RESO

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

European Reference Network | Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNET)

JNR 2021

Comment optimiser l'utilisation de l'hydroxychloroquine

Laurent ARNAUD

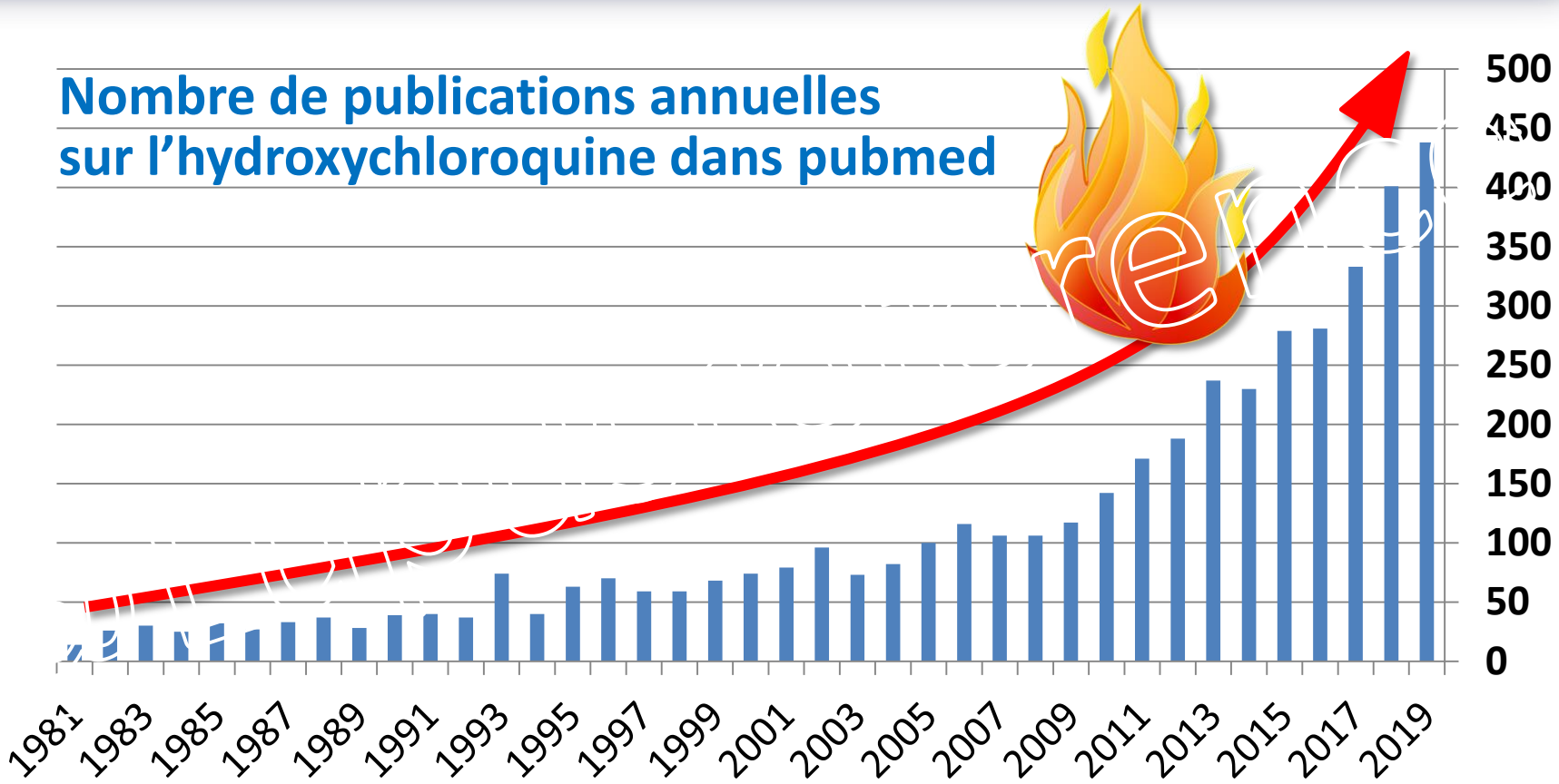
Service de rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Centre National de Référence des Maladies Systémiques Autoimmunes Rares

Liens d’intérêt

Laurent ARNAUD a réalisé des activités de consulting pour :
Alexion, Amgen, Astra-Zeneca, Abbvie, Biogen, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Grifols, Janssen-Cilag, LFB, Lilly, Menarini France, Medac, Novartis, Oséus, Pfizer, Roche-Chugaï, Sêmeia, UCB.

Un sujet brûlant



et encore plus en 2020…

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial☆

Philippe Gautret[a,b,$], Jean-Christophe Lagier[a,c,$], Philippe Parola[a,b], Van Thuan Hoang[a,b,d], Line Meddeb[a], Morgane Mailhe[a], Barbara Doudier[a], Johan Courjon[e,f,g], Valérie Giordanengo[h], Vera Esteves Vieira[a], Hervé Tissot Dupont[a,c], Stéphane Honoré[i,j], Philippe Colson[a,c], Eric Chabrière[a,c], Bernard La Scola[a,c], Jean-Marc Rolain[a,c], Philippe Brouqui[a,c], Didier Raoult[a,c,*]

et encore plus en 2020…

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial☆

Philippe Gautret[a,b,$], Jean-Christophe Lagier[a,c,$], Philippe Parola[a,b], Van Thuan Hoang[a,b,d], Line Meddeb[a], Morgane Mailhe[a], Barbara Doudier[a], Johan Courjon[e,f,g], Valérie Giordanengo[h], Vera Esteves Vieira[a], Hervé Tissot[i,j], Philippe Colson[a,c], Eric Chabrière[a,c], Bernard La Scola[a,c], Philippe Brouqui[a,c], Didier Raoult[a,c,*]

https://www.youtube.com/watch?v=YP-ewgoJPLw

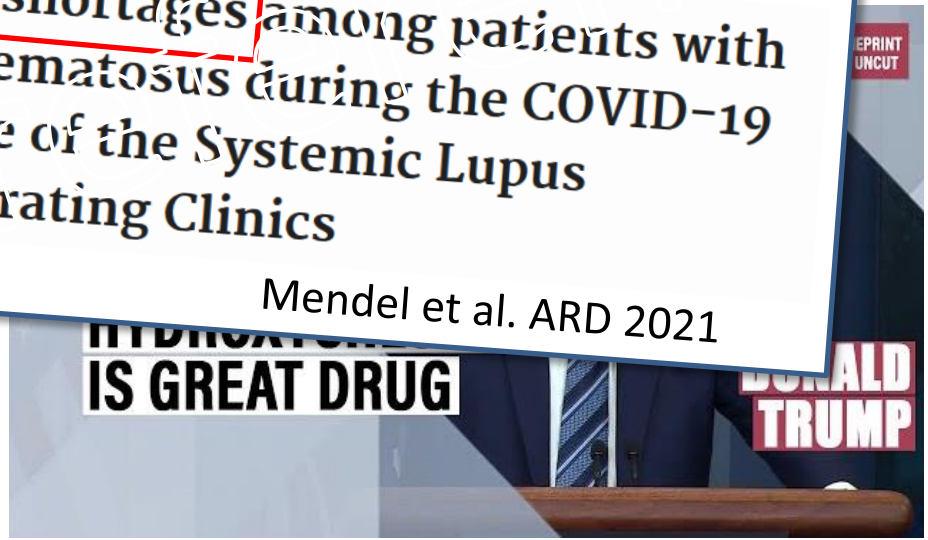
et encore plus en 2020…

Hydroxychlor… and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an… clinical trial☆

Philippe Gautre… Hoang[a,b,d],
Line Meddeb[a],
Valérie Giorda…
Philippe Colsc…
Philippe Brou…

Hydroxychloroquine shortages among patients with systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic: experience of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Mendel et al. ARD 2021



https://www.youtube.com/watch?v=YP-ewgoJPLw

et encore plus en 2020…

Hydroxychl
results of a

Philippe Gaut
Line Meddeb
Valérie Giord
Philippe Cols
Philippe Brou

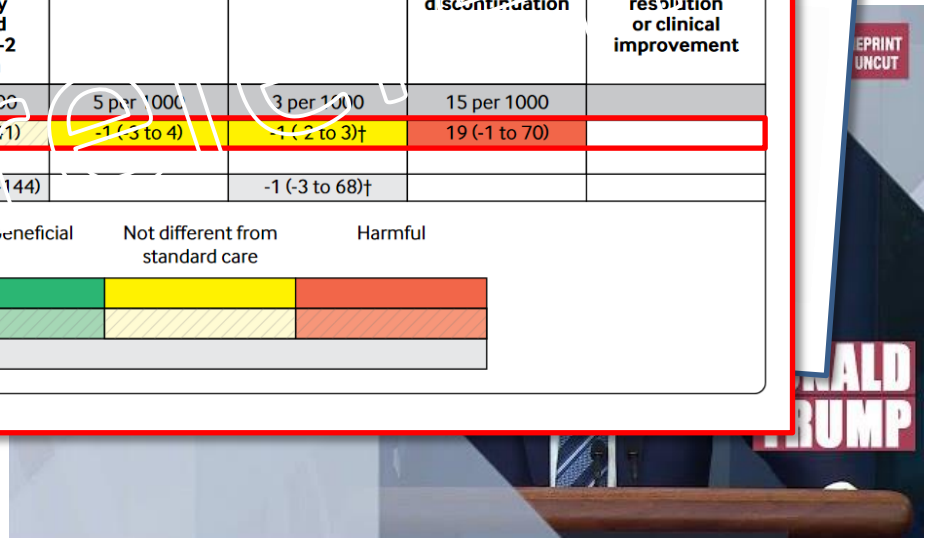
Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis

Bartoszko et al. BMJ 2021

	Laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection	Suspected, probable, or laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection	Admission to hospital	Mortality	Adverse effects leading to drug discontinuation	Time to symptom resolution or clinical improvement
Standard care*	65 per 1000	167 per 1000	5 per 1000	3 per 1000	15 per 1000	
Hydroxychloroquine	2 (-18 to 28)†	-15 (-64 to 41)	-1 (-3 to 4)	-1 (-2 to 3)†	19 (-1 to 70)	
Ivermectin, iota-carrageenan	-52 (-58 to -37)					
Ivermectin	-50 (-59 to -16)	-159 (-165 to -144)		-1 (-3 to 68)†		

