

## PROCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE

30 mars 2020

### Hydroxychloroquine

#### Infection par le coronavirus SARS-CoV-2 (maladie COVID-19)

En lien avec l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique\*, et compte tenu de la gravité potentielle de la maladie COVID-19, vous avez été amené en collégialité à avoir recours à l'utilisation de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL 200 mg comprimé pelliculé) afin de traiter la maladie COVID-19 de votre patient en dehors de son Autorisation de Mise sur le Marché.

Ce médicament a une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire telles que la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres maladies telles que le lupus et en prévention des lécithes. Il est commercialisé en France depuis environ 60 ans.

Dans le contexte de l'émergence du coronavirus SARS-CoV-2, des données préliminaires suggèrent un effet potentiel de l'hydroxychloroquine sur ce virus, sans que cela ne constitue une démonstration d'efficacité.

A ce jour, aucun médicament y compris l'hydroxychloroquine n'a apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de cette maladie. C'est pourquoi des essais cliniques sont en cours ou prévus (incluant l'hydroxychloroquine), en France et au niveau international, et qui devront permettre de valider les options thérapeutiques en termes de rapport bénéfice/risque.

**Il importe que le plus grand nombre de patients puisse être traité dans le cadre de ces essais cliniques pour que des réponses robustes puissent être obtenues au plus vite sur la démarche thérapeutique la plus adaptée dans le contexte de la maladie COVID-19.**

Cependant, il est admis que tous les patients présentant une maladie COVID-19 ne pourront pas être inclus dans les essais cliniques.

Vous trouverez ci-après des informations sur l'utilisation de ce médicament dans le contexte de la maladie COVID-19.

\* Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) accessible par le lien suivant : <https://www.hcsp.fr/>

Selon les termes du décret n°2020-337 du 26 mars 2020, « les prescriptions interviennent, après décision collégiale, dans le respect des recommandations du Haut conseil de la santé publique et, en particulier, de l'indication pour les patients atteints de pneumonie oxygène-réquerante ou d'une défaillance d'organe ».

***Ce document est susceptible d'évoluer en fonction des données disponibles.***

## 1. Introduction

L'hydroxychloroquine, commercialisée en France sous le nom de PLAQUENIL, est indiquée dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lécithes.

Ce médicament est disponible en France depuis environ 60 ans.

Il est commercialisé par le laboratoire Sanofi-Aventis France.

Une information complète sur les contre-indications, mises en garde, interactions médicamenteuses et profil de sécurité figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM en vigueur de la spécialité PLAQUENIL 200 mg comprimé pelliculé:

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les éléments ci-après sont une synthèse des points pertinents pour l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le contexte de l'infection au virus SARS-CoV-2.

### 1. Présentation

PLAQUENIL est disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 200 mg. Une boîte comprend 30 comprimés.

### 2. Données disponibles pour sous-tendre l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans l'infection au virus SARS-CoV-2

Des données préliminaires suggèrent un effet potentiel de l'hydroxychloroquine sur ce virus, sans que cela ne constitue une démonstration d'efficacité.

A ce jour, aucun médicament y compris l'hydroxychloroquine n'a apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de cette maladie. C'est pourquoi des essais cliniques sont en cours ou prévus (incluant l'hydroxychloroquine), en France et au niveau international, et qui devront permettre de valider les options thérapeutiques en termes de rapport bénéfice/risque.

Veillez vous référer à l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)\* qui restitue les données limitées disponibles pour sous-tendre l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans la maladie COVID-19. Les orientations formulées dans cet avis pourront être amenées à évoluer en fonction des nouvelles données disponibles.

\* Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) accessible par le lien suivant : <https://www.hcsp.fr/>

### 3. Posologie de l'hydroxychloroquine dans le traitement de l'infection au virus SARS-CoV-2

**Il est rappelé que la posologie journalière maximale selon l'AMM est de 600 mg par jour pour un adulte.**

La posologie de l'hydroxychloroquine chez l'adulte déjà testée dans des essais cliniques dans le traitement de l'infection à virus SARS-CoV-2 est : 600mg par jour (soit 3 comprimés de 200mg par jour). La durée du traitement n'est pas déterminée mais ne devrait pas en l'état actuel des connaissances dépasser 10 jours.

