

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Aurélie GUILLET

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 2007

**ATTEINTES OCULAIRES INDUITES PAR
LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE :**

LA RETINOPATHIE AUX APS

Président : Madame Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences en pharmacologie

Membres du jury : Madame Anne CHIFFOLEAU, Docteur en médecine, Praticien hospitalier
Monsieur Xavier ZANLONGHI, Ophtalmologiste
Monsieur Philippe GOUALIN, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

	10
	11
	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
	12
INTRODUCTION.....	12
	14
1^{ère} PARTIE : ŒIL ET LES EXAMENS EN OPHTALMOLOGIE.....	14
	15
I. RAPPEL SUR L'ANATOMIE DE L'ŒIL.....	15
<i>I.1. Le globe oculaire.....</i>	15
<i>I.1.1. La paroi du globe oculaire.....</i>	17
<i>a) La sclère.....</i>	17
<i>b) La choroïde.....</i>	17
<i>c) La rétine.....</i>	17
<i>I.1.2. Le contenu du globe oculaire.....</i>	18
<i>a) L'humeur aqueuse.....</i>	19
<i>b) Le cristallin.....</i>	19
<i>c) Le corps vitré.....</i>	19
<i>I.2. La cornée.....</i>	19
<i>I.3. L'iris.....</i>	21
<i>I.4. La macula et la fovéa.....</i>	21
	22
II. PRESENTATION DES EXPLORATIONS ET EXAMENS EN OPHTALMOLOGIE.....	24
<i>II.1. Les examens cliniques de base.....</i>	24
<i>.....</i>	25
<i>II.1.2. L'acuité visuelle.....</i>	27
<i>a) Définition.....</i>	28
<i>b) Mesure de l'acuité visuelle de loin.....</i>	28
<i>c) Mesure de l'acuité visuelle de près.....</i>	28
<i>d) Limites de l'acuité visuelle.....</i>	29
<i>II.1.2. Le fond d'œil.....</i>	29
<i>II.2. Les examens complémentaires.....</i>	29
<i>II.2.1. Le champ visuel.....</i>	32
<i>a) Définition.....</i>	33
<i>b) Méthodes d'examen.....</i>	34
<i>c) Limites de l'examen.....</i>	36
<i>II.2.2. La vision des couleurs.....</i>	36
<i>.....</i>	
<i>a) Généralités.....</i>	
<i>b) Examen de la vision colorée : tests utilisés.....</i>	
<i>✓ Test d'Ishihara.....</i>	
<i>✓ Le test de 100-hue, le test Panel D-15 saturé et le D-15 désaturé de Lanthony.....</i>	
<i>II.2.3. Les examens électrophysiologiques.....</i>	
<i>.....</i>	
<i>a) L'électro-oculogramme.....</i>	
<i>▪ Définition.....</i>	

▪	<i>Déroulement de l'examen</i>	
b)	<i>L'électrorétinogramme</i>	
▪	<i>Définition</i>	
▪	<i>Les différents types d'erg</i>	37
✓	<i>L'erg en champ total (erg Ganzfeld)</i>	37
▪	<i>Principe</i>	37
▪	<i>Réalisation</i>	37
▪	<i>Résultats</i>	38
▪	<i>Intérêt en pathologie</i>	40
✓	<i>Le pattern électrorétinogramme ou p-erg</i>	40
▪	<i>Principe</i>	40
▪	<i>Résultats</i>	41
✓	<i>L'électrorétinogramme maculaire ou mf-erg</i>	41
▪	<i>Principe</i>	41
II.2.4.	<i>L'angiographie à la fluorescéine</i>	43
II.2.5.	<i>La tomographie par cohérence optique</i>	46
II.2.6.	<i>La micropérimétrie</i>	48
		49
2^{ème}	PARTIE : LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE (APS)	49
I.	RAPPEL SUR LES APS	50
I.1.	<i>Généralités</i>	
I.2.	<i>Classification</i>	
I.3.	<i>Structures</i>	52
I.	MODALITES D'UTILISATION DE LA CHLOROQUINE ET DE L'HYDROXYCHLOROQUINE	53
II.1.	<i>Indications</i>	53
II.2.	<i>Caractéristiques pharmacocinétiques</i>	53
II.2.1.	<i>Absorption</i>	54
II.2.2.	<i>Diffusion tissulaire</i>	55
II.2.3.	<i>Métabolisme hépatique et excrétion rénale</i>	57
II.3.	<i>Mécanisme d'action</i>	59
II.4.	<i>Posologie</i>	59
II.5.	<i>Effets indésirables</i>	60
II.6.	<i>Contre-indications</i>	60
II.7.	<i>Précautions d'emploi</i>	
II.8.	<i>Choix du médicament</i>	62
II.9.		
<i>Surdosage</i>		63
		63
3^{ème}	PARTIE : LA RETINOPATHIE AUX APS	64
I.	PHYSIOPATHOLOGIE	64
		65
		66
		66
		68

I.1. Aspect pharmacologique.....	69
I.2. Symptomatologie.....	69
I.3. Clinique.....	70
I.3.1. Le stade préclinique ou prémaculopathie.....	70
I.3.2. Le stade de maculopathie confirmée.....	70
I.3.3. Le stade de maculopathie avérée ou maculopathie en « œil de bœuf ».....	70
I.3.4. Extension de la maculopathie.....	72
II. EPIDEMIOLOGIE.....	73
III. DIAGNOSTIC.....	75
III.1. Diagnostic clinique.....	75
III.2. Diagnostic différentiel.....	76
IV. SURVEILLANCE.....	77
IV.1. Bilan initial.....	77
IV.2. Evaluation du niveau de risque.....	78
IV.3. Mode et rythme de surveillance.....	78
IV.4. Facteurs de risque.....	79
4^{ème} PARTIE : ETUDE CLINIQUE.....	79
I. Matériel et méthodes.....	79
II. Critères d'inclusion.....	80
III. Analyse des cas cliniques.....	80
III.1. Médicaments antipaludiques.....	80
III.1.1. Résultats de l'étude.....	81
III.1.2. Comparaison avec la littérature.....	81
III.2. Distribution selon la pathologie.....	81
III.2.1. Résultats de l'étude.....	82
III.2.2. Interprétation des résultats.....	82
a) Rappels sur les pathologies.....	83
b) Diagnostic différentiel.....	83
III.3. Répartition des sexes.....	83
III.4. Répartition selon l'âge.....	83
III.4.1. Résultats de l'étude.....	84
III.4.2. Interprétation des résultats.....	84
a) Rappels sur la DMLA.....	84
b) Rappels sur la cataracte.....	84
III.5. Traitements associés.....	85
III.5.1. Résultats de l'étude.....	85
III.6. Posologie ou dose quotidienne.....	85
III.6.1. Résultats de l'étude.....	86
a) hydroxychloroquine.....	86
b) chloroquine.....	87
III.7. Notion de doses cumulées.....	88
III.7.1. Résultats de l'étude.....	89
	89
	90
	90
	91
	92

III.8. Effets indésirables.....	
III.8.1. Résultats de l'étude.....	
III.9. Etude des facteurs de risque.....	
III.9.1. Résultats de l'étude.....	
III.10. Plaintes fonctionnelles le jour du diagnostic.....	
III.11. Examens qui ont permis le diagnostic.....	
III.11.1. Résultats de l'étude.....	
III.11.2. Comparaison des différents examens.....	
a) L'électrorétinogramme.....	92
b) L'électro-oculogramme.....	93
c) L'acuité visuelle.....	93
d) Le fond d'œil.....	94
e) Le champ visuel.....	94
f) La vision des couleurs.....	96
g) L'angiographie.....	98
IV. Attitude en cas de toxicité.....	99
V. Aspects économiques.....	102
VI. Discussion.....	102
CONCLUSION.....	106
ANNEXES.....	118
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	136
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	146

LISTE DES ABREVIATIONS

Angio : angiographie

APS : antipaludéens de synthèse

AV : acuité visuelle

cp/j : comprimé par jour

CQ : chloroquine

CV : champ visuel

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

EPR : épithélium pigmentaire rétinien

ERG : électrorétinogramme

EOG : électro-oculogramme

FO : fond d'œil

HCQ : hydroxychloroquine

HTA : hypertension artérielle

I.S.C.E.V.: International Society for Clinical Electrophysiology of Vision

LED : lupus érythémateux disséminé

mf-ERG : électrorétinogramme multifocal

OCT : Optical Coherence Tomography (Tomographie par cohérence optique)

OD : œil droit

OG : œil gauche

pdt : pendant

p-ERG : électrorétinogramme pattern

PR : polyarthrite rhumatoïde

qq : quelques

sem : semaine

ttmt : Traitement

INTRODUCTION

L'effet iatrogène des antipaludéens de synthèse (APS) sur la rétine est une notion largement connue, qui ne semble pas être considéré comme une préoccupation majeure. Même si la fréquence d'une rétinopathie est relativement faible, c'est son caractère potentiellement irréversible qui en fait toute la gravité.

Actuellement, 30000 personnes environ, en France, sont traitées par hydroxychloroquine (84). Or derrière une tolérance habituellement excellente, les antipaludéens de synthèse sont responsables dans 1 à 6 % des cas d'une atteinte de la cornée et de l'épithélium pigmenté de la rétine.

Bien que la majorité de ces atteintes soient réversibles à la diminution ou à l'arrêt du traitement, il peut néanmoins se développer une maculopathie bilatérale en « œil de bœuf » irréversible. Dans ce cas, le risque de cécité est présent.

La fréquence de ces affections iatrogènes est probablement largement sous-estimée car nombre de nouveaux cas ne sont généralement ni déclarés aux services de Pharmacovigilance industriels ou institutionnels, ni publiés.

La plupart des nouveaux cas « d'intoxications »* peuvent s'expliquer soit par une posologie journalière trop importante, soit par une dose cumulée importante, soit enfin par une faille dans la surveillance ophtalmologique. Cette sous notification est habituelle pour les effets indésirables connus des médicaments (5).

Toute la difficulté réside dans le diagnostic de cette intoxication au stade préclinique, c'est-à-dire au moment où elle peut être encore réversible. A l'heure actuelle, la stratégie de surveillance est encore débattue.

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans le suivi des patients en leur expliquant les risques, les modalités et la nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière, tout en ne mettant pas en péril l'intérêt thérapeutique du traitement. Pour cela, il a besoin de connaître les risques précis du traitement, les signes d'appel de l'atteinte rétinienne et les modalités de surveillance.

L'utilisation de chloroquine comporte t-elle un risque réel pour l'œil ? A une époque où plus d'un million d'hommes sont menacés par le paludisme et où la vaccination est loin d'être au point, il convient de ne pas mettre en péril la vie des sujets pour un risque, potentiellement grave certes, mais relativement faible. Doit-on remettre en cause l'utilisation des antipaludéens de synthèse dans les maladies rhumatologiques et dermatologiques ? Faut-il préférer de nouveaux traitements, à savoir les immunosuppresseurs, dont les conséquences à long terme ne sont pas encore maîtrisées ?

Après un bref rappel sur l'anatomie de l'œil et des examens pratiqués en ophtalmologie, nous nous intéresserons plus longuement sur les antipaludéens de synthèse, et en particulier sur la rétinopathie aux APS : aspect clinique, diagnostic et modalités de surveillance.

Nous analyserons ensuite quelques cas de rétinopathies, diagnostiquées par le Docteur Zanlonghi, ophtalmologiste à la clinique Sourdille de Nantes. L'objectif étant de présenter une stratégie, adaptée à chaque patient, compromis entre une détection précoce de la survenue possible d'atteintes rétiniennes précoces (intoxication au stade préclinique) pour éviter une évolution ultérieure vers une maculopathie cécitante et la réalisation abusive d'examens complémentaires inutiles et coûteux.

*Ce terme d'intoxication employé dans cette thèse pour désigner l'effet délétère des antipaludéens de synthèse sur l'œil ne répond donc pas obligatoirement à la notion d'intoxication par surdosage habituellement employée en pharmacie. Cette définition fait plus référence au mécanisme par atteinte destructive (et non allergique) des cellules rétiniennes.

1^{ère} PARTIE :
L'ŒIL ET LES EXAMENS EN
OPHTALMOLOGIE

I. RAPPEL SUR L'ANATOMIE DE L'ŒIL

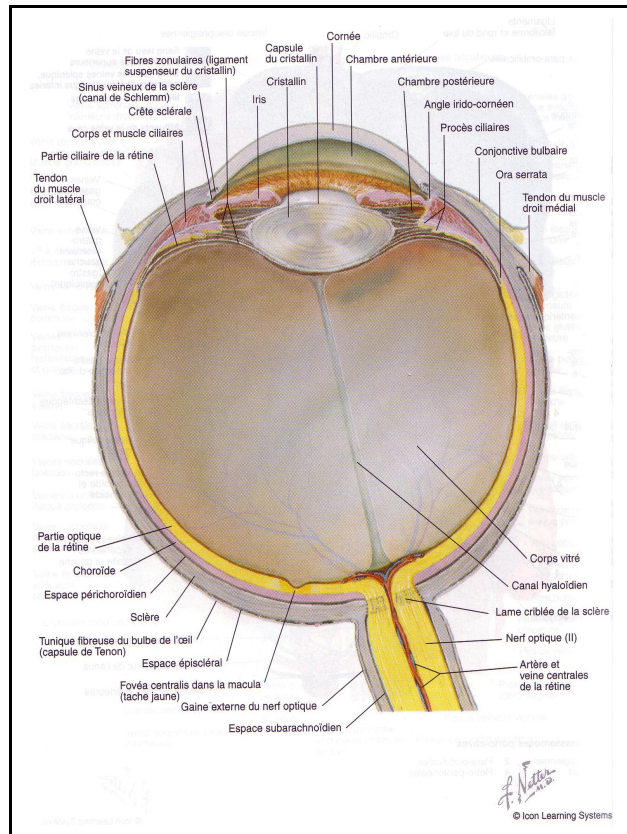


Figure 1 :

Figure 2 : Figure 1 : Schéma anatomique de l'œil (59)

L'œil a la forme d'une sphère d'environ 23 millimètres de diamètre.

C'est un organe mobile contenu dans une cavité appelée globe oculaire qui empêche tout mouvement de translation d'avant en arrière mais qui permet la rotation grâce à des muscles permettant d'orienter le regard dans de multiples directions définissant un espace de vision ou champ visuel.