Most beneficial — Not different from standard care — Harmful

High or moderate certainty
Low certainty
Very low certainty



https://www.youtube.com/watch?v=YP-ewgoJPLw

Les indications de l'hydroxychloroquine

Les indications selon la RCP :

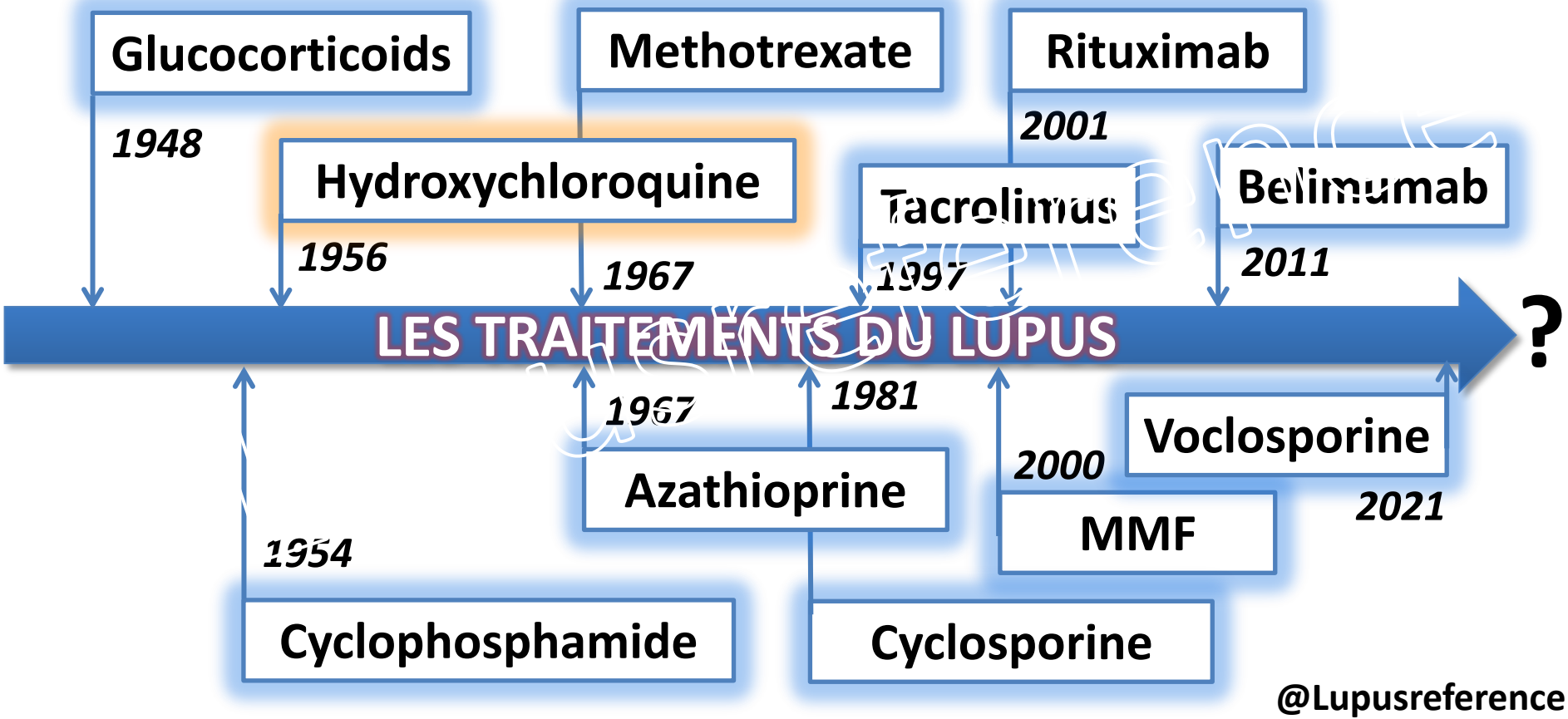
- Traitement symptomatique d'action lente de la **polyarthrite rhumatoïde**
- **Lupus érythémateux discoïde**
- **Lupus érythémateux subaigu**
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des **lupus systémiques**
- Traitement de l'**arthrite juvénile idiopathique** (en association avec d'autres traitements)
- Prévention des **lucites**

Les autres utilisations (hors AMM) :

- **Autres connectivites :** Sjögren, syndrome de Sharp, etc…
- Sarcoïdose
- Maladie de Whipple
- Fièvre Q
- Porphyrie cutanée tardive

Hors référence

L'arsenal thérapeutique du lupus



L'hydroxychloroquine, aux lupus tu proposeras

Effet significatif sur	Reference
↓ Activité de la maladie	Ugarte et al. (2018)
↓ Risque de poussée	Pakchotanon et al. (2018)
↓ Risque de damage	Fessler et al. (2005)
↓ Dose de corticoïdes	Pakchotanon et al. (2018)
↓ Mortalité	Mok et al. (2018)
↓ Thrombose	Ruiz-Irastorza et al. (2006)
↓ Infection sévère	Rua-Figueroa et al. (2017)
↓ Hyperlipidémie	Babary et al. (2018)
↓ BAV congénital SSA+	Barsalou et al. (2017)
↓ Risque cardiovasculaire / DT2	Liu et al. (2018)
↓ Polyautoimmunité	Mena-Vázquez et al. (2019)

@Lupusreference

@Lupusreference

Les recommandations EULAR 2019 du lupus

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

Key messages
HCQ is recommended for all patients with SLE *(1b/A), unless contraindicated, at a dose not exceeding 5 mg/kg/real BW (3b/C)*
Pulses of intravenous methylprednisolone *(usually 250–1000 mg per day, for 1–3 days) provide immediate therapeutic effect and enable the use of lower starting dose of oral GC (3b/C)*
For chronic maintenance treatment, ***GC should be minimised to less than 7.5 mg/day*** *(prednisone equivalent) (1b/b) and, when possible, withdrawn.*
Prompt initiation of immunomodulatory agents *can expedite the tapering/discontinuation of GC (2b/b)*
In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of HCQ and GC with or without immunosuppressive agents), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on treatment with belimumab should be considered (1a/A)

@Lupusreference

Fanouriakis et al. ARD 2019

L'HCQ…oui mais à quelle dose ?

Indication	Posologie (selon VIDAL® mise à jour du 06/01/2021)
Polyarthrite Rhumatoïde	**Traitement d'attaque :** 400-600mg/j (en 2 ou 3 prises) **Traitement d'entretien:** 200-400mg/j (en 1 ou 2 prises)
Lupus érythémateux discoïde ou subaigu	**Traitement d'attaque :** 200 à 400 mg/jour (voire 600mg/j si non réponse après 1 à 2 mois), puis (réduction progressive) **Traitement d'entretien :** 100 mg/j pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg par semaine sur plusieurs années.
Lupus systémique	Une posologie quotidienne **ne dépassant pas 6,5 mg/kg de poids idéal** est en général suffisante*
Lucites	400 à 600 mg /j (à débuter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours)
Population pédiatrique	ne pas dépasser 6,5 mg/kg/jour de poids corporel idéal

***PNDS lupus:* 400mg/j (ne pas dépasser 7mg/kg/j de poids idéal)**

@Lupusreference

En pratique, que font les docteurs ?

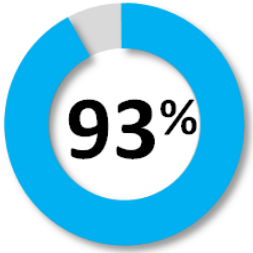
Prescription strategy of antimalarials in cutaneous and systemic lupus

298 physicians

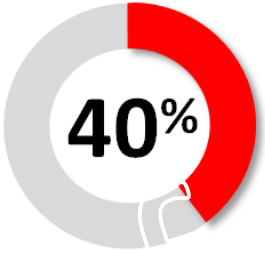
from

35 countries

AM: antimalarials
HCQ: hydroxychloroquine
IS: Immunosuppressant



Used HCQ as the first-line antimalarial



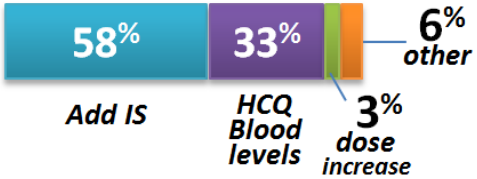
Adjusted HCQ doses in case of renal failure

Used a fixed HCQ dose (typically 400mg/day)

