (> 6,5 mg/kg poids idéal pour les individus de petite taille) > 250 mg/day (> 3,0 mg/kg poids idéal pour les individus de petite taille)
<b>Age</b>	Age élevé
<b>Pathologie systémique</b>	Insuffisance hépatique ou rénale
<b>Pathologie oculaire</b>	Maladie rétinienne ou maculopathie

CQ : chloroquine ; HCQ : hydroxychloroquine



Exemple de toxicité à l'HCQ illustrant la sensibilité relative des différents tests de dépistage. La patiente est une femme de 48 ans qui a pris 400 mg HCQ / jour (8 mg / kg) pendant 25 ans. Pas de symptômes visuels. Toutes les images sont de l'œil gauche en 2009, à l'exception des champs visuels.

**A** Champ visuel automatisé central de 2005 à 2009. De 2005 à 2008, les anomalies ont été jugés sans importance clinique. En 2009, les scotomes parafovéolaires étaient évidents, et elle a été adressée à un spécialiste. **B**, la photographie du fond d'œil montre la rétinoopathie en œil de bœuf. **C**, l'OCT-SD (tomographie par cohérence optique de type Spectral Domain), montre l'amincissement parafovéolaire des couches de photorécepteurs. **D**, l'ERG multifocal montre une diminution d'amplitude des ondes parafovéolaires. **E**, les clichés en autofluorescence du fond d'œil montre un aspect en œil de bœuf.

# Proposition de surveillance

	Bilan de référence	1 à 5 ans	> 5 ans d'exposition
Examen ophtalmologique avec FO	OUI	*	/an
CV central automatisé	OUI	*	/an
ERG multifocal ou clichés du FO en auto-fluorescence ou OCT-SD	OUI (si possible)	*	/an (si possible)

# Conclusions

- Dans le Lupus Erythémateux Systémique :
  - De nombreux travaux documentent l'efficacité des APS pour améliorer la survie, diminuer l'activité de la maladie et limiter les séquelles
  - La surveillance de la rétinopathie est mieux codifiée et peut bénéficier des nouvelles techniques d'examen ophtalmologique
  - Le rapport bénéfice/risque, très favorable, fait recommander l'utilisation de l'Hydroxychloroquine :
    - Systématique, quelle que soit la présentation du Lupus
    - Précoce, dès le diagnostic
    - Poursuivi au long cours
    - Y compris pendant les grossesses
  - Découverte récente du mode d'action.....