L'œil est divisé en deux parties par une ligne virtuelle passant en arrière du cristallin :

- le segment antérieur formé par la cornée, le cristallin, l'iris, l'angle iridocornéen, le corps ciliaire,
- et le segment postérieur formé par la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

L'œil peut être décrit par les tuniques, les milieux transparents et les annexes : les uns protecteurs et les autres moteurs (21, 26, 58).

I.1. LE GLOBE OCULAIRE

I.1.1. La paroi du globe oculaire

Le globe oculaire est formé de trois enveloppes et d'un contenu. Ces trois enveloppes ou tuniques concentriques sont formées de l'extérieur vers l'intérieur par : la sclérotique, la choroïde et la rétine.

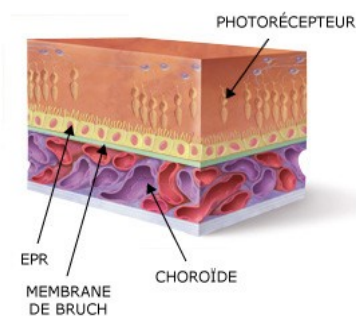
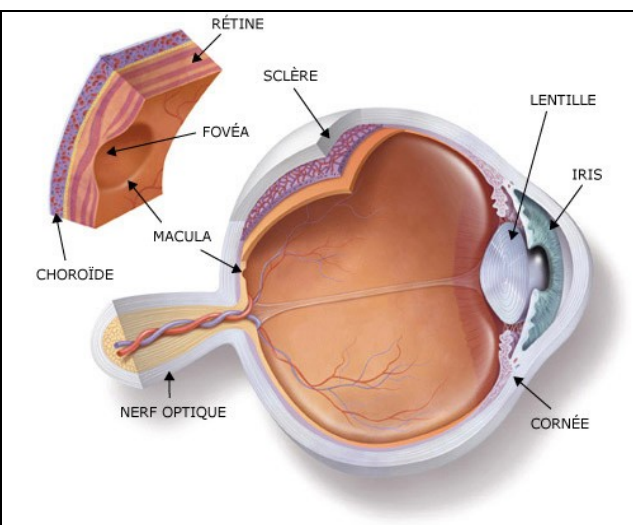


Figure 2 : Le globe de l'œil et les différentes sections de la rétine (76)

a) La sclère

Très résistante, elle constitue une véritable coque de protection. Elle est composée de tissu conjonctif et est peu vascularisée. Elle est entourée d'une membrane très fine et transparente dans la partie antérieure de l'œil, appelée la conjonctive. C'est également la zone d'insertion des muscles oculomoteurs.

La sclère se prolonge en avant par un tissu transparent : la cornée. En arrière, elle est perforée par un orifice, la papille, par où sort le nerf optique vers le lobe occipital. La jonction entre la cornée et la sclère est appelée limbe scléro-cornéen (21, 26, 58).

b) La choroïde

C'est un tissu très vascularisé, assurant la nutrition de l'épithélium pigmentaire et des couches externes de la rétine. Elle se limite en avant dans le prolongement du corps ciliaire au niveau de l'ora serrata, et en arrière autour de la papille. Elle correspond à l'uvée postérieure (21, 26, 58).

c) La rétine

La rétine est la tunique la plus interne de l'œil, elle permet la vision. Elle s'étend à partir du nerf optique en arrière, tapisse toute la face interne de la choroïde et se termine en avant par l'ora serrata. C'est une membrane très vascularisée.

Elle est constituée par deux couches bien distinctes : l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle.

La rétine neurosensorielle contient des centaines de millions de cellules nerveuses : les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires.

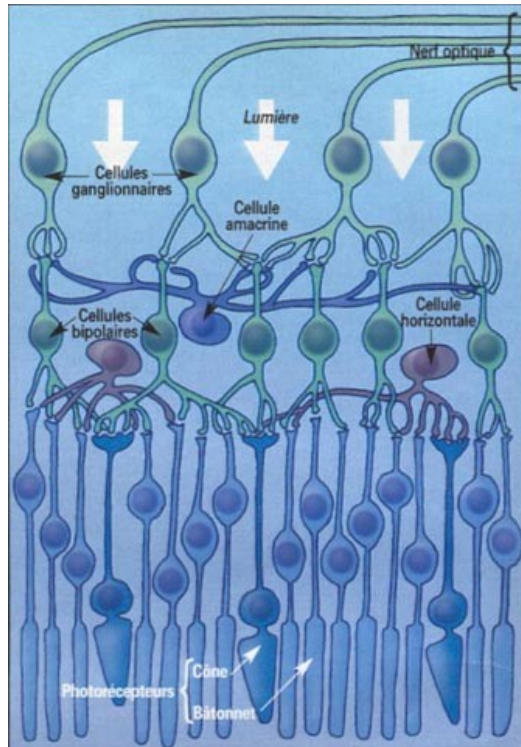


Figure 3 : Les cellules de la rétine

Les cônes, principalement regroupés dans la rétine centrale, au sein d'une zone ovale appelée, macula, sont destinés à la vision des détails et à la vision colorée. Les bâtonnets, essentiellement situés au niveau de la rétine périphérique, sont destinés à la vision périphérique, la vision des formes et la vision nocturne.

L'épithélium pigmentaire est constitué d'une couche unicellulaire. Il s'appuie en dehors sur la membrane de Bruch et en dedans il s'articule avec la couche des cellules visuelles.

La lumière qui pénètre dans l'œil, doit traverser la rétine pour aller exciter les photorécepteurs car ils captent l'influx nerveux et transmettent l'information à des cellules de traitement de l'information lumineuse qui vont permettre d'interpréter l'image formée sur la rétine.

Les cellules ganglionnaires dont les axones constituent les fibres optiques, convergent vers un point précis de la rétine : la papille, pour former le nerf optique. Cette zone ne contient que des fibres nerveuses et donc ne voit pas: C'est la tache aveugle (21, 26, 58).

1.1.2. Le contenu du globe oculaire

L'œil est rempli de trois milieux transparents permettant le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine.

a) L'humeur aqueuse

C'est un liquide transparent, constamment renouvelé qui maintient la pression intra-oculaire normale. L'humeur aqueuse est sécrétée par les procès ciliaires, dans la chambre postérieure et évacuée dans la chambre antérieure, à travers la pupille. L'évacuation se fait au niveau de l'angle irido-cornéen à travers un filtre, le trabeculum, afin de rejoindre la circulation générale.

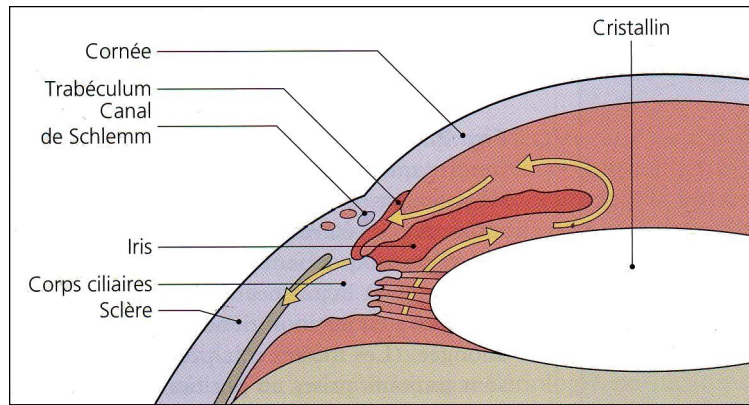


Figure 4 : circulation de l'humeur aqueuse (52)

Sa composition est la même que celle du sang, sauf qu'elle ne contient pas d'hématie.

Elle a un rôle de régulation de la tension intra-oculaire et ainsi qu'un rôle métabolique car elle assure, à elle seule, la nutrition du cristallin et de la cornée.

Elle est incriminée dans les glaucomes chroniques et aigus (21, 26, 58).

b) Le cristallin

C'est une lentille biconvexe, élastique, transparente, non innervée et non vascularisée. Il est fixé aux corps ciliaires par son ligament suspenseur, la zonule de Zinn. Sa courbure peut varier par tension ou relâchement de la zonule sous l'effet de la contraction du muscle ciliaire : c'est l'accommodation. Ceci permet le passage de la vision de loin à la vision de près. Avec l'âge, l'élasticité du cristallin diminue. Il y a perte du pouvoir d'accommodation, c'est la presbytie.

L'altération de la transparence crée la cataracte (21, 26, 58).

c) Le corps vitré

Il s'agit d'un gel transparent, qui remplit les 4/5 du globe oculaire, entre le cristallin et la rétine. Il est formé de 90% d'eau et de fibres de collagène et est entouré d'une fine membrane, la hyaloïde.

Son rôle est de maintenir forme du globe oculaire. De par son élasticité, il absorbe les pressions auxquelles il est soumis sans altérer la fonction de l'œil (21, 26, 58).

I.2. La cornée

La cornée est une calotte sphérique qui constitue le prolongement de la sclère par l'intermédiaire du limbe scléro-cornéen. Elle est directement en contact avec l'extérieur et participe à la convergence des rayons lumineux sur la rétine. Sa transparence permet d'assurer une bonne vision. La cornée est avasculaire et richement innervée par les nerfs ciliaires d'où son importante sensibilité.

Elle est composée de trois couches de cellules et de deux membranes. De l'extérieur vers l'intérieur :

- l'épithélium cornéen, dont les cellules sont régénérées en permanence. Il a un rôle de protection cornéenne. Il facilite la dispersion du film de larmes à la surface de la cornée et contribue à l'oxygénation de celle-ci.
- La membrane de Bowman : c'est une membrane de collagène diffus. Elle ne se renouvelle jamais et par conséquent une lésion de celle-ci est définitive.
- le stroma : il représente la majeure partie de l'épaisseur de la cornée. C'est un tissu conjonctif dont les fibres de collagène ont une disposition géométrique régulière qui lui assure une transparence.
- La membrane basale de Descemet.
- l'endothélium : membrane interne, fragile, très fine dont les besoins énergétiques sont couverts par les apports de l'humeur aqueuse.

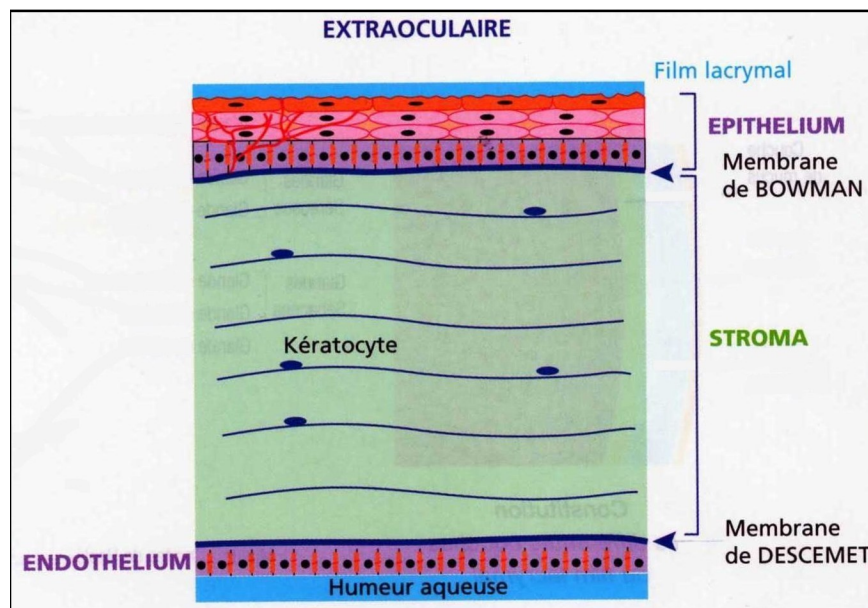


Figure 5 : Coupe de la cornée (42)

La majorité des besoins de la cornée est assurée par l'apport lacrymal. Le renouvellement du film lacrymal est donc essentiel pour préserver l'intégrité de la cornée.

La cornée est transparente et doit le rester. Toute modification, remaniement secondaire suite à l'administration d'un antipaludéen de synthèse par exemple, peut aboutir à la perte de cette transparence, entraînant une baisse de l'acuité visuelle (21, 26, 58).

I.3. L'iris

L'iris est plus ou moins pigmenté: c'est ce qui détermine la couleur de l'œil. Il se présente comme un disque perforé en son centre par un orifice circulaire : la pupille

La pupille est un orifice mobile de petit diamètre à la lumière vive (myosis) et de grand diamètre à l'obscurité (mydriase).

Cette mobilité est assurée par deux muscles : le sphincter et le dilatateur. Le sphincter, innervé par le parasympathique, diminue le diamètre de l'iris. Le dilatateur, innervé par le sympathique, contracte l'iris et donc dilate la pupille.

L'iris se présente donc comme un diaphragme se réglant automatiquement selon l'intensité lumineuse et permet le réflexe photomoteur.

Sa vascularisation est assurée par les artères radiaires issues du grand cercle artériel de l'iris (21, 26, 58).

I.4. La macula et la fovéa

La fovéa, partie centrale de la macula, est la zone de la rétine où la vision des détails est la plus précise. C'est une dépression située dans le prolongement de l'axe optique de l'œil.

La fovéa est une région occupée quasi uniquement de cônes, les bâtonnets étant répartis sur la rétine périphérique. C'est dans cette zone que l'appréciation de la majeure partie des couleurs se fait. Elle contient environ 400 000 cônes (21, 26, 28).

II. PRESENTATION DES EXPLORATIONS ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES EN OPHTALMOLOGIE.

Avant tout examen ophtalmologique, il est impératif de commencer par un interrogatoire approfondi du patient. Il a pour but essentiel de préciser le trouble visuel : date et circonstances d'apparitions, évolution de ce trouble, traitements éventuels subis et leurs résultats. Cet interrogatoire permet d'évaluer les copathologies et traitements en cours.

L'ophtalmologiste procède de façon systématique à la mesure de l'acuité visuelle : c'est l'examen de base incontournable. Cette mesure est souvent couplée à une étude de la réfraction et peut s'accompagner d'un examen du fond d'œil et d'une prise de la tension oculaire.

En fonction des symptômes retrouvés, l'examineur effectuera une série d'examens cliniques complémentaires, à savoir une étude du champ visuel et/ou de la vision des couleurs, et/ou la réalisation d'examens électrophysiologiques que sont l'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme.