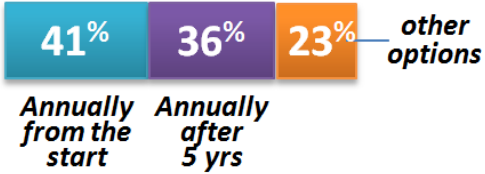
Knew HCQ is ok during pregnancy

Sustained remission

Failure of first-line AM



Ophtalm. follow-up



@Lupusreference

Petitdemange…Arnaud. Therap Adv Msk Dis 2021

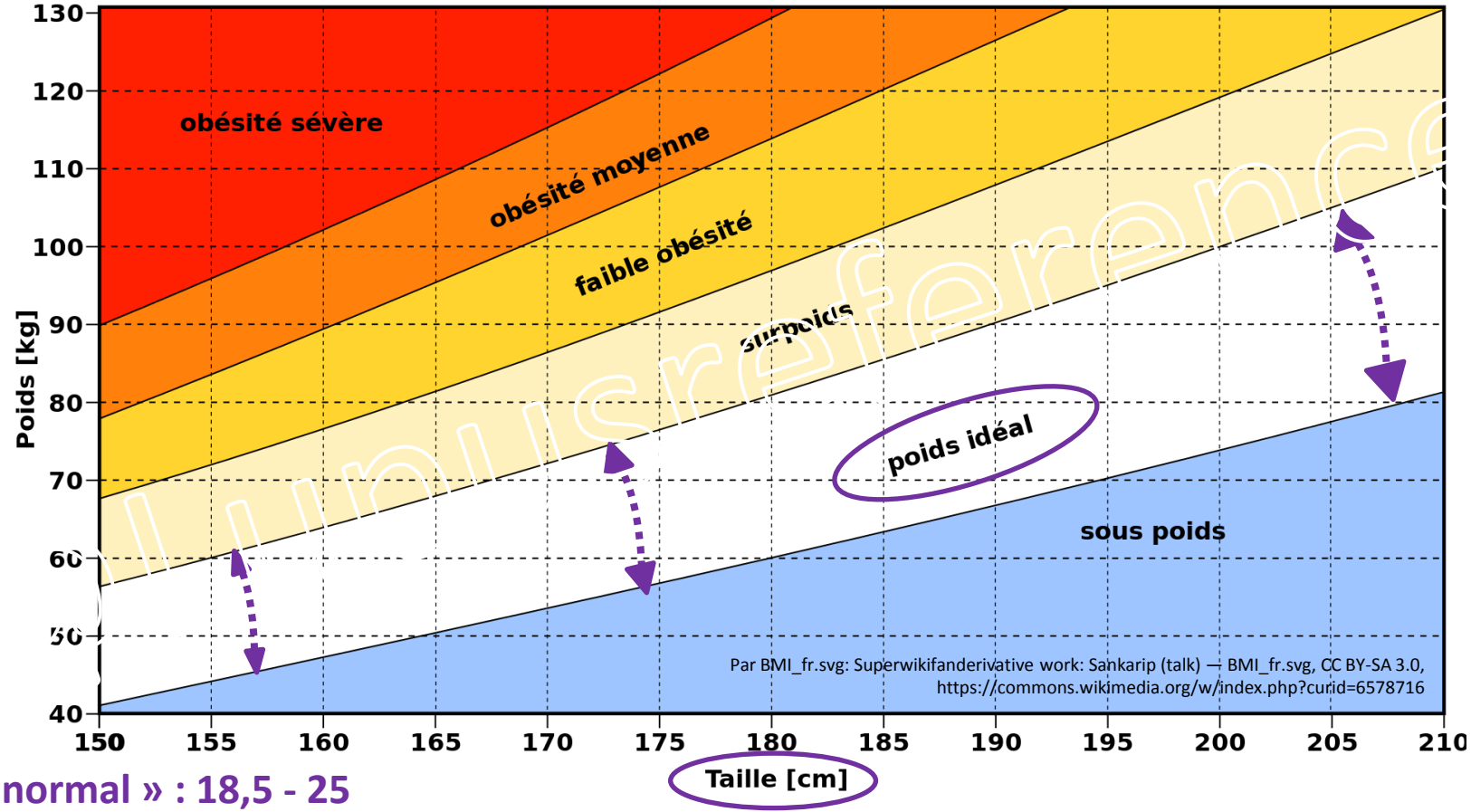
L'HCQ…oui mais à quelle dose ?

Indication	Posologie (selon VIDAL® mise à jour du 06/01/2021)
Polyarthrite Rhumatoïde	**Traitement d'attaque :** 400-600mg/j (en 2 ou 3 prises) **Traitement d'entretien:** 200-400mg/j (en 1 ou 2 prises)
Lupus érythémateux discoïde ou subaigu	**Traitement d'attaque :** 200 à 400 mg/jour (voire 600mg/j si non réponse après 1 à 2 mois), puis (réduction progressive) **Traitement d'entretien :** 100 mg/j pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg par semaine sur plusieurs années.
Lupus systémique	Une posologie quotidienne **ne dépassant pas 6,5 mg/kg de poids idéal** est en général suffisante*
Lucites	400 à 600 mg /j (à débuter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours)
Population pédiatrique	ne pas dépasser 6,5 mg/kg/jour de poids corporel idéal

***PNDS lupus:* 400mg/j (ne pas dépasser 7mg/kg/j de poids idéal)**

@Lupusreference

Le poids idéal…c'est-à-dire ?



IMC « normal » : 18,5 - 25

Le poids idéal…c'est-à-dire ?

18,5 >> IMC >> 25

Patiente lupique de 30 ans / 162cm

Poids idéal ?

Formule de Creff

morphologie et age

mince

[(taille - 100) + (âge / 10)] x 0,9 x 0,9

52,7kg

343mg/j

moyenne

[(taille cm - 100) + (âge / 10)] x 0,9

58,5kg

382mg/j

large

[(taille cm - 100) + (âge / 10)] x 0,9 x 1,1

64,4kg

418mg/j

Formule de Lorentz

sexe

femme

Hauteur en cm−100 −((Hauteur en cm−150)/2,5)

57,2kg

371mg/j

homme

taille en cm−100 −((taille en cm−150)/4)

Les recommandations EULAR 2019 du lupus

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

Key messages
HCQ** is recommended for all patients with SLE* (1b/A), *unless contraindicated, **at a dose not exceeding 5 mg/kg/real BW (3b/C)
***Pulses of intravenous methylprednisolone** (usually 250–1000 mg per day, for 1–3 days) provide immediate therapeutic effect and enable the use of lower starting dose of oral GC (3b/C)*
*For chronic maintenance treatment, **GC should be minimised to less than 7.5 mg/day** (prednisone equivalent) (1b/b) and, when possible, withdrawn.*
***Prompt initiation of immunomodulatory agents** can expedite the tapering/discontinuation of GC (2b/b)*
In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of HCQ and GC with or without immunosuppressive agents), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on treatment with belimumab should be considered (1a/A)

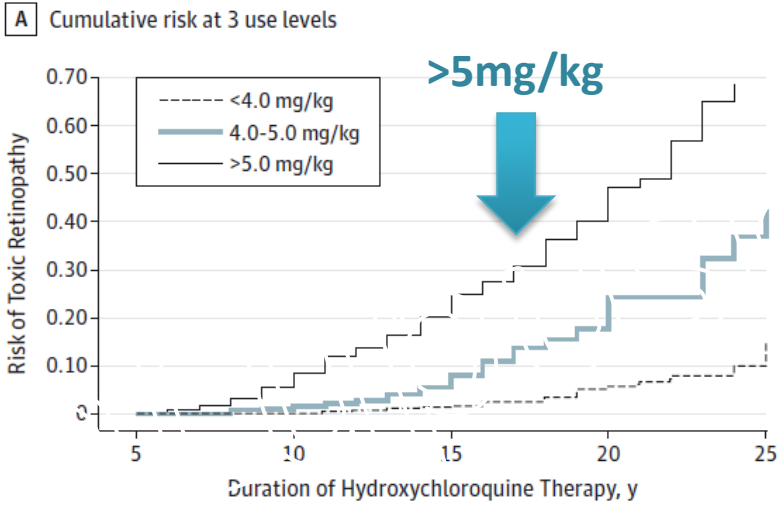
@Lupusreference

Fanouriakis et al. ARD 2019

Et les américains ils disent quoi ?

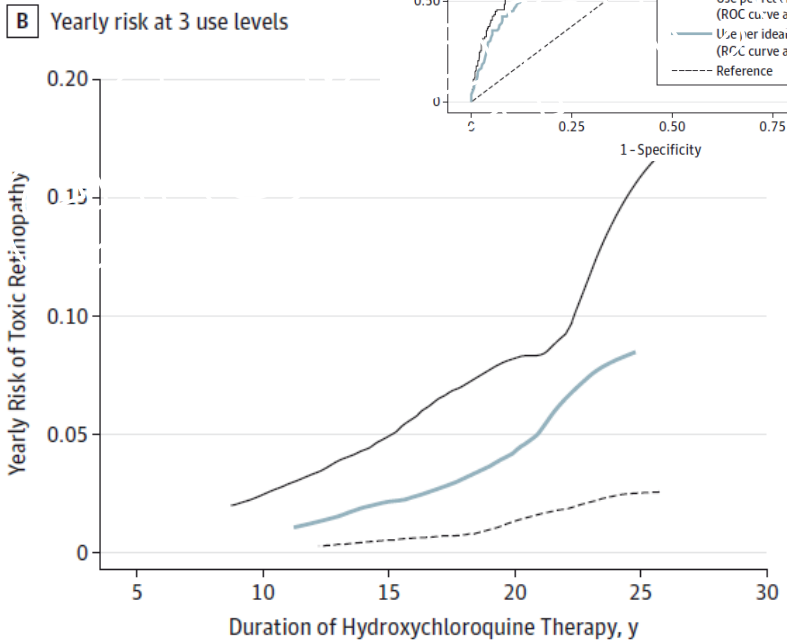
The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy

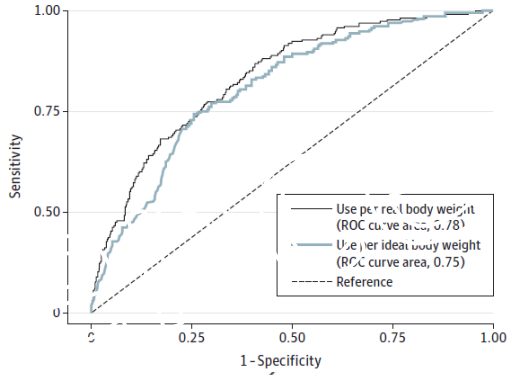
2361 patients sous HCQ ≥ 5 ans



No. at risk

<4.0 mg/kg	1196	766	387	136	34
4.0-5.0 mg/kg	632	386	190	61	12
>5.0 mg/kg	533	310	139	41	6