A noter que comme évoqué dans l'avis du HCSP du 23 mars 2020, une autre posologie comportant une dose de charge est actuellement testée dans l'essai européen DisCoVeRy chez des patients hospitalisés avec une surveillance de l'ECG et des concentrations plasmatiques: dose de charge à J1 de 400 mg deux fois par jour puis une dose quotidienne de 400 mg en 1 prise par jour pendant 9 jours. **Le recours à cette posologie ne doit s'envisager que dans l'environnement sécurisé d'un essai clinique.**

Les comprimés sont à prendre à la fin des repas.

En cas d'impossibilité à avaler les comprimés, des modalités appropriées peuvent être mises en place si le traitement doit être administré par une sonde nasogastrique. Il conviendra d'informer le patient ou son entourage des modalités du suivi thérapeutique mis en place, en collégialité au sein de l'équipe multidisciplinaire (infectiologues, réanimateurs, virologues, pharmacologues).

#### **4. Pharmacocinétique - Interactions médicamenteuses**

Dans le cadre de l'AMM du produit, en raison du risque de majoration de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, l'hydroxychloroquine est **contre-indiquée** avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraquline.

L'hydroxychloroquine est **déconseillée** avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou susceptibles d'induire une arythmie cardiaque comme par exemple les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques et certains anti-infectieux (notamment les antibiotiques de la famille des macrolides et des fluoroquinolones ainsi que le triméthoprime-sulfaméthoxazole).

**Attention, l'association de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine pour traiter la maladie COVID-19 n'a pas fait la preuve de son efficacité et expose par ailleurs à un risque majoré d'allongement du QT. Le recours à cette association ne doit être envisagé que dans le cadre d'essais cliniques.**

D'autres médicaments nécessitent une précaution d'emploi ou une mise en garde; se référer au RCP de PLAQUENIL pour une information complète. A noter que la co-administration avec des médicaments hypoglycémisants et les médicaments abaissant le seuil épileptogène requièrent une vigilance particulière. Il importe de tenir compte de l'élimination rénale lente de l'hydroxychloroquine.

La collégialité au sein de l'équipe multidisciplinaire (infectiologues, réanimateurs, virologues, pharmacologues) s'attachera à adapter le suivi en fonction des co-administrations et du statut clinique du patient.

#### **5. Informations sur les risques**

Les éléments ci-après sont une synthèse des points pertinents sur les risques de l'hydroxychloroquine Une information complète figure dans l'AMM en vigueur de PLAQUENIL accessible au lien suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Les données disponibles de sécurité de l'hydroxychloroquine sont celles obtenues dans le cadre du suivi de pharmacovigilance de cette spécialité depuis environ 60 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents attendus sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissements), des céphalées, une vision floue, et des éruptions cutanées. L'hydroxychloroquine peut aussi provoquer des hypoglycémies sévères et est associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT chez certains patients à risque.

Des effets indésirables ont été rapportés notamment lors de l'utilisation au long cours (plusieurs mois ou années) de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques (notamment rétinopathie, cardiomyopathies).

#### **Contre-indications /Précautions d'emploi / Mises en garde**

L'hydroxychloroquine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au médicament, de rétinopathie, en cas d'allaitement et en cas d'association avec certains médicaments (voir paragraphe sur les interactions médicamenteuses).

Ce médicament nécessite des précautions particulières dans plusieurs situations :

- L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un **allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis et/ou des facteurs de risque** (maladie cardiaque, bradycardie, hypokaliémie, hypomagnésémie, traitement concomitants par des médicaments allongeant l'intervalle QT).
- La prudence s'impose également en cas de **déficit en G6PD, porphyrie, psoriasis, insuffisance hépatique, insuffisance rénale**. Il convient de se référer à l'AMM en vigueur de PLAQUENIL pour une information complète.

### **Risques au cours de la grossesse, l'allaitement et impact sur la fertilité**

Dans le cadre de son AMM, une contraception efficace est recommandée par mesure de précaution chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement. De plus, dans le cadre de son AMM, l'hydroxychloroquine est contre-indiquée pendant l'allaitement. L'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique le justifie.

### **Surdosage**

En cas de surdosage, l'hydroxychloroquine peut entraîner des effets indésirables graves, voire mettre en jeu le pronostic vital du patient. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'AMM pour une information complète.

### **6. Eléments de surveillance**

Le suivi des patients traités par hydroxychloroquine doit notamment comprendre une surveillance électrolytique (kaliémie, magnésémie) et une surveillance de la glycémie.

Une surveillance adaptée sera mise en place en collégialité, au regard de la situation clinique du patient, et du profil de sécurité du produit, en particulier un monitoring cardiaque chez les patients avec facteurs de risque d'allongement de QT.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).