L'angiographie rétinienne et la tomographie en cohérence optique sont réservées aux cas déjà suspects de rétinopathie.

Ces examens complémentaires nécessitent un matériel important, très spécifique et relativement coûteux, dont le maniement nécessite une formation spécifique. C'est pourquoi la pratique de ces examens ne peut être effectuée que par des ophtalmologistes équipés de ces appareils et experts en la matière.

II.1. Examens cliniques de base

II.1.1. *L'acuité visuelle* (26, 64, 95)

a) Définition

L'acuité visuelle est l'une des premières mesures effectuées lors d'un bilan ophtalmologique d'un patient. Elle est définie comme un critère de « bonne vision ». Les résultats obtenus peuvent déjà orienter vers un diagnostic et vers des examens complémentaires éventuels.

L'acuité visuelle peut être définie comme l'angle (ou la dimension) minimum que doit avoir une lettre ou une forme projetée à une distance donnée de l'œil pour que deux points noirs, lignes ou intervalles séparés qui la composent puissent être distingués l'un de l'autre par les photorécepteurs réiniens.

b) Mesure de l'acuité visuelle de loin

En pratique, l'acuité visuelle est évaluée au moyen d'échelles adaptées à l'âge et aux conditions du patient. La mesure de l'acuité de loin se fait par la reconnaissance d'otootypes (lettres, chiffres, dessins de tailles différentes) dont les modes de notations diffèrent selon le test utilisé.

Modes d'expression de l'acuité visuelle de loin :

- La notation angulaire (en minutes d'arc) ou angle de résolution minimum (MAR en anglais) représente l'angle sous lequel est vu et localisé spécialement la brisure de l'anneau de Landolt. La valeur de 1 minute d'arc est considérée comme la référence de base (6).

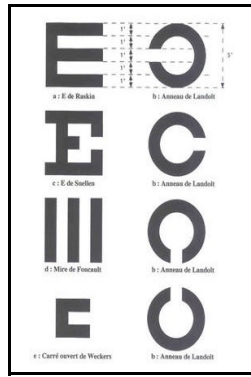


Figure 6 : Optotypes (4)

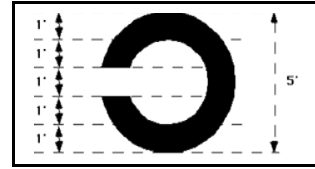


Figure 7 : Anneau de Landolt (95)

- La notation de Snellen utilise une conversion mathématique de la notation angulaire en fonction de la distance de présentation du test.
- La notation en dixième permet de passer de la notation de MAR à la notation en fraction décimale, en utilisant l'inverse de l'angle de résolution minimum. Cette notation est dépendante de la distance de l'examen (exemple : échelle de Monoyer).
- L'échelle ETDRS utilise la notation logarithmique dans laquelle le logarithme de l'angle de résolution minimum (log MAR) est calculé. C'est l'échelle la plus utilisée pour évaluer la vision de loin : il s'agit d'un tableau de lettres majuscules de tailles croissantes.

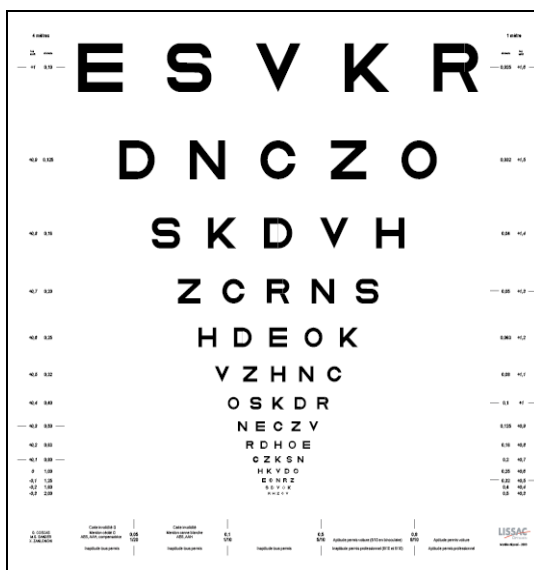


Figure 8 : Echelle ETDRS (96)

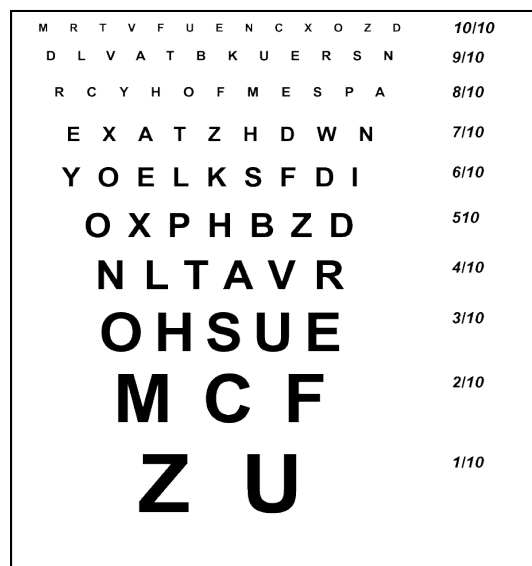


Figure 9 : Echelle de Monoyer (26)

c) Mesure de l'acuité visuelle de près

L'acuité visuelle de près correspond à la capacité maximale de la rétine, de discriminer en vision rapprochée, les détails d'un objet. La vision de près est comprise entre 25 et 50 cm. Elle est en général mesurée avec le test de Parinaud. Cette échelle, allant de Parinaud 14 (P14) à Parinaud 1,5 (P1,5), est constituée d'un texte dont les paragraphes sont écrits avec des caractères de tailles décroissantes. La ligne la plus petite que le patient peut lire correspond à son acuité visuelle.

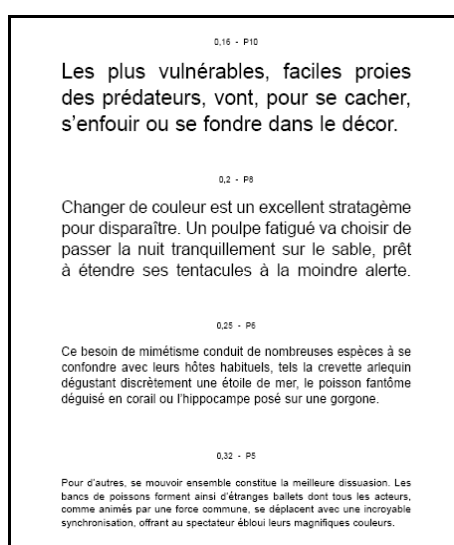


Figure 10 : Echelle de Parinaud (26)

d) Limites de l'acuité visuelle

Les tests de mesure d'acuité visuelle dépendent des conditions de mesure. Il existe pour cela des normes françaises (6) qui prennent en compte la taille des optotypes, la distance d'examen, le temps de présentation, la luminance, la surface d'examen, le champ environnant et le nombre d'optotypes présentés à chaque niveau d'acuité visuelle. La mesure d'acuité visuelle est donc d'une bonne reproductibilité à condition d'utiliser toujours la même échelle pour comparer un patient à lui même.

Cependant, le type de lettres ou d'optotypes peut être souvent source d'erreurs d'interprétations. Par exemple, les lettres D et O et les lettres F et H sont souvent confondues l'une avec l'autre.

II.1.2. Le fond d'œil (26)

L'examen du fond d'œil consiste à examiner l'état de la papille (début du nerf optique) et de la rétine. Il est particulièrement utilisé pour dépister et suivre les dégénérescences rétiniennes liées à l'âge de type DMLA, les dégénérescences rétiniennes génétiques de type rétinopathies pigmentaires, les glaucomes et les atteintes de la vasculogénèse comme dans la rétinopathie diabétique. Il peut aussi être utilisé pour visualiser les décollements de rétine, les inflammations et infections, et plus rarement les tumeurs rétiniennes (mélanomes).

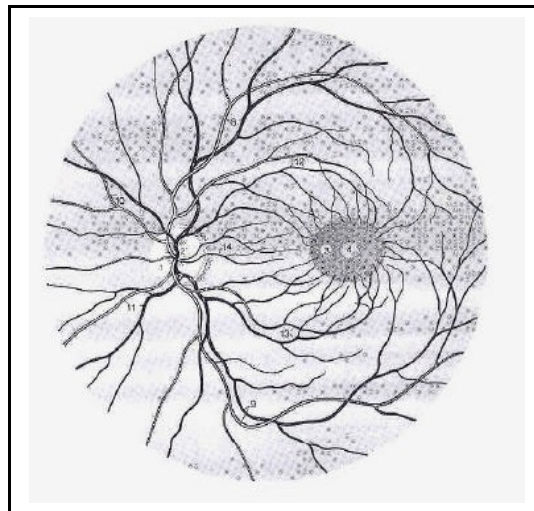


Figure 11 : Image du fond d'œil (4)

(d'après le répertoire illustré d'anatomie. Paris : Prodim : 1986)

Le fond d'œil est pratiqué dans de nombreuses urgences oculaires, comme une baisse brutale de l'acuité visuelle, un flou visuel, une douleur, la perception de mouches volantes ou encore l'impression d'un voile noir devant les yeux.

L'ophtalmologiste dispose de plusieurs techniques cliniques:

- L'ophtalmoscopie directe à l'ophtalmoscope à image droite: L'opérateur utilise une petite lampe manuelle pour éclairer la rétine du patient à travers sa pupille et examiner le fond d'œil par petits secteurs angulaires de 4 à 15 degrés. Cette méthode est peu utilisée car elle ne donne qu'un champ d'observation réduit et ne permet pas une vision du relief.
- L'ophtalmoscopie indirecte à l'ophtalmoscope à image inversée: l'examineur interpose entre la source lumineuse et l'œil du patient une lentille convergente puissante, formant une image inversée de la rétine du patient. L'ophtalmoscope binoculaire qui sert de source lumineuse est fixé sur le front du patient. Cette technique permet la vision du relief et un champ d'observation étendu.
- La biomicroscopie ou lampe à fente: l'ophtalmologiste interpose devant l'œil du patient une lentille (lentille de Volk) ou un verre de contact d'examen (comme le verre à trois miroirs de Goldmann). Ce microscope binoculaire, présentant plusieurs grossissements, permet une analyse très fine des différents éléments du segment antérieur de l'œil (cornée, chambre antérieure, iris, cristallin).

L'examen du fond d'œil au biomicroscope est indispensable pour poser l'indication d'une angiographie, et pour l'interprétation ultérieure de cette angiographie.

Cet examen dure entre deux minutes et demie à quatre minutes environ. Pour bien observer la rétine, l'ophtalmologiste est amené à dilater la pupille à l'aide d'un collyre mydriatique.

- Le rétinographe numérique

Il s'agit d'un appareil récent et performant qui permet de réaliser des photographies numérisées du fond d'œil. L'image est immédiatement visible sur l'écran d'un ordinateur. Cette technique aussi efficace qu'un examen classique du fond d'œil est plus rapide et moins

désagréable. Le patient ne ressent aucune gêne visuelle après la consultation car les clichés sont réalisés sans dilatation pupillaire.

L'utilisation de filtres monochromatiques vert (570 nm), rouge (645 nm) et bleu (470 nm), dès l'examen biomicroscopique, constitue un préalable très utile pour permettre l'interprétation de lésions au niveau de la rétine : en effet, les longueurs d'ondes comme le rouge, peu absorbées, traversent facilement l'épithélium pigmentaire et permettent de visualiser les structures plus profondes. Au contraire, la pénétrance des longueurs d'ondes courtes, bleues et vertes, est limitée car ces dernières sont fortement absorbées par l'épithélium pigmentaire et ne peuvent illuminer les structures sous-jacentes (17).

II.2. Examens complémentaires

II.2.1. Le champ visuel (52, 64, 95)

a) Définition

Le champ visuel correspond à la partie de l'espace perçue par un œil immobile fixant droit devant lui. L'examen du champ visuel consiste à établir les limites de ce champ pour chaque œil autour du point fixé par cet œil.

L'étude du champ visuel explore l'ensemble des voies optiques de la rétine jusqu'au lobe occipital. Elle permet de localiser une lésion sur la rétine ou les voies optiques jusqu'au cortex, d'en établir l'étendue et la profondeur et de suivre son évolution.

L'examen consiste à étudier **la sensibilité rétinienne** sur une surface délimitée, c'est-à-dire la capacité d'un œil à distinguer une cible sur un fond de luminosité différente. Cette sensibilité est mesurée en notant les « seuils » lumineux différentiels.

Les différents niveaux de sensibilité rétinienne à travers le champ visuel peuvent être reproduits par des lignes joignant des points de même sensibilité, c'est-à-dire des points de même taille et de même intensité lumineuse. Ces lignes, appelées « isoptères », peuvent être

représentées en trois dimensions, permettant de décrire le champ visuel comme « un îlot de vision dans un océan de pénombre ».

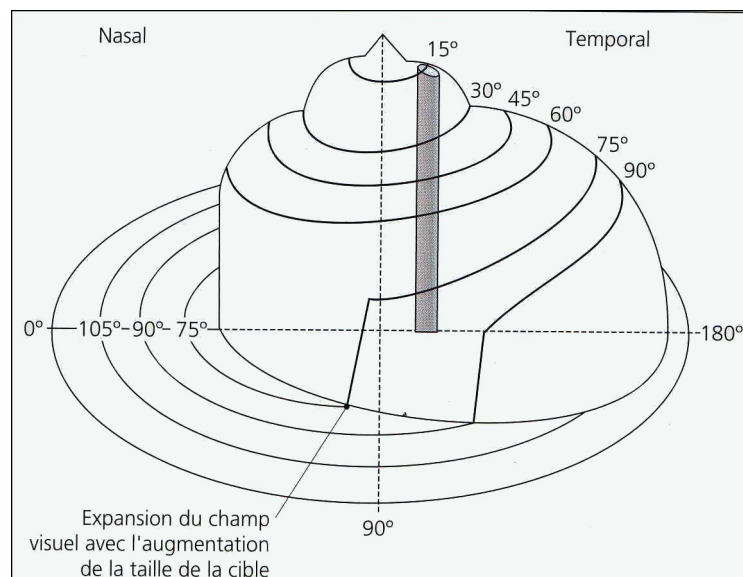


Figure 12 : Les isoptères d'un champ visuel (52)

Les axes horizontaux reflètent l'endroit testé dans le champ visuel. La hauteur d'un point de l'îlot est proportionnelle à la sensibilité de détection du stimulus en ce point. Ainsi le sommet de l'îlot représente la sensibilité la plus élevée qui correspond à la fovéa : c'est le pic fovéolaire au centre du champ visuel. La sensibilité chute plus rapidement du côté nasal que du côté temporal. Cela correspond en fait aux limites du champ visuel. Par leurs formes saillantes, le nez et l'arcade sourcilière provoquent un rétrécissement du champ. L'absence de cellules sensorielles au niveau de la papille se traduit par un trou dans le champ visuel : il s'agit de la tache aveugle.