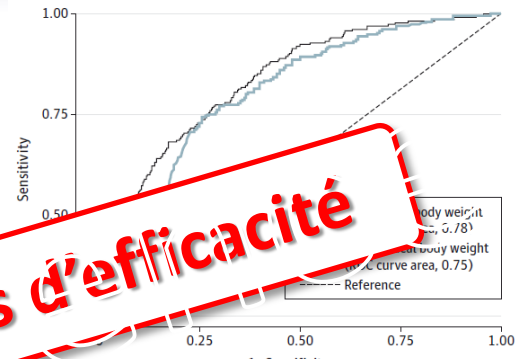


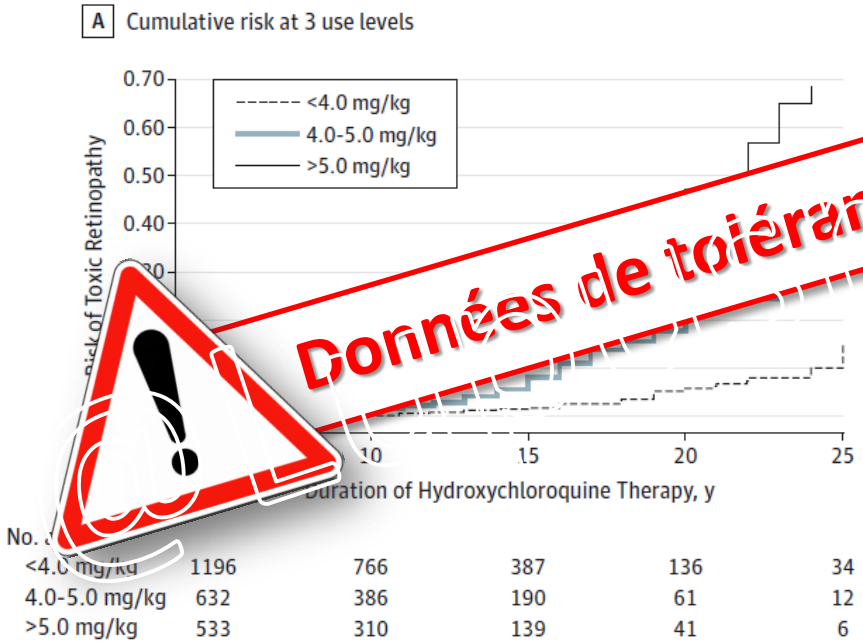
Melles et al. JAMA ophtalmology 2014

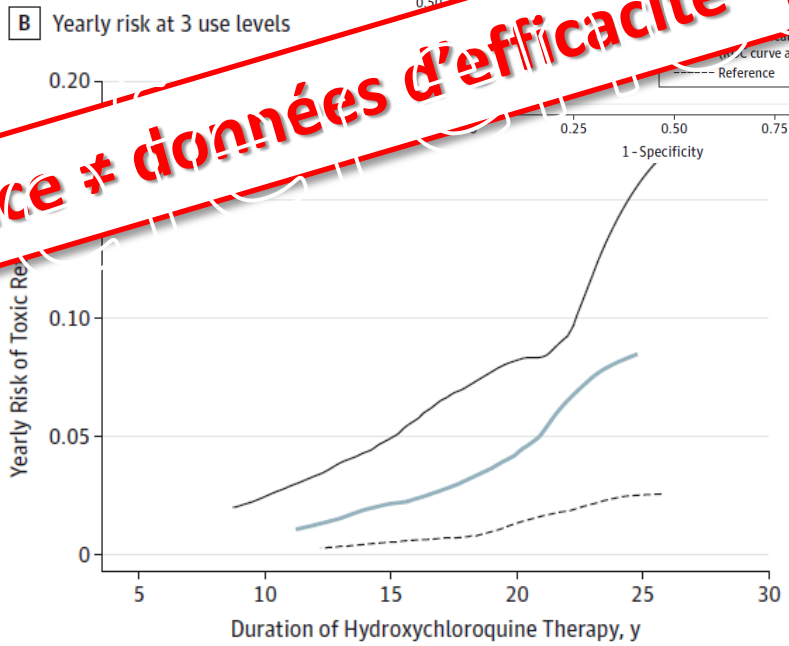
Et les américains ils disent quoi ?

The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy

2361 patients sous HCQ ≥ 5 ans







Données de toléance ≠ données d'efficacité

Melles et al. JAMA ophtalmology 2014

Les posologies maximales ça donne quoi ?

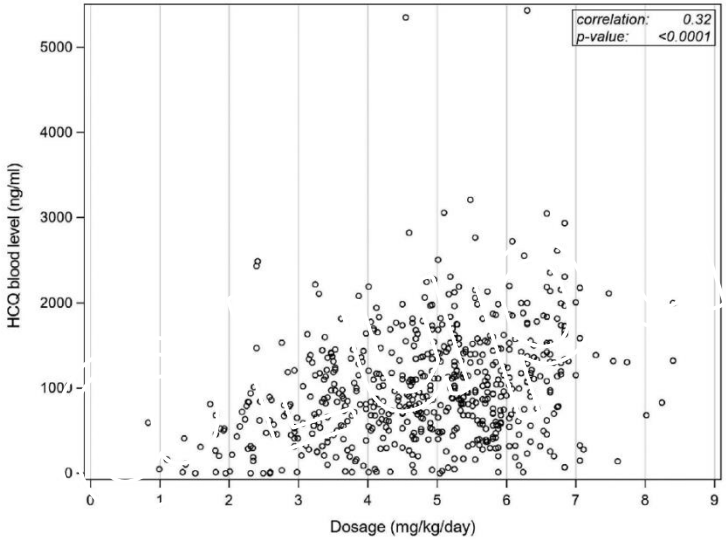
Poids (kg)	Max 5mg/kg *Poids réel* *(Marmor et al.)*	Max 6.5mg/kg *Poids idéal* *(RCP HCQ)*	Max 7mg/kg *Poids idéal* *(PNDS Lupus)*
40	**200**	**260**	**280**
45	**225**	**292**	**315**
50	**250**	**325**	**350**
55	**275**	**358**	**385**
60	**300**	**390**	420
65	**325**	422	455
70	**350**	455	490
75	**375**	487	525
80	400	520	560
90	450	585	630
100	500	650	700

@Lupusreference

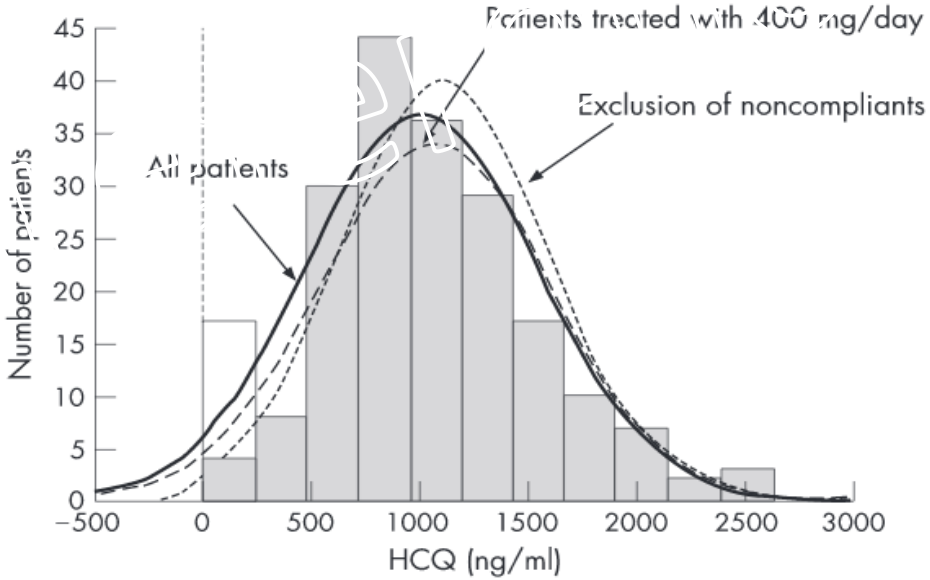
Le dosage sanguin de l'hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine Blood Levels

TRÈS GRANDE VARIABILITÉ INTER-INDIVIDUELLE

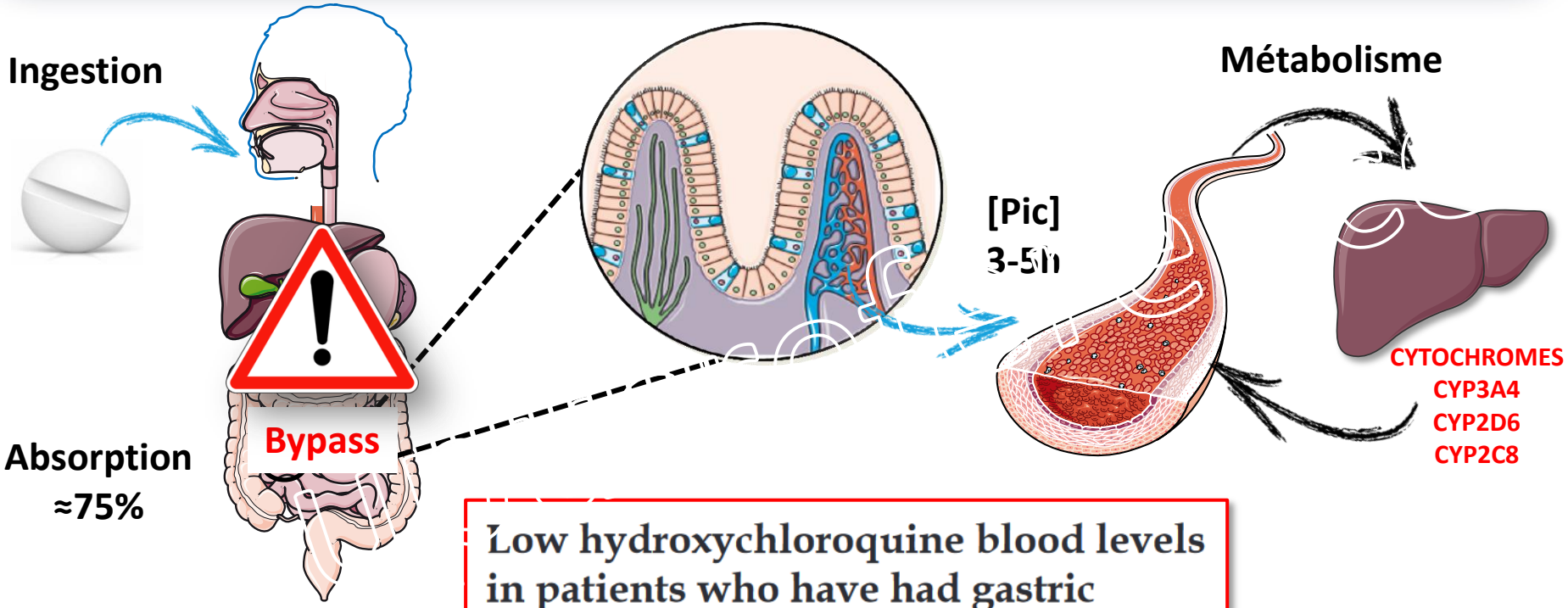


Petri et al. Arthritis Rheum 2020



Costedoat-Chalumeau et al. ARD 2007

Devenir du médicament dans l'organisme



Low hydroxychloroquine blood levels in patients who have had gastric bypass surgery

