

---

## Énoncé de position de la Société canadienne de rhumatologie sur l'innocuité de l'hydroxychloroquine pour le traitement des maladies rhumatologiques

Publié le 27 janvier 2021

Les antipaludéens, la chloroquine et l'hydroxychloroquine (HCQ), sont des médicaments essentiels pour le traitement des maladies rhumatologiques. L'HCQ est actuellement le seul antipaludéen offert au Canada pour le traitement des maladies rhumatologiques; elle est importante pour la prise en charge du lupus érythémateux disséminé (LÉD) (1,2) et elle s'est révélée capable d'améliorer la survie des patients (3,4,5) et de prévenir les poussées de la maladie (6,7). Parmi ses autres bienfaits importants mentionnons : la réduction du cholestérol (8,9,10), l'amélioration du métabolisme du glucose (11,12), la baisse du nombre d'événements thrombovasculaires (13) et cardiovasculaires (14) et la diminution du dommage d'organes (15). De plus, son utilisation est sécuritaire durant la grossesse (16). L'HCQ est aussi importante pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et c'est l'un des antirhumatismes modifiant la maladie (ARMM) les plus prescrits (17,18).

Comme tous les médicaments, l'HCQ doit faire l'objet d'une pharmacovigilance. La toxicité rétinienne est un effet secondaire potentiel important qu'il faut surveiller (19,20). L'hyperpigmentation cutanée (21), la myopathie (22,23), y compris la cardiomyopathie (24,25), sont d'autres effets indésirables rares. Néanmoins, l'HCQ est considérée comme l'un des médicaments les plus sécuritaires en rhumatologie. Lors d'une évaluation de la toxicité relative de plusieurs médicaments utilisés en rhumatologie, les données d'un registre sur les maladies rhumatologiques ont conclu que l'HCQ était le moins toxique des médicaments étudiés (26).

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, on a rapporté une toxicité cardiaque significative avec l'utilisation des antipaludéens (27,28). Des inquiétudes ont été soulevées sur l'augmentation des cas d'allongement de l'intervalle QT responsable d'arythmies graves, comme la torsade de pointes et l'arrêt cardiaque (27,28). Or, il faut rappeler que la pandémie a donné lieu à une utilisation non conventionnelle de l'HCQ (29), souvent à des doses beaucoup plus élevées que pour le traitement des maladies rhumatologiques, et fréquemment en association avec l'azithromycine, qui pourrait également contribuer à l'allongement de l'intervalle QT (28). De plus, en soi, la COVID-19 peut provoquer des arythmies et une cardiomyopathie (28,30). Dans bien des cas, ces patients font de l'hypokaliémie, de l'hypomagnésémie et de la fièvre, qui peuvent toutes potentialiser l'allongement du QT (30). On sait que la toxicité cardiaque est aggravée par l'emploi concomitant de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT; et l'azithromycine est connu pour cela (28).

Avec une posologie et une utilisation normales, la toxicité cardiaque a rarement été signalée dans la pratique en rhumatologie (29). Récemment, des questions ont été soulevées sur le lien entre les antipaludéens et la survenue de cas d'allongement du QT et des arythmies cardiaques qui s'ensuivent. Mais selon une étude chez des patients atteints de LÉD traités par antipaludéens, la prévalence de l'allongement du QT était très faible, soit 0,7 % seulement (31). Cette étude a aussi démontré qu'une dose cumulative plus élevée d'antipaludéen réduirait les risques d'anomalies de la conduction cardiaque chez les patients atteints de LÉD, suggérant ainsi un effet protecteur (31). D'autres ont

montré que la prévalence des anomalies de la conduction chez des patients atteints de LÉD traités par HCQ est similaire à celle d'une population comparable en bonne santé (32). On a noté une augmentation non statistiquement significative du risque d'anomalies structurelles à l'ÉCG des patients dont la dose cumulative d'antipaludéens excédait la dose médiane (31). Parmi les facteurs de risque possibles de cardiotoxicité chez les patients traités par antipaludéens on retrouve un âge avancé, une maladie cardiaque préexistante et une insuffisance rénale (31).

L'utilisation de l'HCQ pour le traitement des maladies rhumatologiques est dans l'ensemble considérée comme sécuritaire lorsqu'elle est prescrite de manière adéquate et moyennant des contrôles ainsi qu'un suivi en rhumatologie (29). Les bienfaits importants de l'HCQ, particulièrement dans le LÉD, l'emportent certainement sur les risques.

## REFERENCES

1. Fanouriakis, A., et al., 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-745.
2. Tang C, Godfrey T, Stawell R, Nikpour M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J* 2012;42:968-78.
3. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577-83.
4. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:855-62.
5. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168-72.
6. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991;324(3):150-154. doi:10.1056/NEJM199101173240303
7. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
8. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-6.
9. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-9.
10. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142-5.
11. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore lupus cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5:S16-22.

12. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:1136–42.
13. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863–8.
14. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Harvey PJ, Gladman DD. Importance of cumulative exposure to elevated cholesterol and blood pressure in development of atherosclerotic coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a prospective proof-of-concept cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R156.
15. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Care Res* 2009;61:830–9.
16. Buchanan, N.M., et al., A study of 100 high risk lupus pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:192-4.
17. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012 Aug; 39(8):1559-82.
18. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1): 1-26.
19. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol* 2011;129:30-9.
20. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:775-84.
21. Jallouli M, Francès C, Piette JC, Huong DL, Moguelet P, Factor C, et al, Plaquenil LUpus Systemic Study Group. Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *JAMA Dermatol* 2013 Aug;149(8):935-40.
22. Siddiqui AK, Huberfeld SI, Weidenheim KM, Einberg KR, Efferen LS: Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest* 2007; 131: 588-90.
23. Casado E, Gratacos J, Tolosa C et al.: Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 385-90.
24. Yogasundaram H, Putko BN, Tien J et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014;30:1706-15.
25. Cotroneo J, Sleik KM, Rene Rodriguqz E, Klein AL: Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:247-51.
26. James F. Fries, Catharine A. Williams, Dena Ramey and Daniel A Bloch. The relative toxicity of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum* 1993;36(3):297-306.
27. Tleyjeh IM, Kashour Z, AIDosary O, Riaz M, Tlayjeh H, Garbati MA, Tleyjeh R, Al-Mallah MH et al. The Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: A

- Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Nov 2. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.10.005 [Epub ahead of print]
28. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm* 2020;1–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008 [Epub ahead of print]
  29. Touma Z. HCQ and the Heart. *CRAJ* 2020;30(2):29.
  30. Oren O, Yang EH, Gluckman TJ, Michos ED, Blumenthal RS, Gersh BJ. Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications. *CIRC-ARRHYTHMIA ELEC* 2020;13(6):e008688.
  31. McGhie TK, Harvey P, Su J, Anderson M, Tomlinson G, Touma Z. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(4):545-51.
  32. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007;46(5):808-10.