Cette représentation tridimensionnelle n'a pas un grand intérêt dans l'analyse clinique du champ visuel, mais facilite la compréhension des techniques d'examen : à savoir la périmétrie cinétique et statique.

b) Méthodes d'examen

Il existe différentes techniques d'examen. La mesure du champ visuel ou périmétrie, peut être statique ou cinétique. En périmétrie cinétique, on utilise généralement le périmètre

manuel de Goldmann et en périmétrie statique on a recours à un périmètre automatisé tel que le périmètre d'Humphrey, le Moniteur ou encore l'Octopus.

Tous ces appareils se composent d'une coupole hémisphérique, dont le fond est éclairé de façon uniforme et sur laquelle est projeté un point lumineux. Le patient est assis face à la coupole et fixe le centre de celle-ci. Il signale à l'examineur le moment où il perçoit la cible lumineuse.

En périmétrie cinétique, c'est une cible mouvante qui doit être reconnue alors qu'en périmétrie statique, c'est une cible immobile mais d'intensité lumineuse variable qui doit être repérée.

On note alors l'endroit où le point lumineux est détecté (périmétrie cinétique) ou le degré de luminance de la cible perçue (périmétrie statique). On trace ainsi les différents isoptères du champ visuel, et obtient une cartographie de l'œil.

Ces deux méthodes permettent d'obtenir une approche différente de l'îlot de vision : En périmétrie cinétique, les isoptères sont représentés par des lignes horizontales, formant les contours de l'îlot. Cette représentation de l'îlot par des courbes de niveau permet de localiser un déficit à une hauteur donnée.

En périmétrie statique, on obtient une carte numérique avec des valeurs correspondant à la sensibilité rétinienne de chaque zone rétinienne. A la différence de la périmétrie cinétique où l'on obtenait une carte d'isoptère directement accessible, en périmétrie statique les chiffres devront être analysés statistiquement. Le relevé de ces valeurs selon un méridien donne une coupe verticale de l'îlot de vision. Cette représentation méridienne permet de détecter si la hauteur de l'îlot de vision est normale en un point donné.

Autre technique : la grille d'Amsler. Cette méthode, simple et rapide, est particulièrement utilisée en autosurveillance pour dépister des lésions maculaires dans la zone du champ visuel testé. Il s'agit d'une grille comprenant au centre un point noir. Le patient, placé à 30 cm de la grille, fixe le centre en monoculaire et dessine la zone où les lignes sont déformées ou moins bien vues.

Cet examen peut révéler de petits scotomes avant même l'altération du champ visuel de Goldmann. Il permet une autosurveillance mensuelle à domicile et dès lors de suivre l'évolution des anomalies maculaires (47).

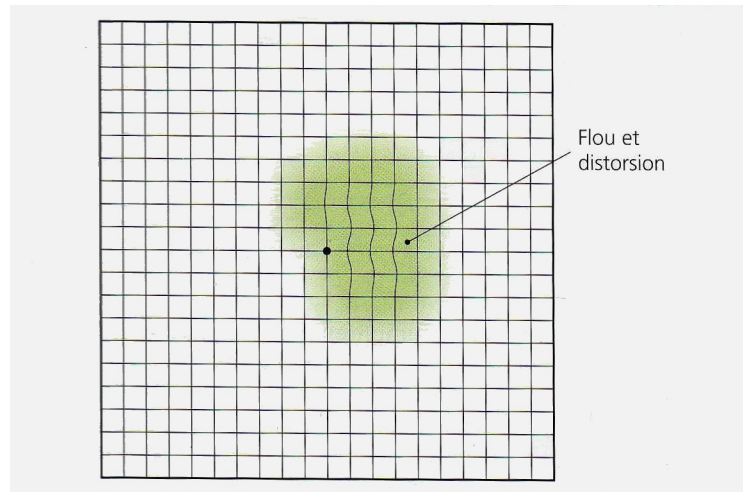


Figure 13 : grille d'Amsler (52)

Cet examen, facile à réaliser et séduisant, est cependant très peu utilisé en France. La grille d'Amsler présente en effet quelques inconvénients. Elle n'explore que les 10 degrés centraux et ne permet pas une étude du champ visuel périphérique. Par ailleurs, ce test pose des problèmes d'interprétations avec des nombreux faux positifs et négatifs. Les résultats sont variables d'une fois à l'autre. Cette grille implique donc une parfaite compréhension de la part du patient pour garantir un minimum de fiabilité (52, 64).

c) Limites de l'examen

Comme l'acuité visuelle, la mesure du champ visuel est subjective et dépend des réponses du sujet.

De nombreux autres facteurs peuvent également modifier cette réponse. Certains sont liés au test et sont indépendants du patient : comme par exemple l'intensité lumineuse et la taille des stimuli utilisés ou encore l'éclairage ambiant. D'autres sont liés au sujet (fatigue, durée de l'examen, concentration, diamètre pupillaire, correction optique, âge et coopération du sujet...).

II.2.2. Vision des couleurs (52, 64, 95)

a) Généralités

La couleur est la sensation que fait le rayon lumineux sur l'œil. Elle correspond à l'interprétation par le cerveau du rayonnement reçu par l'œil. Cette sensation résulte de trois facteurs : la tonalité, la luminosité et la saturation correspondant respectivement à trois composantes physiques : la longueur d'onde, l'intensité et la pureté.

Le mécanisme de la vision des couleurs est encore mal connu. Ce sont les cônes qui sont responsables de la vision chromatique. Selon la théorie trichomatique de Young, il existe trois types de cônes. Chaque type est caractérisé par un pigment photosensible : un pour le rouge, un pour le vert et un pour le bleu.

Les anomalies de la vision des couleurs, encore appelées dyschromatopsies peuvent être d'origines congénitales ou acquises. Il existe des malades qui ne possèdent qu'un type de cône : les achromates, et d'autres que deux types de cônes : les dichromates (les protanopes n'ont pas de cônes « rouge », les deutéranopes n'ont pas de cônes « vert » et les tritanopes n'ont pas de cônes « bleu »). Les causes acquises peuvent être d'origine maculaire (maculopathie aux APS) ou provenir de lésions du nerf optique. **De façon schématique, les atteintes du nerf optique donnent une dyschromatopsie d'axe rouge-vert alors que les atteintes maculaires donnent une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune.**

b) Examen de la vision colorée : tests utilisés

Il existe différents types de tests pour l'examen de la vision des couleurs. Les plus courants sont le test d'Ishihara, le test de Farnsworth-Munsell 100-hue, le test panel D-15 saturé et le panel D-15 désaturé de Lanthony.

✓ **Le test d'Ishihara (95)**

Le test d'Ishihara est l'un des tests les plus rapides et les plus faciles à utiliser. Il se présente sous forme de planches, sur lesquelles sont disposées des points de couleurs différentes, de telle sorte que ces points dessinent un chiffre ou un objet sur un fond d'une autre couleur.

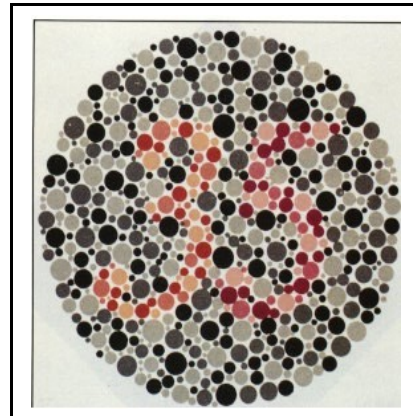
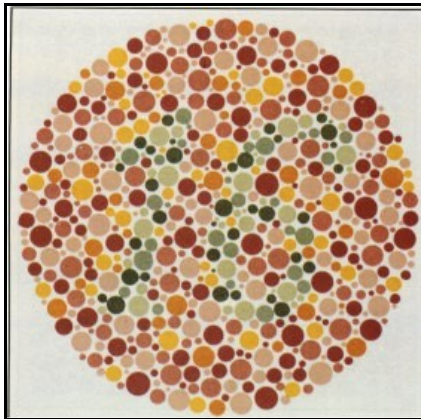


Figure 14 : Table pseudoisochromatique d'Ishihara : 2 planches (95)

La couleur de ces points est choisie de manière que les motifs (lettre, chiffre ou dessin) soient parfaitement perçus par un sujet normal et indiscernables chez les sujets atteints de dyschromatopsie : il s'agit donc de couleurs situées sur une même ligne de confusion (exemple le rouge et le vert).

Ce test, d'abord conçu pour dépister les dyschromatopsies congénitales, s'est très vite répandu dans la pratique courante. Malgré son coût relativement peu élevé, on peut lui reprocher un manque de sensibilité ; il n'est pas adapté aux dyschromatopsies acquises.

✓ **Le test de 100-hue, le test Panel D-15 saturé et le D-15 désaturé de Lanthony (95)**

Ces trois tests sont plus précis mais plus fastidieux. Ils évaluent la capacité du sujet à classer des pions de couleurs différentes selon une progression particulière.

❖ *Le test Panel D-15 saturé*



Figure 15 : Test panel D-15 saturé (79)

Il se compose de 16 pions de couleurs différentes contenus dans un plumier. Ces jetons sont d'abord présentés au patient dans le bon ordre puis mélangés. Seul le premier jeton reste fixe. Le sujet va s'en servir comme référence et trouver celui qui lui ressemble le plus. Ce deuxième pion lui servira de référence et ainsi de suite.

On reporte le classement sur un schéma, et on joint les points dans l'ordre de leur numération. Chez le sujet normal, on obtient un cercle superposable au cercle du schéma. Chez les sujets atteints de dyschromatopsie, on obtient des traits débordant de part et d'autre du cercle. Ces traits sont quasi parallèles à la ligne de confusion qui caractérise la dyschromatopsie en question.

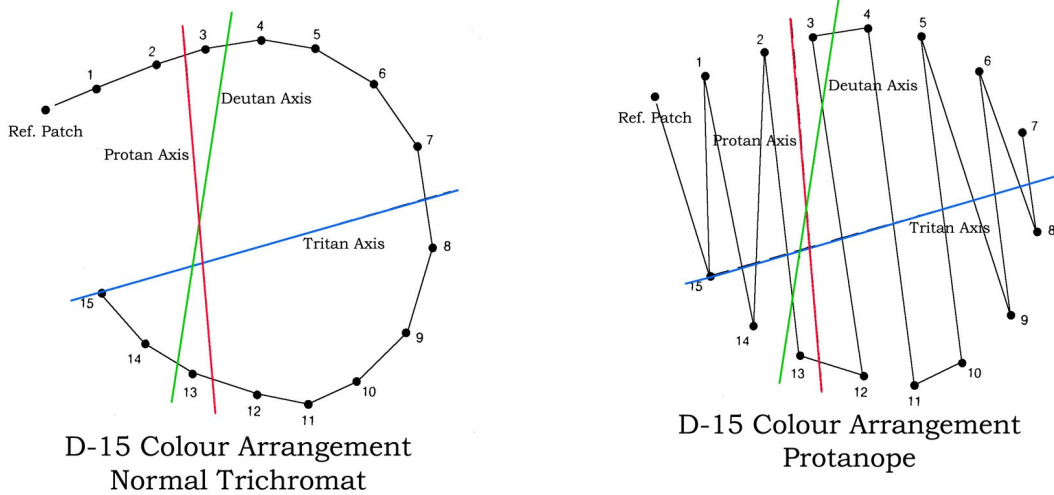


Figure 16 : Dyschromatopsie d'axe

rouge vert
au test 15-hue désaturé de Lanthony (84)

L'intérêt du test désaturé repose sur sa plus grande sensibilité, ce qui permet, contrairement au test saturé de détecter, notamment en clinique, un déficit léger ou débutant de la vision des couleurs.

❖ *Le test du 100-hue*



Figure 17 : Le test du 100-hue (79)

Le principe de ce test est le même que pour le 15-hue de Lanthony. Sa présentation est un peu différente car il est composé de 85 pions et les deux jetons de chaque extrémité restent fixes.

Ce test est un peu plus précis que le 15-hue ; la différence de couleur entre chaque pion est telle qu'elle est tout juste perceptible, de sorte que même le sujet normal aura des difficultés à classer correctement tous les pions. Une fois le classement effectué, l'ophtalmologiste note la position des erreurs sur un schéma circulaire. Si un grand nombre d'erreurs est concentré dans une région importante, cela se traduit par un pic sur le schéma. Selon l'axe du pic, il est alors possible d'identifier la pathologie.

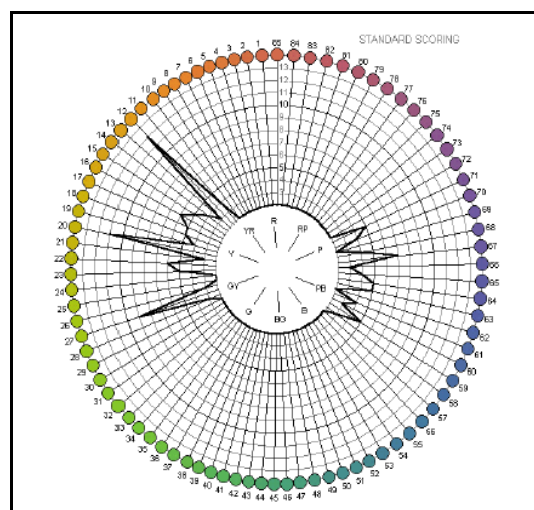


Figure 18 : Exemple de représentation graphique pour le test du 100 hue (80)

II.2.3. Les examens électrophysiologiques

Les examens électrophysiologiques permettent d'enregistrer les phénomènes électriques de la rétine produits sous l'influence d'un stimulus lumineux externe.