Thomas…Petri. Lupus Sci Med 2019

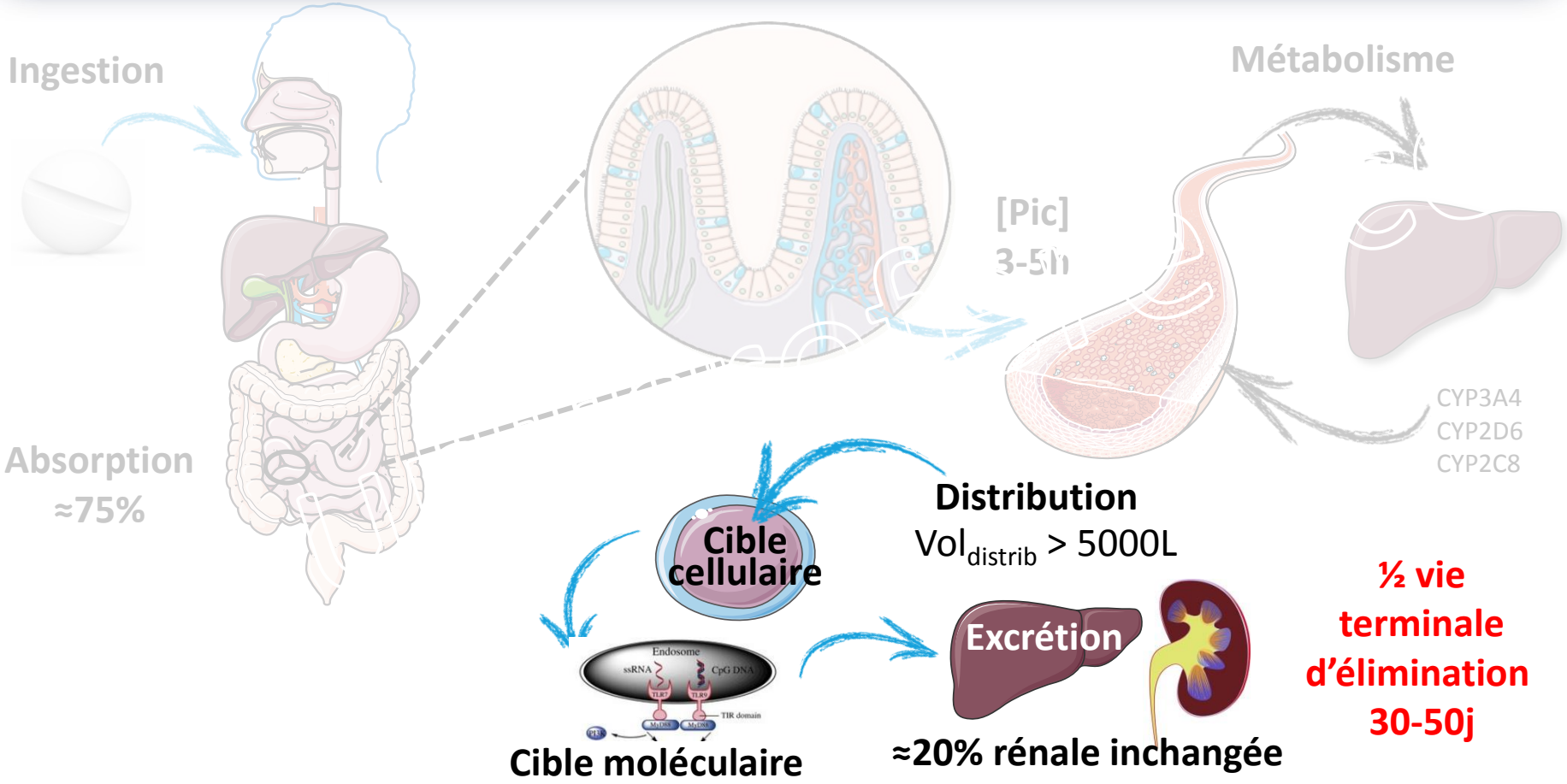
Les intéractions médicamenteuses

SITUATION PARTICULIERE : Les INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Molécule	CAT si IRC
Méthotrexate	Protoxyde d'azote (myélosuppression), prudence avec les médicaments qui interagissent avec les folates (Bactrim) ou l'élimination rénale (AINS)
Leflunomide	Surveillance de l'INR si AVK (baisse de l'INR)
Sulfasalazine	Azathioprine / Digoxine
Hydroxychloroquine	**CI Formelles (selon VIDAL)** : citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone, pipéraquine **Attention aux médicaments qui allongent le QT => Risque torsadogène**
Azathioprine	Nombreuses interactions +++ : Allopurinol et febuxostat / sulfasalazine / ribavirine / AVK / etc…

@Lupusreference

Devenir du médicament dans l'organisme



Adaptation en cas d'insuffisance rénale

INSUFFISANCE RENALE (peu d'études…peu de données)

Recommandation EULAR (Fanouriakis et al. ARD 2019)

Clairance rénale	Posologie d'HCQ suggérée
>60mL/min	Pas d'adaption proposée
Entre 30 et 60 mL/min	Pas d'adaption proposée
< 30 mL/min	**Diminuer la posologie de 50%**

Site ICAR/GPR (http://sitegpr.com)

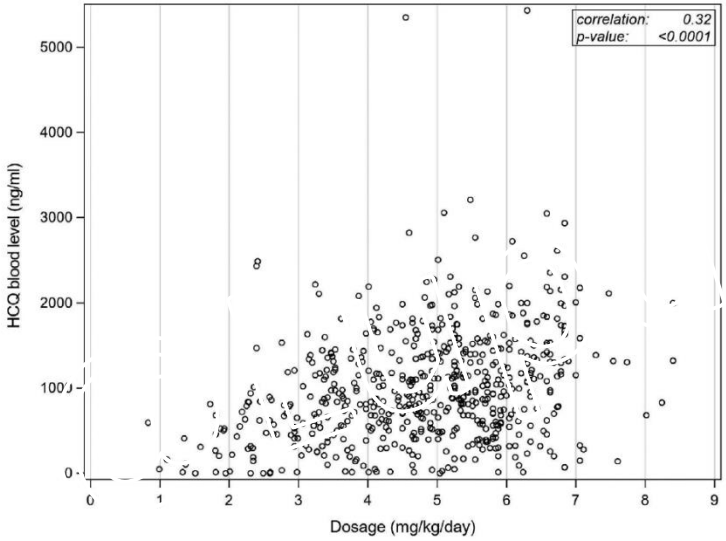
Clairance rénale	Posologie d'HCQ suggérée
>50mL/min	Pas d'adaption proposée
Entre 30 et 50 mL/min	150 mg/j
< 30 mL/min	50 à 100 mg/j

@Lupusreference

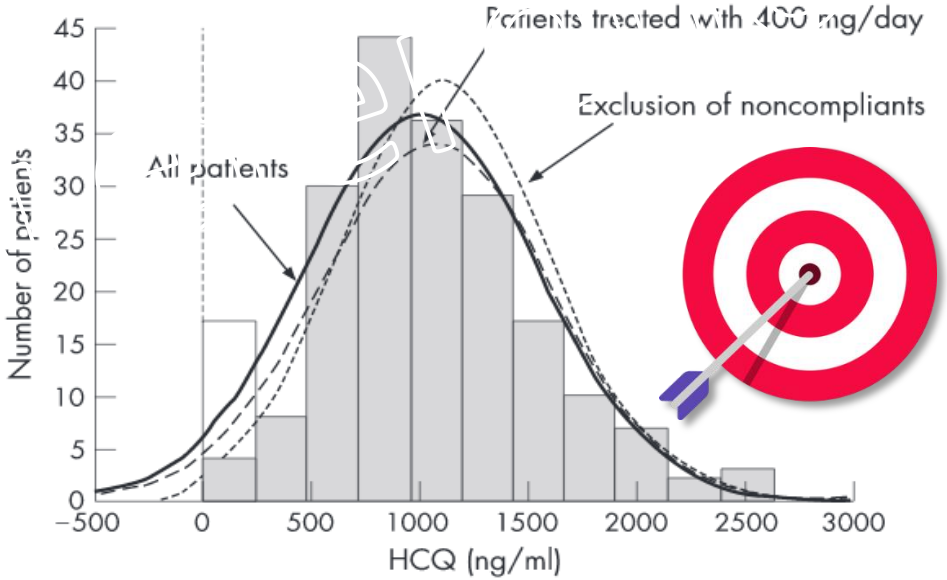
Le dosage sanguin de l'hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine Blood Levels

TRÈS GRANDE VARIABILITÉ INTER-INDIVIDUELLE



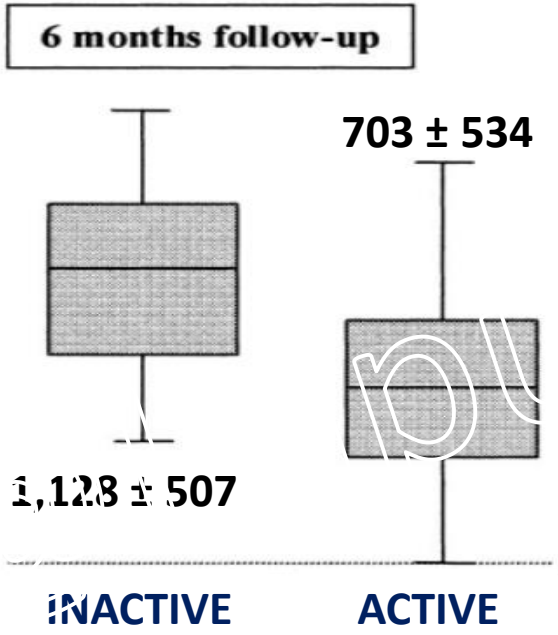
Petri et al. Arthritis Rheum 2020

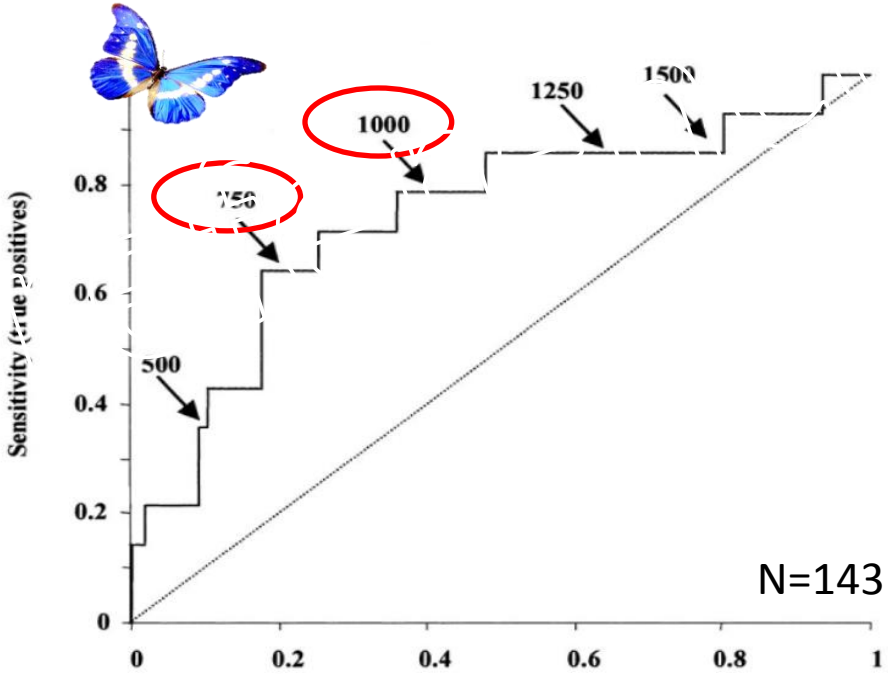


Costedoat-Chalumeau et al. ARD 2007

Quelle cible de concentration ?