Il existe une différence de potentiel entre la cornée et le pôle postérieur de l'œil : c'est le Potentiel cornéo-rétinien (PCR). La cornée est chargée positivement et la rétine chargée négativement. L'œil peut donc être considéré comme un dipôle.

Le potentiel de repos correspond à la différence de potentiel entre la cornée et l'épithélium cornéen, et le potentiel d'action à la réponse électrique de la rétine après stimulation lumineuse.

C'est cette différence de potentiel qui est à l'origine de l'activité électrique de la rétine. Le potentiel généré peut-être mesuré à l'aide d'électrodes de surface placées de part et d'autre du globe oculaire (64).

Il existe différentes techniques de mesure en fonction des régions de la rétine à explorer (52) :

- l'électro-oculogramme (EOG), qui examine le fonctionnement de l'épithélium pigmentaire rétinien et son interaction avec les photorécepteurs.
- L'électrorétinogramme (ERG), qui explore les photorécepteurs et les couches nucléaires internes de la rétine.
- Le pattern-électrorétinogramme (p-ERG) qui étudie le fonctionnement des cellules ganglionnaires de la macula et de la rétine.

- L'électrorétinogramme multifocal (mf-ERG), qui permet de visualiser la rétine centrale et paracentrale sur environ 20 degrés.
- Les potentiels évoqués visuels (PEV), qui analyse la fonction du nerf optique et des voies visuelles.

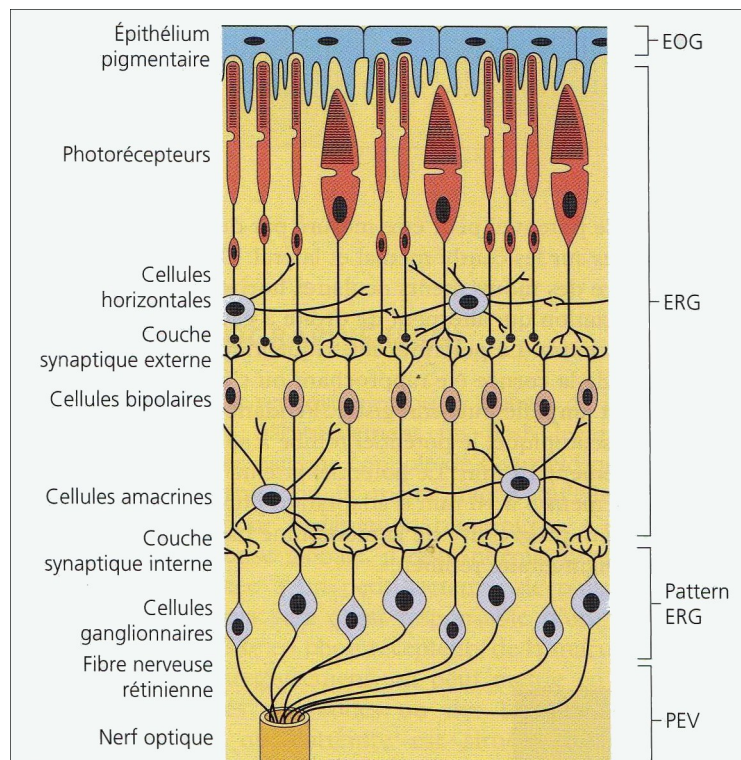


Figure 19 : Les différentes explorations électrophysiologiques en fonction des régions de la rétine à explorer (52)

Ces tests sont généralement effectués simultanément et couplés à d'autres examens cliniques pour pallier à leur manque de sensibilité et apprécier au mieux la fonction rétinienne.

a) L'électro-oculogramme (52, 64)

▪ *Définition*

L'électro-oculographie est une technique qui enregistre la variation du potentiel de repos de l'œil lorsque l'on modifie l'éclairement de la rétine. Cette variation du potentiel est

évaluée par les mouvements oculaires induits. Il s'agit donc d'une mesure indirecte de recueil. L'enregistrement est donné sous la forme d'une courbe.

- *Déroulement de l'examen*

L'examen est réalisé en position assise, tête immobile. Le sujet est équipé d'électrodes de part et d'autre de chaque œil. On demande au patient de fixer successivement deux voyants rouge allumés alternativement à droite et à gauche. Les mouvements oculaires induits vont générer un potentiel électrique. En effet, quand l'œil droit tourne vers l'extérieur, la charge positive de la cornée se rapproche de l'électrode externe, tandis que la charge négative se rapproche de l'électrode située au niveau interne de l'œil : on note alors une déflexion positive et à gauche une déflexion négative. C'est l'inverse quand le sujet regarde à gauche. C'est cette différence de potentiel qui va être recueillie, amplifiée puis enregistrée.

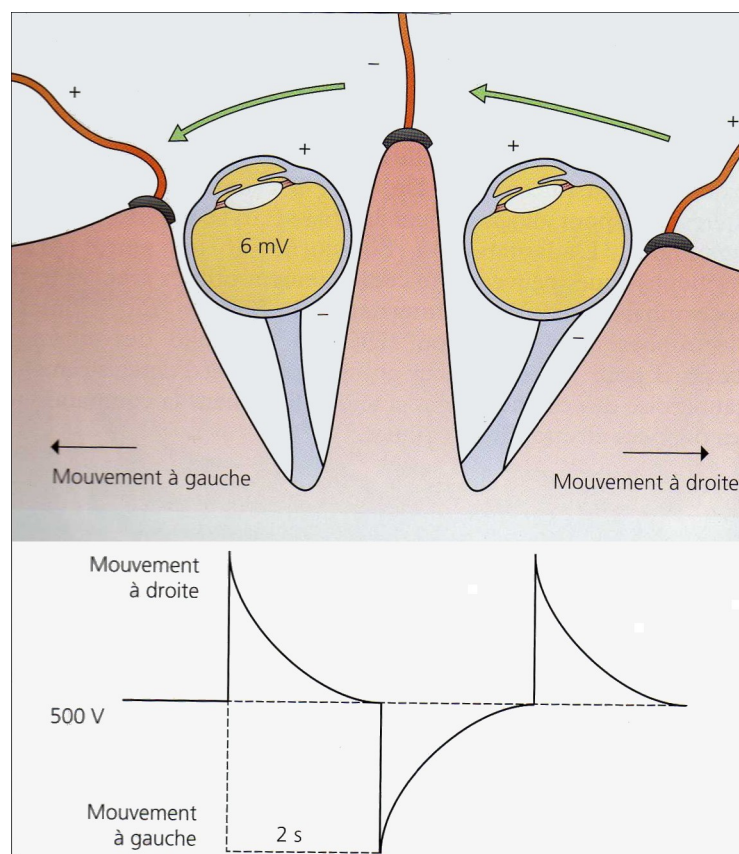


Figure 20 : Potentiel électrique induit par les mouvements de la cornée (52)

Le protocole de l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology) reste la méthode la plus utilisée en clinique.

L'enregistrement de l'EOG est d'abord réalisé dans l'obscurité pendant 12 minutes. Pendant cette période d'adaptation scotopique, le potentiel électrique tombe à son minimum. On augmente ensuite brutalement la lumière (60 à 100 cd/m²) pour obtenir un niveau photopique haut. Le potentiel électrique atteint alors un maximum après environ 8 à 12 minutes d'adaptation à la lumière. Cette variation de potentiel reflète la dépolarisation progressive de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Une faible augmentation de la courbe de l'EOG pendant la période d'éclaircissement évoque un dysfonctionnement au niveau de l'épithélium pigmentaire ou au niveau du complexe épithélium pigmentaire-photorécepteur.

L'essentiel de l'analyse de l'EOG repose sur le calcul du rapport d'Arden (RA). Il s'agit du rapport entre l'amplitude maximale du potentiel à la lumière (LP ou light peak) et l'amplitude minimale du potentiel à l'obscurité (DT ou dark trough).

$$RA = LP/DT \times 100$$

En dessous de 160 %, il devient franchement anormal.

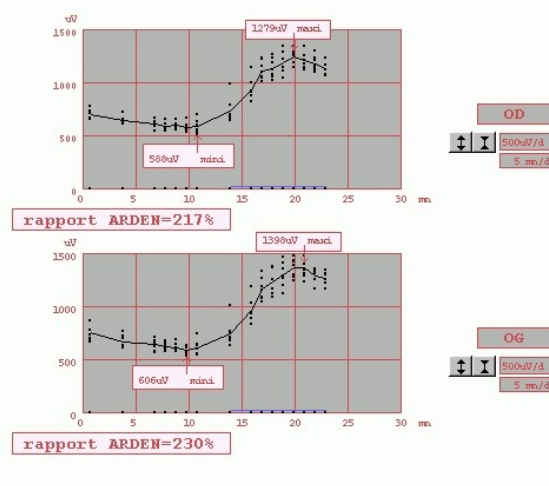


Figure 21 : Tracé d'électro-oculogramme normal (92)

L'EOG peut être réalisé avec une pupille dilatée ou non dilatée. La dilatation pupillaire favorise un meilleur contrôle de l'éclairement sur la rétine, mais allonge le temps de l'examen et augmente l'inconfort du patient.

La variation inter et intra-individuelle rend difficile l'interprétation des résultats. Il y a 10 % de variance dans la moyenne des valeurs pour un test répété sur un même sujet. Seules des altérations très importantes de l'EOG peuvent être considérées comme pathologiques. Le comité de standardisation de l'ISCEV recommande vivement le calcul des valeurs de normalité pour chaque laboratoire (ce qui est essentiel pour l'interprétation des résultats).

Les perturbations détectées lors de cet examen ne peuvent être interprétées isolément. C'est pourquoi, l'électrorétinogramme est effectué conjointement. Les anomalies découvertes lors de ces deux tests électrophysiologiques confirment le diagnostic d'intoxication à l'hydroxychloroquine.

b) L'électrorétinogramme ou ERG

- *Définition*

L'électrorétinogramme est défini comme l'enregistrement de la réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse brève. C'est l'image du potentiel d'action de la rétine. Il permet de tester le fonctionnement des photorécepteurs, cônes et bâtonnets et indirectement celui des couches rétinienne internes (64).

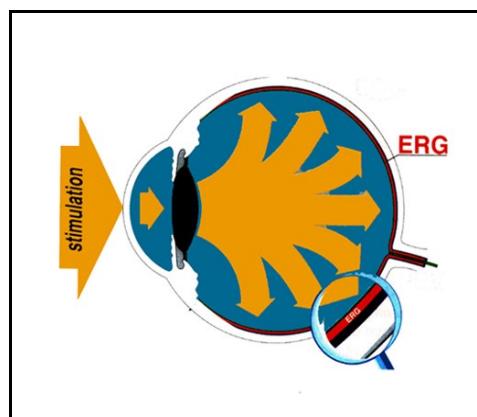


Figure 22 : Les photons traversent la cornée et viennent frapper la rétine. La rétine répond sous forme de potentiels : c'est l'ERG.

- Les différents types d'ERG

✓ **L'ERG en champ total (erg Ganzfeld)**

- *Principe*

Cet examen reflète le bon fonctionnement des photorécepteurs et des couches nucléaires internes de la rétine. Il enregistre une réponse globale de la rétine et n'est altéré qu'en cas de lésions rétinienne étendues. Ainsi une atteinte limitée de la macula peut fournir un ERG normal, malgré la forte concentration de photorécepteurs dans cette zone. L'ERG peut ne pas être contributif si la zone atteinte n'est pas assez grande pour altérer la réponse rétinienne globale (52).

- *Réalisation*

L'enregistrement est réalisé sur des pupilles dilatées et recueilli à l'aide d'électrodes cornéennes. En général, on utilise des coques sclérales. Une électrode de terre est placée sur le front et une électrode indifférente au niveau de la tempe.



Figure 23 : Patient équipé de coques sclérales (64)

Il se pratique en ambiance photopique ou scotopique après instillation d'un collyre anesthésique. Les stimulations lumineuses se font à l'intérieur d'une coupole de Ganzfeld (stimulation en champ total), ce qui permet d'obtenir un éclairage uniforme de la rétine (48).

Un stimulus blanc est utilisé au début de l'examen : c'est le stimulus standard de référence. Pour isoler l'activité des bâtonnets, la norme I.S.C.E.V. (International Society Electrophysiology of Vision) recommande d'utiliser le même stimulus blanc atténué par l'interposition d'un filtre neutre. La plupart des protocoles en France font appel à des stimulations colorées pour séparer l'activité des cônes et des bâtonnets : stimulation avec un filtre rouge (au-delà de 630nm) pour une étude sélective des cônes et un filtre bleu (de courte longueur d'onde vers 409 nm) pour les bâtonnets (48).

On utilise habituellement 16 stimulations en ambiance diurne à une fréquence d'un éclair par seconde. En condition scotopique, on se limite à 8 stimulations espacées de deux secondes pour ne pas désadapter la rétine. Pour séparer l'activité du système photopique (cônes et couche interne liée aux cônes), du système scotopique (bâtonnets et couche interne liée aux bâtonnets), on fait varier l'ambiance lumineuse et donc l'état d'adaptation de la rétine ainsi que les modalités de stimulation (52, 64).

L'activité des bâtonnets est spécifiquement enregistrée quand la rétine est stimulée dans des conditions scotopiques, après un temps d'adaptation, en utilisant des éclairs de faible intensité. La fonction des cônes est évaluée en ambiance photopique (éliminant l'activité des bâtonnets), après un temps d'adaptation à la lumière, à l'aide de flashes isolés ou répétés (mode flicker) (52, 64).

▪ *Résultats*

L'ERG comprend une série d'ondes qui ne sont pas toutes utilisées en clinique :

- **le potentiel de récepteur précoce ou ERP** : il correspond au déplacement de charges lors des phénomènes photochimiques induits sur la rhodopsine par la lumière dans le segment externe des photorécepteurs.

- **L'onde a** (ou potentiel de récepteur tardif ou potentiel PIII de Granit) : Elle provient des photorécepteurs où elle traduit les modifications des courants ioniques. L'amplitude de l'onde a reflète **l'hyperpolarisation des photorécepteurs**.
- **L'onde b** (ou potentiel PII de Granit) : elle est créée par les courants induits des flux de potassium des cellules bipolaires vers les cellules de Müller. L'amplitude de l'onde b traduit **l'hyperpolarisation des cellules bipolaires**. Cette onde peut se décomposer en deux ondes successives appelées onde b1 et onde b2.
- **L'onde c** : (ou potentiel PI de Granit) : elle est la somme de deux composantes : une composante négative qui apparaît dans la rétine interne comme l'onde b et une composante positive à la cornée, **l'onde c de l'épithélium pigmentaire**.
- **L'onde d** : elle apparaît à l'extinction de la lumière. C'est l'inverse de l'onde a. Son origine discutée.
- **Les potentiels oscillatoires rapides** : ce sont des petites ondes qui peuvent être identifiées sur la partie ascendante de l'onde b. Elles représentent probablement **l'activité des cellules amacrines**.

L'analyse de l'ERG est faite en mesurant l'amplitude et le temps de culmination de chaque onde.

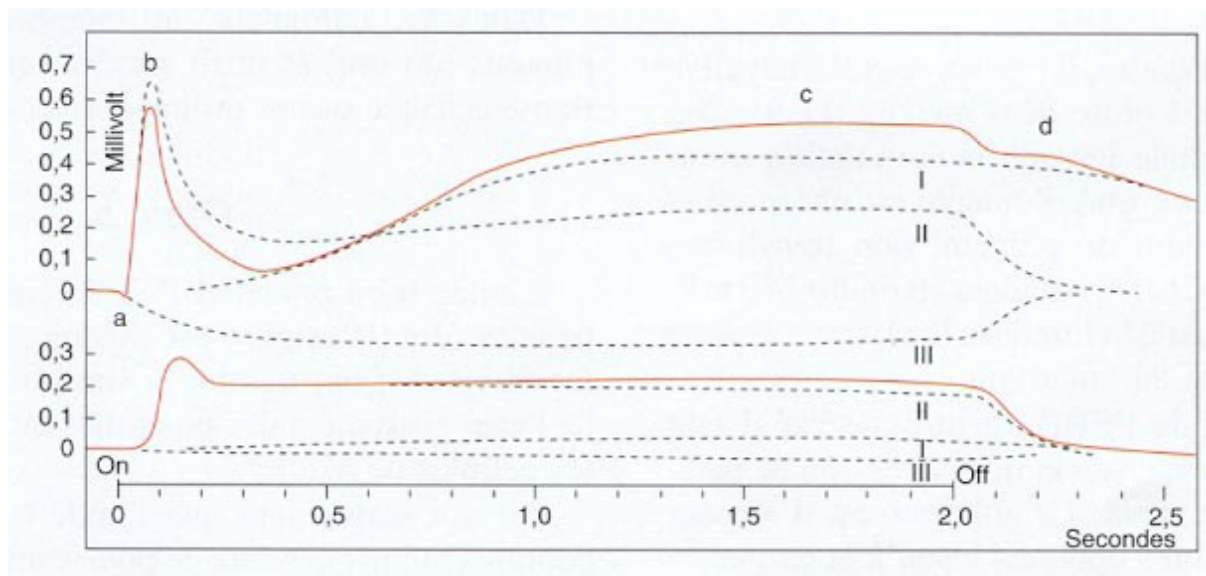


Figure 24 : Analyse de l'électrorétinogramme selon Granit. (64)

Le tracé du haut a été obtenu avec un niveau de stimulation élevé et celui du bas à un niveau cent fois plus faible.

- *Intérêt en pathologie*

On peut classer les atteintes de l'ERG en trois catégories :

- Les atteintes du système rétinien qui correspondent à des pertes d'activité spécifique soit des cônes, soit des bâtonnets, ou encore une atteinte mixte que l'on découvre lors d'une anomalie pour une longueur d'onde et/ou une fréquence temporelle déterminée.
- Les atteintes de couche que l'on découvre en étudiant les ondes : anomalies de l'onde a, de l'onde b, ou des deux ?
- Les atteintes de zone rétinienne sont difficilement repérables en ERG Ganzfeld. On utilise, en général, l'électrorétinogramme multifocal et l'électrorétinogramme pattern, qui eux stimulent la rétine zone par zone.

L'ERG est particulièrement intéressant pour le diagnostic d'affections rétiniennes mais également pour juger de l'évolution d'une maladie. Dans ce cas, les examens sont régulièrement répétés. Par exemple, les atteintes des systèmes (cônes et bâtonnets) peuvent être déduites de certaines altérations des ondes a et b selon les conditions de stimulation.

L'analyse de l'ensemble des anomalies, confrontée à d'autres éléments de l'examen ophtalmologique, guidera vers tel ou tel diagnostic. Autre exemple : lors d'une atteinte des bâtonnets (système scotopique), l'amplitude de l'onde b en stimulation bleue sera réduite (onde b2 absente ou diminuée). Par contre, l'ERG flicker sera normal puisqu'il reflète l'activité des cônes (52, 64).

✓ Le pattern électrorétinogramme (p-ERG)

▪ Principe

Le pattern électrorétinogramme explore des structures plus profondes que l'ERG classique. Il permet d'étudier le fonctionnement des cellules ganglionnaires et des couches les plus internes de la rétine. L'enregistrement est obtenu en stimulant la rétine avec un damier habituellement noir et blanc (14, 64).

▪ Résultats

Le p-ERG est constitué de deux ondes principales P50 et N95 et d'une onde moins étudiée N35.

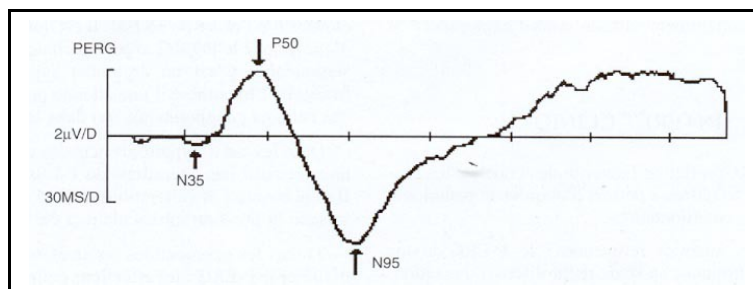


Figure 25 : Tracé d'un p-ERG normal (64)

L'onde négative N95 serait plus spécifique des cellules ganglionnaires. L'onde positive P50 est particulièrement intéressante car son amplitude reflète objectivement une altération de la macula. L'amplitude du p-ERG diminue fortement dans les maladies maculaires. Cependant, il convient de préciser que c'est l'aire maculaire qui répond principalement, ainsi l'amplitude du p-ERG diminuera fortement dès que l'on s'éloignera de

la macula. De même, on constatera une diminution avec l'âge parallèle à la perte des cellules ganglionnaires. Par ailleurs, l'amplitude totale du p-ERG normal est très faible et parfois difficile à discerner du bruit de fond, d'où la complexité d'enregistrement. En pratique, cet examen n'est réalisable que dans certains laboratoires ou cabinets d'ophtalmologistes spécialisés (14, 64).

✓ L'électrorétinogramme maculaire (mf-ERG)

▪ Principe

Il s'agit d'une technique qui permet d'étudier la rétine centrale et paracentrale sur environ 20 degrés. La stimulation n'est plus uniforme en champ total mais localisée sur des petites zones rétiniennes. Le stimulus utilisé est une mire composée d'éléments hexagonaux noirs et blancs stimulant chacun une zone déterminée (35, 64).

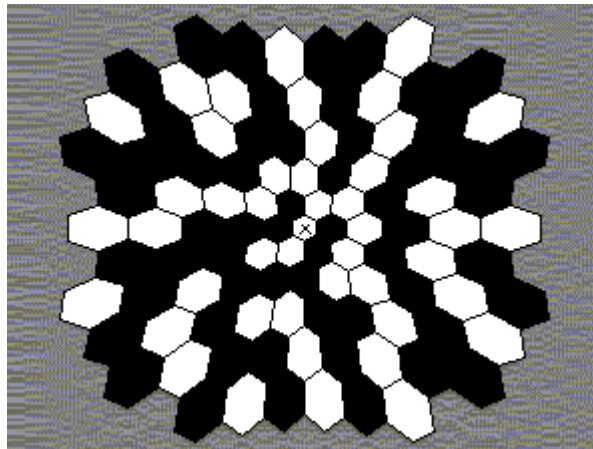


Figure 26 : Exemple de mire utilisée pour l'ERG multifocal (35)

L'enregistrement se présente soit sous la forme d'une carte de potentiels électriques ou soit sous la forme d'un graphique en comparaison avec une courbe de référence. Sur cette carte, on reconnaît le pic fovéolaire central et la diminution des amplitudes des potentiels vers la périphérie de la rétine. Les modifications localisées des réponses permettent de suivre les variations des fonctions des différentes petites aires maculaires. Lors d'une pathologie maculaire, on peut mettre en évidence ce trou de potentiel (14,66).

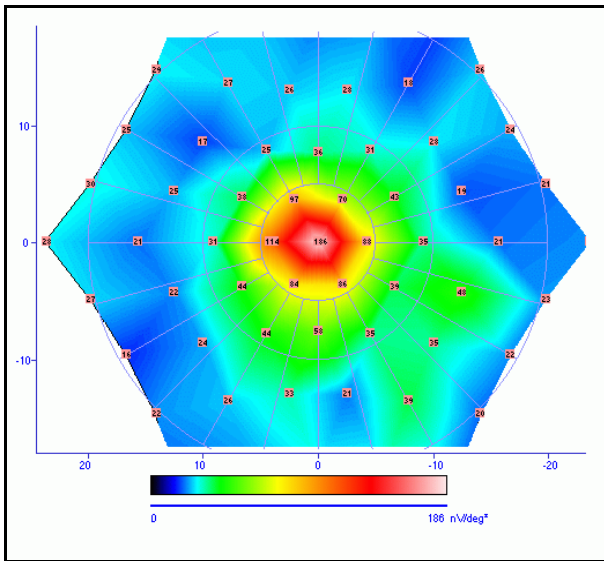


Figure 27 : Carte de potentiel électrique (91)

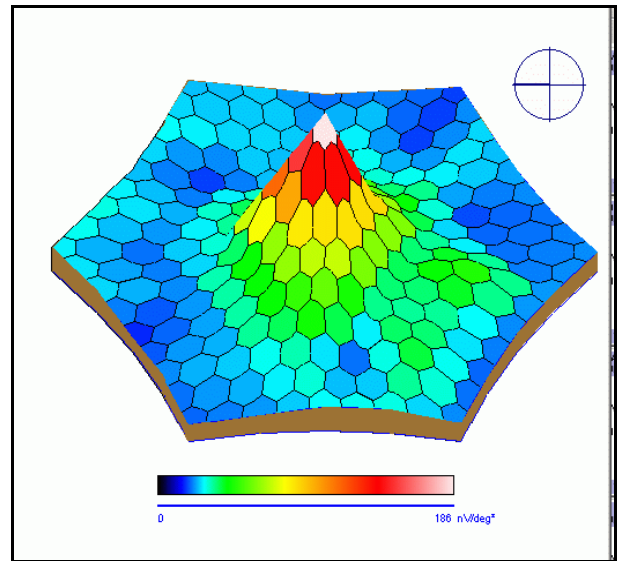


Figure 28 : Pic fovéolaire central en trois dimensions (91)

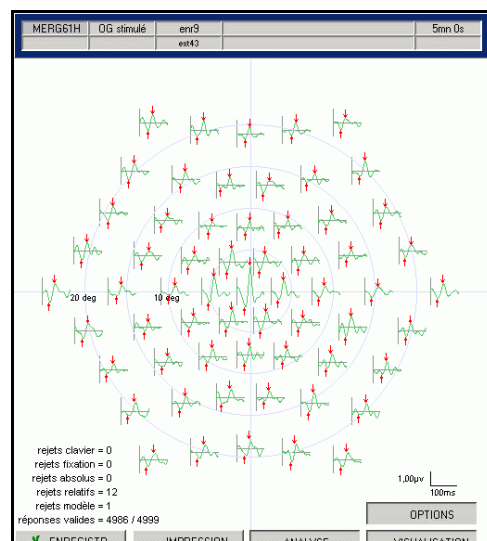


Figure 29 : Carte de potentiel électrique (91)

Le mf-ERG est une technique nécessitant une parfaite collaboration du patient qui doit maintenir une fixation correcte pendant environ 5 minutes. L'utilisation d'un dispositif de contrôle de fixation permet de pallier à ce problème (90). Cet examen nécessitant un matériel très coûteux ne reste accessible qu'à certains praticiens (14).

II.2.4. L'angiographie à la fluorescéine

a) Technique d'angiographie

Elle consiste à injecter dans une veine du pli du coude 5 ml d'une solution de fluorescéine, puis d'observer et de photographier les différents temps de circulation du colorant dans les vaisseaux rétinien. Ce colorant absorbe les radiations de courte longueur d'onde (dans le bleu) et émet une lumière jaune-verte de fluorescence qui révèle les tissus imprégnés.

L'angiographie normale à la fluorescéine met en évidence deux circulations distinctes : choroïdienne et rétinienne. La circulation choroïdienne est visualisée avant la circulation rétinienne. En quelques secondes, la fluorescéine atteint la choriocapillaire. Les capillaires choroïdiens possèdent des pores à la jonction entre les cellules endothéliales. Ainsi le colorant diffuse en dehors de ces vaisseaux et remplit l'espace extravasculaire choroïdien. Ce remplissage choroïdien, d'abord inhomogène, est rapidement achevé. Le colorant apparaît ensuite dans les artères rétiniennes et quelques secondes plus tard dans les veines rétiniennes. Au niveau de la circulation rétinienne, les cellules endothéliales des capillaires possèdent au contraire des jonctions serrées : le colorant est ainsi retenu à l'intérieur de l'espace intravasculaire et ne peut pénétrer à l'intérieur de la rétine en raison de la barrière hématorétinienne de l'épithélium pigmentaire. Après un temps plus tardif, les circulations choroïdienne et rétinienne se vident tandis qu'une imprégnation autour des bords de la papille apparaît (16, 52).