Le dosage optimal n'est pas connu dans le LS





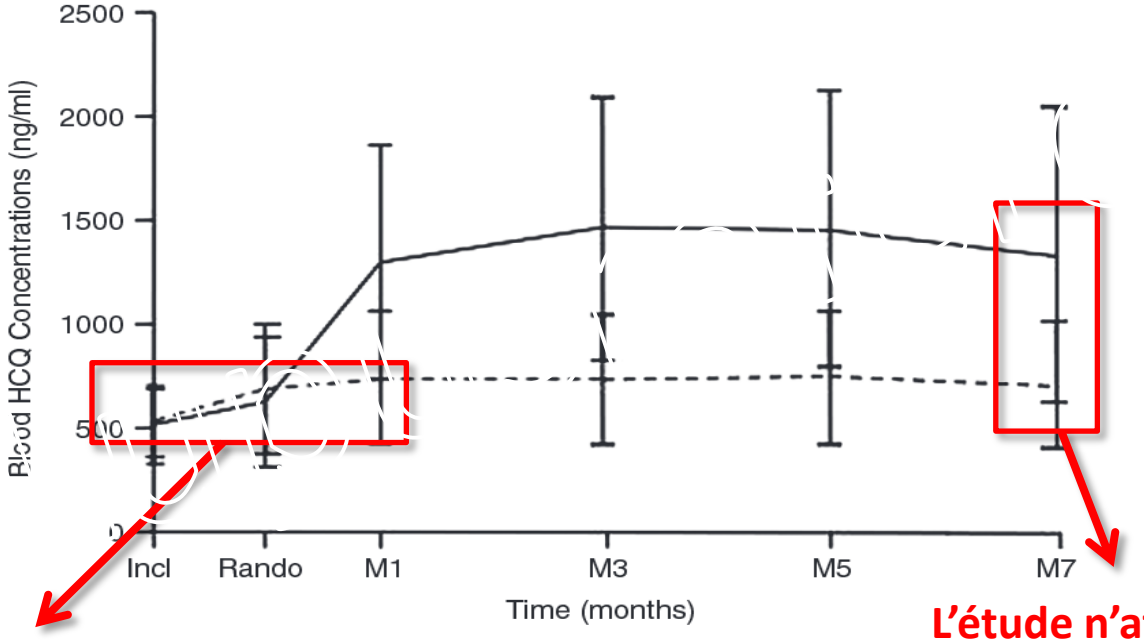
Etude transversale

Costedoat-Chalumeau et al. Arthritis Rheum 2006

Quelle cible de concentration ?

Les « moins » de l'étude PLUS

Randomiser les patients avec [HCQ] entre 100 et 750 pour avoir >1000ng/mL



↑136 ± 301 ng/ml

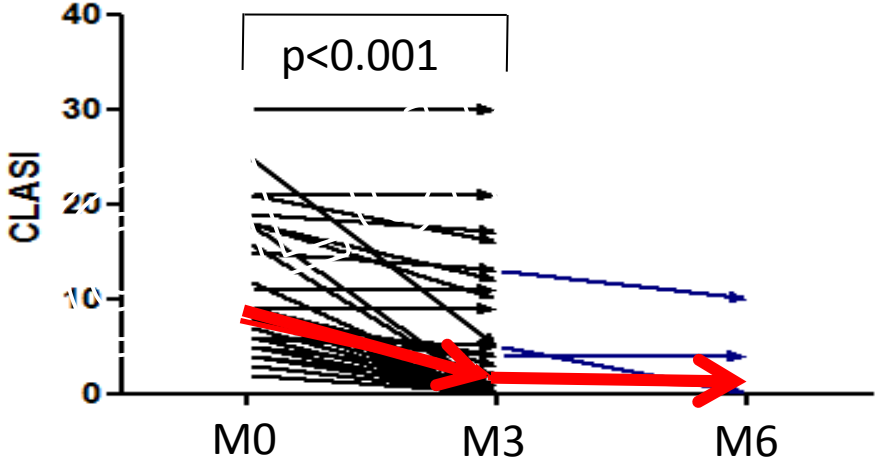
L'étude n'atteint pas son critère principal de jugement

Costedoat-Chalumeau et al. ARD 2013

Quelle cible de concentration ?

Increasing the dose of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus : an open label prospective study

Increasing [HCQ] > 750ng/mL
In patients with refractory cutaneous involvement



Chasset…Arnaud et al. JAAD 2016

Quelle concentration maximale ?

Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy

Taux maximum <1200ng/mL?

Table 3. Hydroxychloroquine (HCQ) toxicity in each HCQ blood level tertile

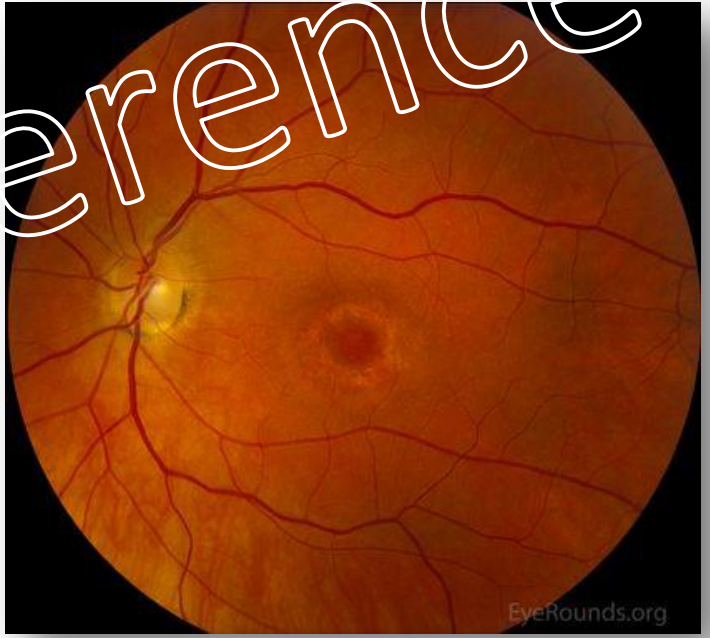
	No toxicity, no. (%)	Toxicity, no. (%)	*P*	*P* for trend
Maximum HCQ level, tertile			0.0340	0.0143
0–1,182 ng/ml	161 (98.8)	2 (1.2)		
1,183–1,752 ng/ml	157 (95.2)	8 (4.8)		
1,753–6,281 ng/ml	153 (93.3)	11 (6.7)		
Mean HCQ level, tertile			0.0124	0.0027
0–741 ng/ml	162 (98.8)	2 (1.2)		
741.5–1,176.5 ng/ml	158 (96.3)	6 (3.7)		
1,177–3,513 ng/ml	151 (92.1)	13 (7.9)		

Table 2. Hydroxychloroquine toxicity by duration of use*

Duration of use, years	No. of patients	Toxicity, no. (%)
≤5	103	1 (0.97)
6–10	109	2 (1.83)
11–15	91	3 (3.30)
16–20	96	11 (11.46)
≥21	75	6 (8.00)

* $P = 0.0024$; P for trend = 0.0006.

Petri et al. Arthritis Rheum 2020



webeye.ophth.uiowa.edu

erence
© Lemoustier

Comment obtenir des posologies intermédiaires ?

Compte tenu de la demi-vie d'élimination terminale très longue

Les posologies intermédiaires peuvent être obtenues par administration à jours alternés

Posologie cible	Posologie	Fréquence d'administration
100mg par jour	1 cp à 200mg	1 jour sur 2
200mg par jour	1 cp à 200mg	tous les jours
300mg par jour	1 cp à 200mg *en alternance avec* 2cp à 200mg	
400mg par jour	2 cp à 200mg	tous les jours
600 mg par jour	3 cp à 200mg	tous les jours

alupusreference

Ceci est un comprimé d'hydroxychloroquine

Comment obtenir des posologies intermédiaires ?