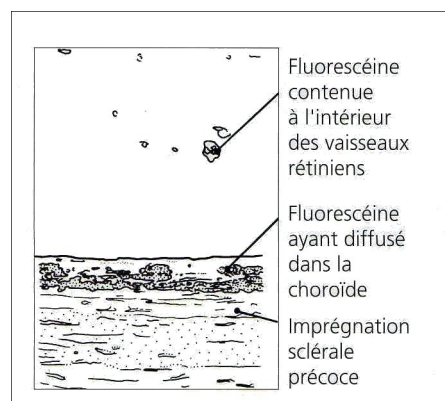


Figure 30: Diffusion de la fluorescéine (52)

Cette méthode permet de déceler des pathologies vasculaires par des retards ou une absence de remplissage des vaisseaux sanguins, et par des zones d'hypo- ou d'hyperfluorescence (52).

b) Précautions d'emploi

En raison du risque de choc anaphylactique mortel, les prescripteurs, ophtalmologistes et pharmaciens doivent, avant toute angiographie, interroger les patients sur leurs antécédents allergiques, cardiaques et leurs traitements en cours. Pour les patients sous bêta-bloquants, le traitement doit être arrêté avant toute angiographie. De même les antécédents d'allergie à la fluorescéine contre-indiquent cet examen.

Récemment en France, il a été rapporté une augmentation du nombre de manifestations aiguës sévères d'hypersensibilité à la fluorescéine. Devant cette augmentation nette des cas notifiés, l'Afssaps a recommandé, dans une lettre adressée aux ophtalmologistes et aux pharmaciens, « d'éviter l'utilisation de la fluorescéine injectable dans les situations et/ou pathologies où il n'y a pas de bénéfice à réaliser d'angiographie en fluorescence » (13). Dans ce communiqué, certains facteurs de risque ont été identifiés, notamment un traitement par un bêta-bloquant, un âge avancé et des antécédents cardiaques sévères. Lorsque l'examen est indispensable, les professionnels de santé doivent remettre une fiche d'information au patient (94).

II.2.5. La tomographie par cohérence optique (OCT)

Cette technique d'imagerie biomédicale apparue sur le marché en 2002 permet d'obtenir des images en coupe de la rétine (93).

L'OCT est basé sur le même principe que l'échographie mais avec une précision nettement meilleure : la longueur d'onde du faisceau lumineux envoyé sur la rétine (dans le

proche infrarouge) est plus courte, de sorte que la résolution de l'image est bien supérieure qu'en échographie. Cette lumière est réfléchiée par les différentes couches de la rétine. Un deuxième faisceau est utilisé et les interférences entre les deux rayons lumineux donnent un signal d'interférence sous forme de pics d'amplitude variable selon la réflectivité des couches rétinienne. On obtient des images tomographiques en trois dimensions dont les couleurs représentent les différents degrés de réflectivité des tissus (32).

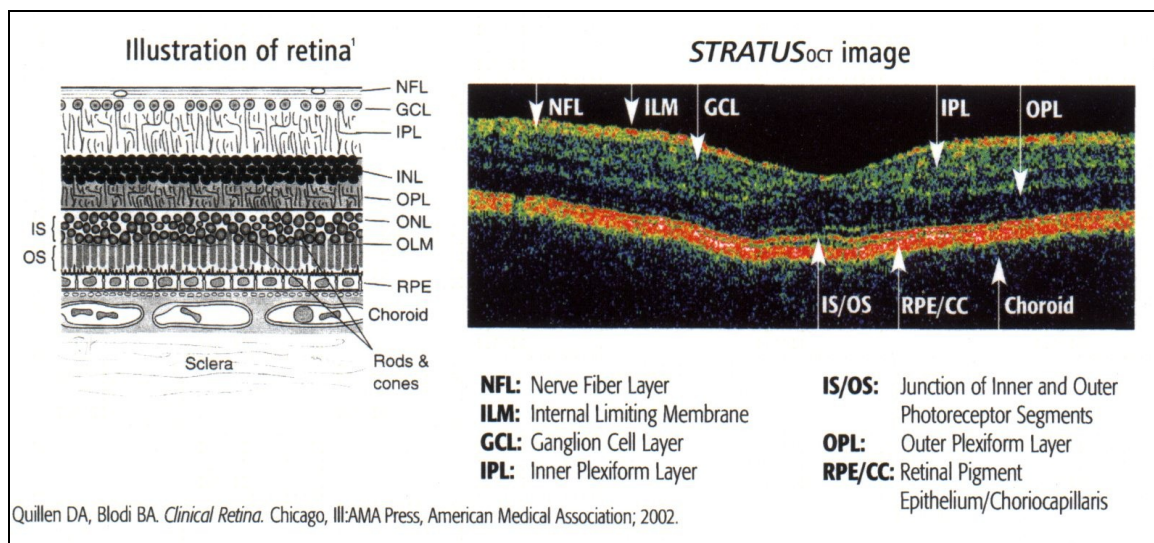


Figure 31 : Images tomographiques (60)

C'est une méthode d'examen non invasive, sans contact avec l'œil et sans anesthésie, particulièrement intéressante dans l'étude des pathologies maculaires telles que les trous maculaires, les œdèmes maculaires, les membranes épitréiniennes, les décollements séreux rétinien, et les syndromes de tractions vitréomaculaires. Grâce à l'OCT, il est possible de mesurer l'épaisseur de la rétine, d'observer d'éventuelles anomalies dans sa structure, mais

aussi des rapports avec les tissus voisins, choriocapillaires et interface rétinovitréenne. Cette méthode d'imagerie, simple et reproductible, est un outil de choix pour dépister les atteintes rétiniennes par antipaludéens de synthèse. Elle permet d'identifier les modifications de la macula avec l'altération de l'épithélium pigmentaire dans un premier temps puis de la choriocapillaire dans un second temps (32).

II.2.6. La micropérimétrie

Cette nouvelle technique commercialisée en France depuis 2004 semble très prometteuse. Le micro-périmètre est un appareil qui permet de fournir à la fois des renseignements anatomiques (image du fond d'œil) et des renseignements fonctionnels (champ visuel). Il détecte la sensibilité rétinienne de la région analysée, tant sur le plan fonctionnel que sur le plan quantitatif. Ainsi le micro-périmètre permet de compléter les systèmes basés sur la tomographie par cohérence optique, lesquels se limitent à une analyse qualitative et anatomique de la rétine. Dans le cas de maculopathie, le micro-périmètre permet de mesurer le degré du scotome présent. On l'utilise entre autre dans le diagnostic des maculopathies, notamment lorsque l'on note une discordance entre l'aspect ophtalmologique et les plaintes fonctionnelles du patient et dans les baisses d'acuité visuelle inexplicables (75).



Figure 32 : Micro-périmètre rétinien NIDEK (82)

2^{ème} PARTIE :
LES ANTIPALUDEENS DE
SYNTHESE

I. RAPPEL SUR LES APS

I.1. Généralités

Ce n'est qu'au XVII^{ème} siècle que les européens installés au Pérou découvrirent les remarquables vertus fébrifuges de l'écorce amère de Quinquina. Des indiens péruviens auraient traité en 1630 les fortes fièvres dont souffrait la comtesse de Chinchon, épouse du vice-roi du Pérou par un produit issu de « l'arbre à fièvre », l'arbre à quinquina. En 1682 en France, la guérison spectaculaire de Louis XIV, après absorption d'une macération de quinquina dans du vin, renforça la popularité de ce nouveau médicament en Europe et ailleurs. De cet arbre dont le nom vient du quechua « kinakina », l'écorce des écorces, deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou, isolèrent en 1820 un alcaloïde fondamental de l'écorce de quinquina : la quinine.

La découverte des premiers antipaludéens de synthèse se fit beaucoup plus tard grâce aux travaux de recherche de chimistes allemands. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont nées pendant l'entre-deux guerres, à partir du cycle de base de la mépacrine. C'est en 1941, après l'invasion Japonaise de l'Indonésie, principal producteur de quinine, que l'utilisation des antipaludéens de synthèse se généralisa dans le traitement du paludisme. L'administration de chloroquine à grande échelle, à des militaires exposés au paludisme pendant la guerre de Corée se révéla très efficace (15, 87).

Les années 50 virent la découverte de nouveaux antipaludéens de synthèse (proguanil, pyriméthamine), mais certains d'entre eux tels que la mépacrine ne survécurent pas à la révélation de leurs effets secondaires jugés trop sévères.

Dix ans plus tard, la découverte de leurs propriétés anti-inflammatoires leur valut un essor encore plus important dans la thérapeutique d'affections diverses, telles que le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite chronique évolutive. Cependant, l'administration usuelle dans ces pathologies, de doses massives et prolongées de ces molécules conduisit à l'apparition d'effets iatrogènes importants, dont l'un des plus graves est certainement l'atteinte rétinienne (74).

En 1960, certaines souches de *Plasmodium falciparum* commencèrent à devenir résistantes non seulement à la quinine mais aussi aux amino-4-quinoléines (chloroquine, hydroxychloroquine et amodiaquine). Un tel « échec » thérapeutique stimula l'industrie pharmaceutique qui, après un vaste programme de recherche, mis au point de nouvelles molécules actives sur les souches chloroquino-résistantes : la méfloquine et l'halofantrine. Mais à son tour, la célèbre méfloquine doit aujourd'hui faire face dans 50% des cas à une résistance parasitaire. Ainsi, afin de conserver un nombre suffisant de médicaments actifs, ces deux nouveaux médicaments antipaludiques sont réservés au traitement des infections chloroquino-résistantes (87).

I.2. Classification

Plusieurs classes de médicaments antipaludiques sont utilisées en France (57) :

1. **Les sels de quinine** (Quinine Lafran®, Surquina®, Quinimax®), tous des alcaloïdes du quinquina.
2. La **chloroquine** (Nivaquine®), l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), l'amiodaquine, des dérivés de l' amino-4-quinoléine.
3. Le **proguanil** (Paludrine®), antifolinique.
4. La **méfloquine** (Lariam®), amino-alcool de structure quinoléique.
5. L'**halofantrine** (Halfan®), amino-alcool à noyau phénantriénique.
6. Les associations **chloroquine + proguanil** (Savarine®), **atovaquone + proguanil** (Malarone®), **sulfadoxine + pyriméthamine** (Fansidar®), **les dérivés de l'artémisine** (arthéméther + Luméfántrine : Riamet®).
7. La **doxycycline** (Doxypalu®), tétracycline.

I.3. Structures

La chloroquine et l'hydroxychloroquine dérivées du noyau quinoléine de la quinine, sont constituées de deux noyaux aromatiques.

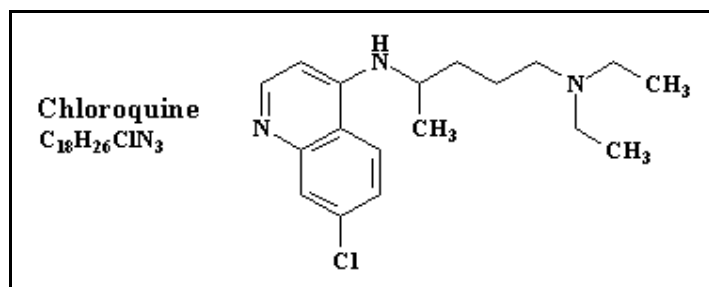


Figure 33 : Formule chimique de la chloroquine (71)

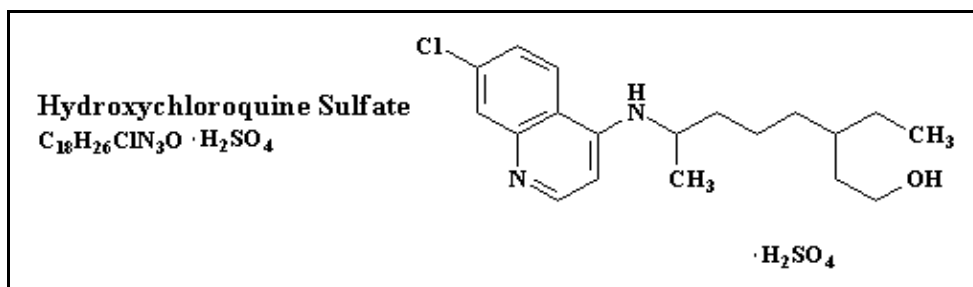


Figure 34 : Formule chimique de l'hydroxychloroquine (71)

La chloroquine est un dérivé synthétique obtenu à partir de l'acridine. Sa synthèse est basée sur celle de la quinacrine.

(La quinacrine, dérivée de l'acridine, est constituée de trois noyaux aromatiques. Encore disponible aux Etats-Unis, elle n'est plus commercialisée en France.)

La chloroquine est utilisée sous forme de sulfate (Nivaquine®), et dans les pays anglo-saxons sous forme de diphosphate (15).

II. MODALITES D'UTILISATION DE LA CHLOROQUINE ET DE L'HYDROXYCHLOROQUINE

II.1. Indications (64)

Malgré l'apparition de résistance, la chloroquine (Nivaquine®) reste le traitement de choix de l'infection à *Plasmodium falciparum* sensible (57). Dans certains pays, l'hydroxychloroquine est indiquée en traitement curatif du paludisme lié à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum* non résistante, et non en traitement préventif. Elle ne bénéficie pas de ces indications en France.

Ces médicaments ont ensuite montré une efficacité thérapeutique dans de nombreuses maladies articulaires et auto-immunes, au premier rang desquelles on retrouve **la polyarthrite rhumatoïde** et le **lupus érythémateux disséminé** (18), la sarcoïdose, le syndrome de Sharp, le syndrome de Gougerot-Sjögren...(40). Ils sont aussi utilisés en traitement **préventif des lucites**.

Les antipaludéens sont souvent administrés à des malades ayant une polyarthrite rhumatoïde qui n'a pas réagi de façon optimale aux salicylés et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Mais aujourd'hui de nouveaux traitements sont commercialisés. Il s'agit de trois immunosuppresseurs : l'infliximab (REMICADE®), l'etanercept (ENBREL®) et l'adalimumab (HUMIRA®). Séduisants par leur efficacité, ces médicaments ne sont pas pour autant sans risque : la survenue d'infections reste la préoccupation majeure de ces produits. En effet, il a été montré que l'utilisation des anti-TNF α augmente le risque de réactivation de tuberculose, avec des formes extra-pulmonaires dans la moitié des cas. Face à ce constat, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) a émis des recommandations nationales pour les professionnels de santé sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α (2, 41).