Compte tenu de la demi-vie d'élimination terminale très longue

Les posologies intermédiaires peuvent être obtenues par administration à jours alternés

Posologie cible	Posologie	Fréquence d'administration
100mg		
200mg		
300mg		
400mg par jour	2 cp à 200mg	tous les jours
600 mg par jour	3 cp à 200mg	tous les jours

Attention à l'impact sur l'observance de l'administration à jours alternés

Ceci est un comprimé d'hydroxychloroquine

L'observance du traitement tu évalueras

AU MOINS 30% DES PATIENTS NE PRENNENT PAS LEUR TRAITEMENT

« Drugs don't work in those who don't take them »

-US Surgeon General Koop

Il est nécessaire de rappeler régulièrement aux patients l'importance de l'observance

L'observance du traitement tu évalueras

« Le dosage d'HCQ est au lupus ce que l'HbA1c est au diabète »

Nom: Mme [redacted]
Nom JF: AN
N(e) le : [redacted] 1981
Enregistré à 10H34
Edition type Complet

Paris Le Mardi 1 Juillet 2014
RéZ : 27/06/14-3-2004
Prélèvement du : 26/06/14

médicament(s) dosé(s) (heure de prélèvement)	résiduel-pic	résultat
Hydroxychloroquine(Plaquenil*)	T NC H	<50 ng/ml
Déséthylchloroquine	T NC H	<50 ng/ml

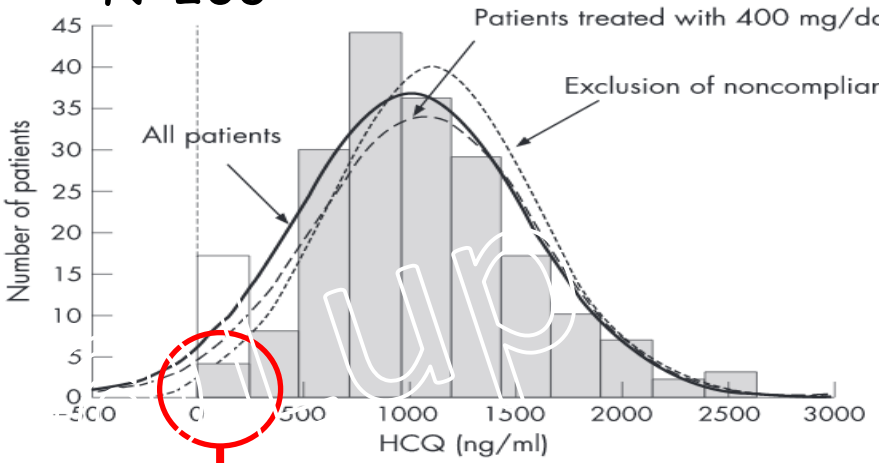
Technique de dosage: Chromatographie Liquide Haute Performance
Cotation: BHN 240

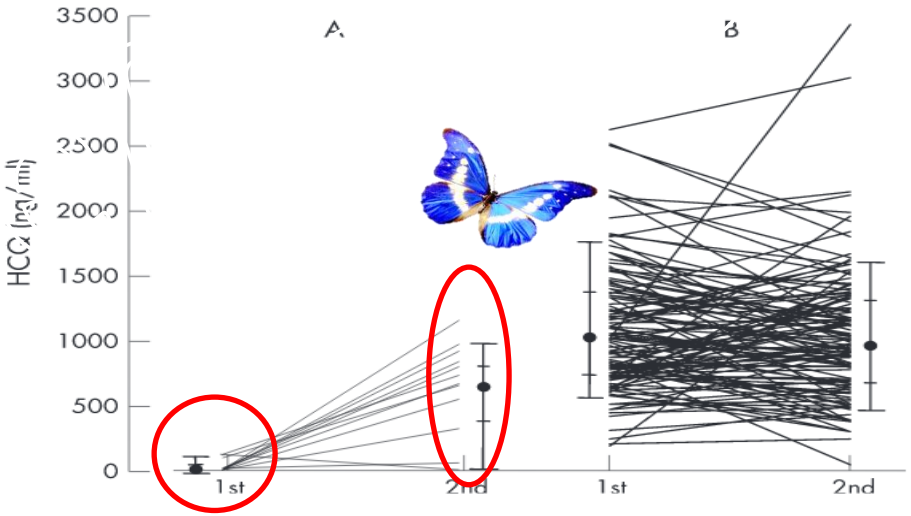
Concentration sanguine efficace en hydroxychloroquine pour le LES
à partir de: 750 ng/ml
posologie: 200mg*2/j

L'observance du traitement tu évalueras

Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus

N=203





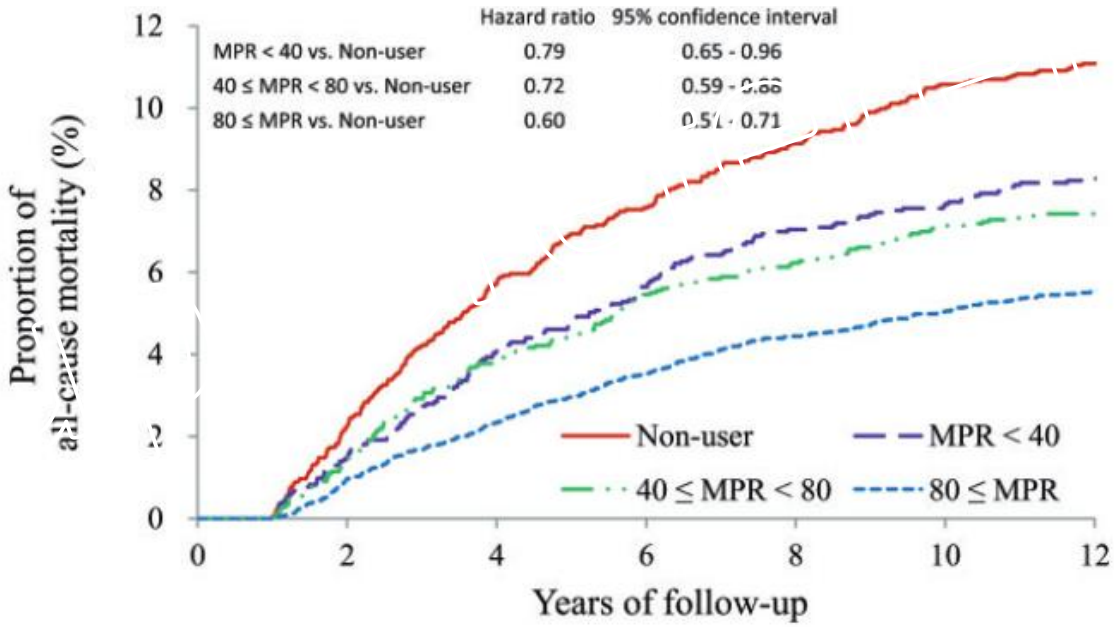
10 à 15%

de non-observants

Costedoat-Chalumeau et al. ARD 2007

L'observance du traitement tu évalueras

Adherence to hydroxychloroquine improves long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus



Taiwan | score de propension | 4574 patients

Hsu et al. Rheumatology 2018

L'arrêt du tabac est impératif

Effets délétères du tabagisme au cours du lupus

Effet délétère sur	Conséquences
Risque de développer un lupus	Augmenté
Activité de la maladie	Augmenté
Risque de damage/séquelles	Augmenté
Risque cardiovasculaire	Augmenté
Risque d'ostéoporose	Augmenté
Risque carcinologique	Augmenté
Efficacité des traitements	Diminuée

Parisis…Arnaud. Autoimmun Rev 2019

Chasset…Arnaud. JAAD 2015

@Lupusreference

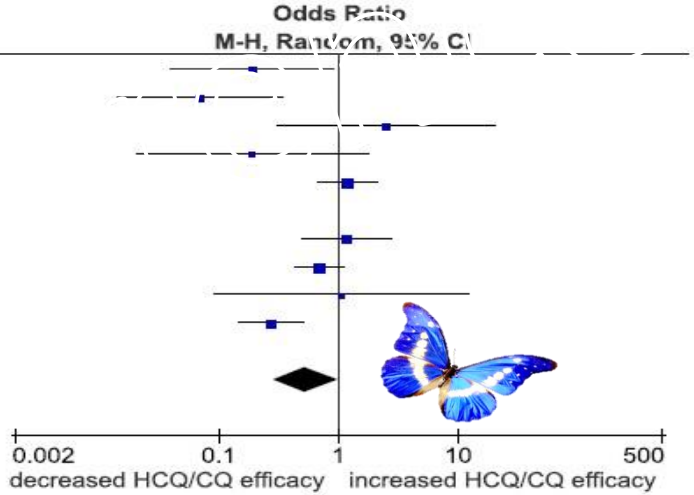
L'arrêt du tabac est impératif

La réponse cutanée est divisée par 2 chez les fumeurs

Study or Subgroup	smokers Events	smokers Total	non smokers Events	non smokers Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Raham 1998	3	17	9	17	8.7%	0.19 [0.04, 0.91]	1998
Jewel 2000	16	40	19	21	8.6%	0.07 [0.01, 0.34]	2000
Schmutz 2004	15	19	3	5	6.0%	2.50 [0.31, 20.45]	2004
Kreuter 2009	16	28	7	8	5.6%	0.19 [0.02, 1.76]	2009
Wahie 2011	77	125	43	75	17.0%	1.19 [0.67, 2.14]	2011
Kreuter 2011	10	10	1	1		Not estimable	2011
Piette 2012	21	48	16	40	14.5%	1.17 [0.50, 2.73]	2012
Francès 2012	41	124	73	176	17.9%	0.70 [0.43, 1.13]	2012
Yokogawa 2013	6	7	17	20	4.8%	1.06 [0.09, 12.23]	2013
Kuhn 2014	313	379	225	233	16.7%	0.27 [0.15, 0.51]	2014
Total (95% CI)		**797**		**601**	**100.0%**	**0.53 [0.29, 0.98]**	
Total events	518		413				

Heterogeneity: Tau² = 0.49; Chi² = 26.58, df = 8 (P = 0.0008); I² = 70%

Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)

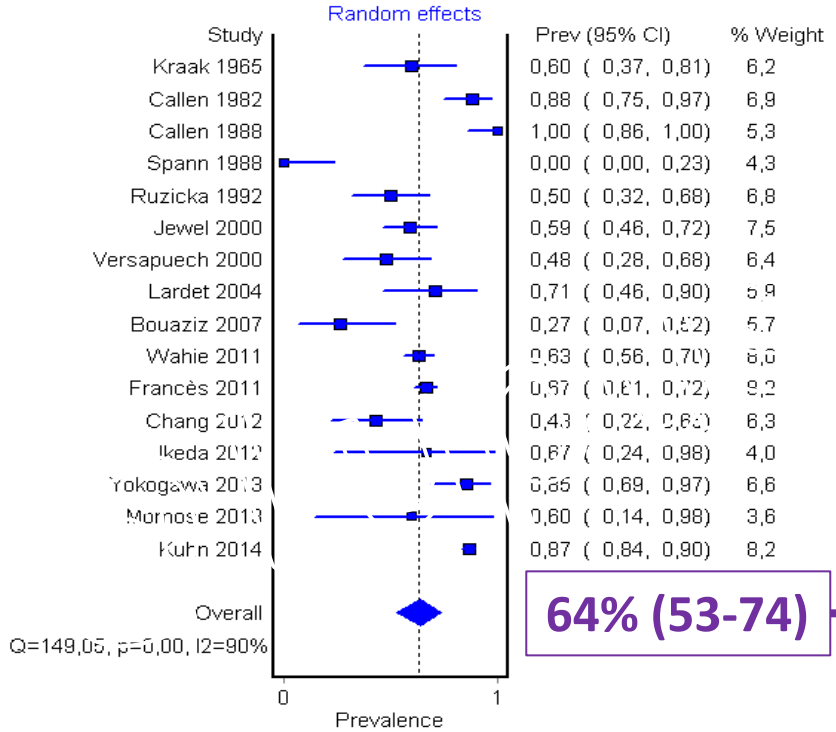


OR pour réponse des lésions cutanées : 0.53 (0.29-0.98)

Chasset…Arnaud et al. JAAD 2015

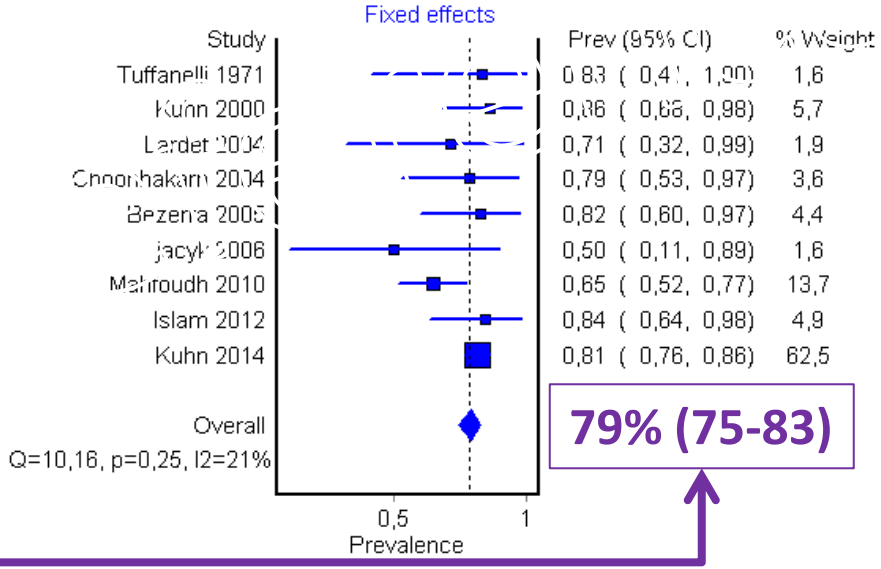
Switcher vers la chloroquine ?

Hydroxychloroquine



64% (53-74)

Chloroquine

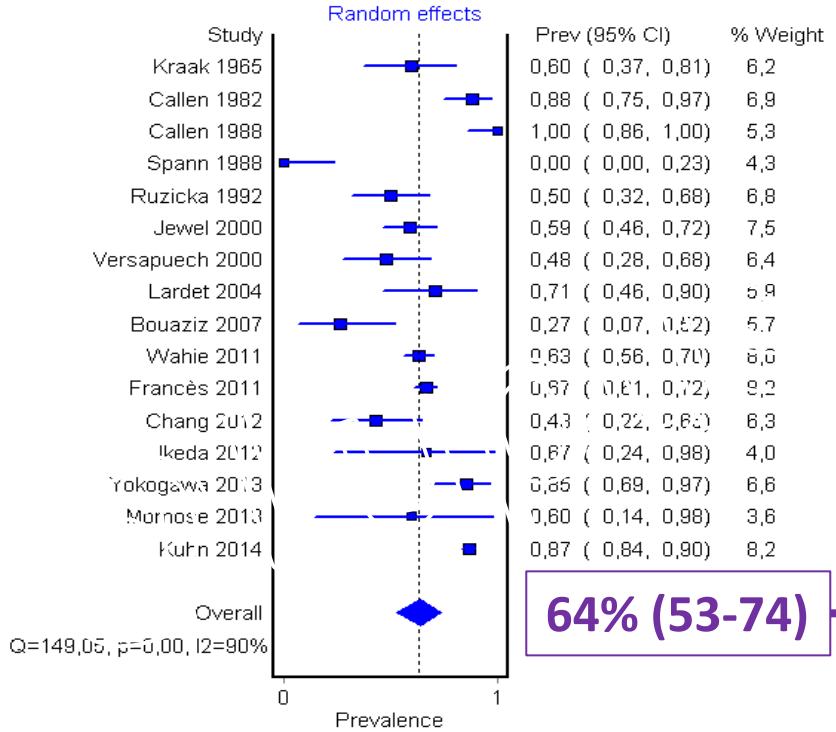


79% (75-83)

Chasset…Arnaud. BJD 2017

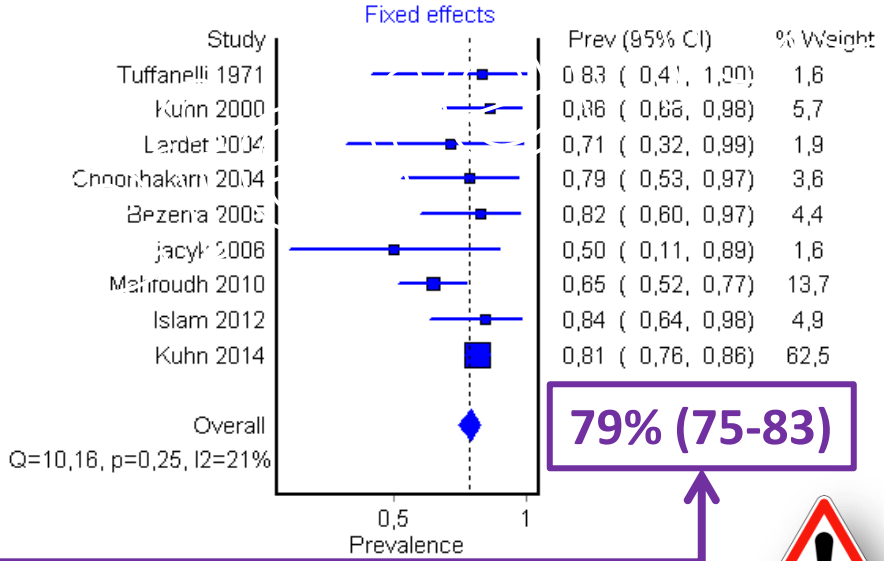
Switcher vers la chloroquine ?

Hydroxychloroquine



64% (53-74)

Chloroquine



79% (75-83)

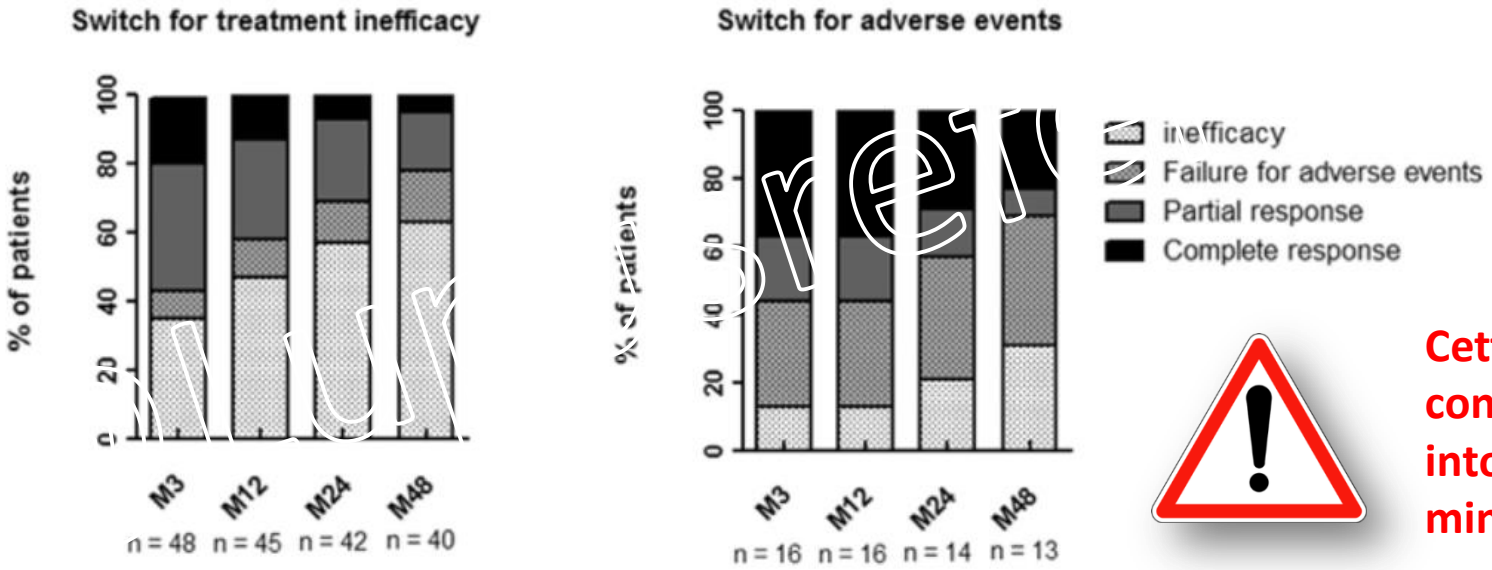
Risque de rétinopathie accru +++

Chasset…Arnaud. BJD 2017

Switcher vers la chloroquine ?

Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance

in patients with cutaneous lupus erythematosus: a multicenter observational study



Cette étude concerne les intolérances mineures

Chasset…Arnaud. JAAD 2018

En conclusion

L'hydroxychloroquine : petit (et pas cher) mais costaud !!!

- **Posologie typique : 400mg/j** si poids > 55-60kg
  - Prescription selon **poids idéal peu pertinent**
  - Recommandation **posologie <5mg/kg de poids réel** = tolérance ≠ efficacité
- **Possibilité du dosage sanguin** :
  - **Cible optimale non connue ≥ 750ng/mL**
  - Eviter les taux > 1200ng/mL
  - Permet de dépister la **non-observance**
- **Arrêt du tabac = impératif** (réduit l'efficacité de l'HCQ)
- **Refractaire : possiblité de switch vers la chloroquine** (attention rétinopathie)

STRASBOURG
Centre de Référence des maladies auto-immunes systémiques rares Est Sud-Ouest
RESO
www.maladie-autoimmune.fr

INSTITUT PACIFIC

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Twitter: Lupusreference

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

SLEuro
EUROPEAN LUPUS SOCIETY

SLICC

OMERACT
Outcome Measures in Rheumatology

RiTA

European Reference Network
Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNET)

fai2r