II.2. Caractéristiques pharmacocinétiques (15, 56)

II.2.1. Absorption

Les caractéristiques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sont proches. Hydrosolubles, leur absorption digestive est **rapide et presque totale** (80% de la dose en moyenne). Il existe cependant une **grande variabilité interindividuelle** (25 à 100% de la dose ingérée). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 3 à 4 heures environ. Dans le plasma, 55% du médicament est lié aux protéines, principalement l'albumine et l' α 1-glycoprotéine. A posologie quotidienne constante, l'état d'équilibre est le plus souvent atteint en 4 à 6 semaines, parfois jusqu'à 12 semaines.

II.2.2. Diffusion tissulaire

Les deux médicaments diffusent largement dans les tissus. Ils se fixent fortement aux hématies, spécialement les **hématies parasitées**. On les retrouve également à de fortes concentrations dans les **reins**, les **poumons**, le **foie**, la **rate** et sur les **tissus contenant de la mélanine** (peau, yeux...). Leur affinité pour la mélanine explique, chez le sujet non albinos des concentrations épidermiques cinq fois supérieures à celle du derme, et des concentrations dans la choroïde plusieurs milliers de fois supérieures aux taux circulants. Cette fixation réversible a pour conséquence une chloroquinémie prolongée et une élimination lente. Par ailleurs, ces médicaments traversent facilement la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel. Le passage dans le système nerveux central est aussi responsable d'effets indésirables, et la présence du médicament a été démontrée lors d'intoxication (49, 52).

II.2.3. Métabolisme hépatique et excrétion rénale

Le métabolite principal est la déséthylchloroquine, dont la concentration maximale est environ 30% de celle de la chloroquine. Son activité in vivo est semblable à celle de la chloroquine. L'élimination est essentiellement rénale. La chloroquine est excrétée dans les urines à 70 % sous forme inchangée, 25 % sous la forme de déséthylchloroquine et 5% sous forme d'autres métabolites. L'hydroxychloroquine se distingue par son métabolisme hépatique préalable à l'élimination rénale. **L'excrétion urinaire est lente**, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 10 à 30 jours. Il en résulte une **accumulation dans**

l'organisme et une longue durée d'action. En effet, la molécule persiste plusieurs mois dans le plasma après interruption du traitement (20).

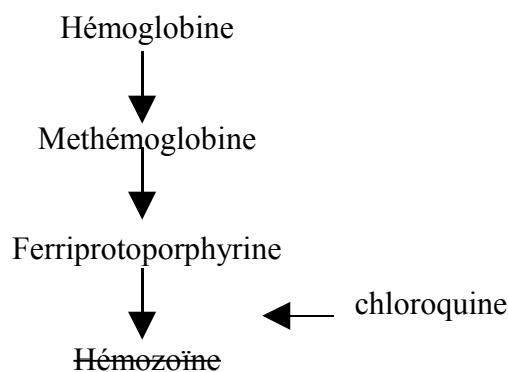
L'activité des antipaludéens de synthèse se manifeste au bout de 2 à 4 mois ; leur efficacité ne peut donc pas être jugée avant 6 à 9 mois.

II.3. Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action précis des antipaludéens de synthèse restent encore mal connus.

L'utilisation première des APS était antiparasitaire, et ce n'est que dans un second temps que leur intérêt dans le traitement de pathologies rhumatologiques et systémiques a été découvert.

L'action parasiticide serait liée à la forte concentration des composés dans les hématies parasitées par l'anophèle et à son interaction avec des produits de dégradation de l'hémoglobine, la ferriprotoporphyrine IX, résidu toxique. La chloroquine empêcherait la transformation de la ferriprotoporphyrine en hémozoïne, pigment insoluble et inoffensif, d'où lyse du parasite. Elle pourrait également agir en inhibant les protéases acides des parasites, indispensables au métabolisme du *Plasmodium* et éventuellement la polymérase de l'ADN de l'hématozoaire empêchant ainsi sa réplication (15, 86).



Mode d'action de la chloroquine

Les antipaludéens de synthèse exercent, en outre, des effets anti-inflammatoires non spécifiques. Ils inhiberaient plusieurs mécanismes effecteurs de l'inflammation : le chimiotactisme et la fonction phagocytaire des polynucléaires, la production d'ions superoxyde, l'activité des phospholipases A et C et l'activité des enzymes protéolytiques intralysosomiales. Ces effets s'expliqueraient en partie par l'accumulation des antipaludéens de synthèse à l'intérieur des lysosomes, responsable d'une augmentation de pH, et à la stabilisation des membranes de ces organites (56). Cette augmentation de pH jouerait aussi un rôle dans la lyse parasitaire.

Les antipaludéens de synthèse présenteraient également des propriétés immunomodulatrices en inhibant la présentation des antigènes aux cellules T. La production des cytokines macrophagiques comme l'interleukine 1 et le TNF semblerait plus atteinte que celle des cytokines T lymphocytaires. Leur action sur les maladies auto-immunes pourrait être liée à la restauration de l'apoptose de certains lymphocytes T (56).

Enfin, d'autres propriétés ont été mises en évidence in vitro comme la liaison à l'ADN et l'inhibition de la synthèse protéique aux fortes doses.

L'action anti-infectieuse de cette molécule pourrait être mise à profit pour lutter contre certaines maladies virales. La chloroquine a en effet des propriétés antivirales directes, en inhibant les étapes pH-dépendantes de la réplication virale ou en interférant avec la glycosylation de l'enveloppe de plusieurs virus. Des essais ont été réalisés en laboratoire sur l'utilisation de la chloroquine contre le virus du Chikungunya. Cependant, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) relève « qu'il s'agit de tests préliminaires et qu'à ce stade aucune donnée d'efficacité et de sécurité n'est disponible chez l'homme » (1).

II.4. Posologie

Toutes les études s'accordent pour donner les valeurs de la **dose maximale à prescrire** comme étant de **6,5 mg/kg/j de sulfate d'hydroxychloroquine** ou **3mg/kg/j de chloroquine**, rapportée à la masse maigre du patient, c'est-à-dire à son poids effectif. Le poids effectif d'un patient correspond au poids idéal si son poids réel est supérieur au poids idéal ou au poids réel si son poids réel est inférieur au poids idéal.

Chez les sujets très adipeux, il faut calculer les doses à partir du « **poids idéal** », déterminé à partir de la taille et de l'indice de masse corporelle (IMC) moyen normal correspondant (62). En effet, ces substances ne s'accumulent pas dans la masse grasseuse. Si l'on ne tient pas compte de ce facteur correcteur, un surdosage peut vite être atteint chez des sujets obèses (22).

Le tableau n°1 permet d'évaluer le poids idéal du patient en connaissant sa taille (en m) et facilite le calcul du nombre de comprimés d'APS à prescrire par semaine, pour que le risque iatrogène reste faible.

Poids idéal (en kg) Calculé en fonction De la taille en m			Poids effectif (en kg)	PLAQUÉNIL® 1 cp = 200 mg Nb cp / semaine	NIVAQUINE® 1 cp = 100 mg Nb cp / semaine
Taille en m	HOMME	FEMME			
			38	9	8
			40	9	8
			42	10	9
1,40	44	44	44	10	9
1,42	45	46	45	10	10
1,44	46	47	47	11	10
1,46	48	48	48	11	10
1,48	49	50	49	11	10
1,50	50	51	51	12	11
1,52	52	52	52	12	11
1,54	53	54	53	12	11
1,56	55	55	55	13	12
1,58	56	57	56	13	12
1,60	57	58	58	13	12
1,62	59	60	59	14	13
1,64	60	61	61	14	13
1,66	62	63	62	14	13
1,68	63	64	64	15	13
1,70	65	66	65	15	14
1,72	66	67	67	15	14
1,74	68	69	68	16	14
1,76	69	70	70	16	15
1,78	71	72	71	16	15
1,80	73	74	73	17	15
1,82	74	75	75	17	16
1,84	76	77	76	17	16
1,86	77	79	78	18	16
1,88	79	80	80	18	17
1,90	81	82	81	19	17
1,92	83	84	83	19	18
1,94	84	85	85	19	18
1,96	86	87	87	20	18
1,98	88	89	88	20	19
2,00	90	91	90	21	19

Poids effectif = poids idéal si poids réel supérieur au poids idéal ou poids réel si poids réel inférieur au poids idéal

Tableau 1 : Dose maximale d'APS recommandée en fonction du « **poids idéal** » du patient (62)

Chez un sujet de 62 kg ou plus, la prescription de 2 comprimés de 200 mg d'hydroxychloroquine par jour pour un traitement de moins de 5 ans ne permet pas de dépasser la dose de 6,5 mg/kg/j, dose maximale en dessous de laquelle le risque ophtalmique semble diminué. Cependant, plusieurs cas ont été décrits avec des doses inférieures à 6,5 mg/kg/j ou des traitements plus courts suggérant une susceptibilité individuelle (29, 69).

La Nivaquine® est généralement prescrite à raison de deux comprimés de 100 mg par jour aussi. Afin de limiter les effets indésirables digestifs, les comprimés doivent être pris à la fin des repas, de préférence le matin ou le midi en raison de possibles troubles du sommeil.

Tout comme le prescripteur, le pharmacien doit informer le patient des effets indésirables mineurs et généralement transitoires observés en début du traitement (troubles digestifs, céphalées, irritabilité) afin d'éviter l'interruption de celui-ci par le patient.

II.5. Effets indésirables

Les effets indésirables des APS sont nombreux et concernent toutes les fonctions de l'organisme et tous les organes : **oculaires** (avec des dépôts cornéens, des œdèmes de la cornée, des troubles de l'accommodation, des rétinopathies), **gastro-intestinaux** (avec des nausées, des diarrhées, une anorexie, douleurs abdominales), **cutanéomuqueux** (avec une coloration passagère ardoisée de la peau et des muqueuses, un prurit (qui se révèle plus souvent chez les Africains), des éruptions cutanées, une possible aggravation d'un psoriasis, des éruptions bulleuses, incluant de très rares cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson, une photosensibilité, une pustulose exanthématique aiguë généralisée, une dermite exfoliative et une alopécie), **neuromusculaires** (avec des neuropathies), **cardiovasculaires** (avec des troubles de la conduction et une hypertrophie ventriculaire), **hématologiques** (avec une agranulocytose et une aplasie médullaire), ototoxiques (avec des acouphènes et des vertiges), hépatiques (avec une augmentation des transaminases) et des **effets au niveau du système nerveux central** (avec des céphalées, une nervosité, des psychoses et des convulsions) (20, 49).

Ces effets indésirables, mise à part la rétinopathie chloroquinique, sont généralement observés au début de traitement et régressent spontanément ou après l'arrêt des anti-paludéens de synthèse.

Nous détaillerons ci-dessous deux des effets indésirables ophtalmologiques, à savoir les dépôts cornéens et les troubles de la motricité extrinsèque et intrinsèque. La rétinopathie sera abordée dans la troisième partie de ce travail.

- **Les dépôts cornéens** (7, 40)

Ces dépôts siégeant dans les couches profondes de l'épithélium cornéen, peuvent apparaître deux à trois semaines seulement après le début du traitement, à doses normales. Ils se présentent comme des opacités punctiformes disposées sous forme de lignes convergentes vers le centre de la cornée, donnant un aspect de « tourbillon ». Ces lésions sont toujours bilatérales et à peu près symétriques. Elles peuvent s'accompagner d'un œdème discret, superficiel, donnant à la cornée un aspect légèrement trouble. Cette forme d'imprégnation épithéliale, « la cornea verticillata », est semblable à celle rencontrée chez les patients traités par l'Amiodarone®.

L'examen à la lampe à fente permet de mettre en évidence ces dépôts verciformes au niveau de la cornée.

Les symptômes se manifestent par une impression de halo autour de sources lumineuses, une impression de brouillard, de manque de netteté de la vision ou par une photophobie, mais l'acuité visuelle n'est pas diminuée.

Ces dépôts cornéens sont sans conséquences fonctionnelles et disparaissent en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ils n'imposent pas l'interruption du traitement.

- **Troubles de la motricité extrinsèque et intrinsèque** (7, 40)

Il s'agit principalement de difficultés de l'accommodation du cristallin par parésie des muscles ciliaires (neuromyopathies entraînés par les APS). Le sujet peut ressentir des difficultés dans la vision de près quelques heures après la prise de l'APS et s'atténuant ensuite très rapidement.

Des troubles oculomoteurs ont également été décrits, à type de ptosis ou de paralysies oculomotrices passagères entraînant une diplopie.

Tous ces phénomènes sont transitoires et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Une simple diminution de posologie pourrait être bénéfique.

La rétinopathie en générale irréversible reste heureusement rare. Peu spécifique, elle débute insidieusement et évolue vers un scotome central et une baisse d'acuité visuelle.

II.6. Contre-indications

Les **contre-indications absolues sont les rétinoopathies** (à l'exception du traitement curatif du paludisme, et en l'absence d'alternance thérapeutique) ou l'hypersensibilité aux amino-4-quinoléines (20).

II.7. Précautions d'emploi

Les hépatopathies, l'insuffisance rénale et le grand âge imposent une surveillance accrue, avec adaptation de la posologie.

La chloroquine induit une hypoprotéïnémie (25) et une diminution des concentrations des facteurs plaquettaires (51). L'hydroxychloroquine se fixe au niveau des protéines plasmatiques et se concentre dans les cellules sanguines ; son dosage doit s'effectuer dans le sang et pas seulement dans le plasma, ce qui est difficile à réaliser en routine (29).

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), la prise de chloroquine peut déclencher la survenue d'une crise hémolytique. Pour éviter d'éventuelles poussées aiguës de porphyrie, la posologie recommandée des antipaludéens de synthèse est de 2 comprimés par semaine chez des patients présentant une porphyrie cutanée tardive.

Les antipaludéens de synthèse ne peuvent être prescrits chez les sujets atteints de psoriasis que si le bénéfice attendu est justifié ; une aggravation des lésions, notamment pustuleuse, nécessite une surveillance rigoureuse.

La grossesse n'est pas une contre-indication absolue des APS. En zone de paludisme sensible, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments est favorable chez la femme enceinte. En cas de lupus érythémateux, étant donné les risques de poussée systémique, il est préférable de poursuivre l'hydroxychloroquine si elle a été commencée avant la grossesse. **L'introduction des APS en cours de grossesse ou d'allaitement n'est justifiée que si le bénéfice est démontré (56).**

Enfin, les patients présentant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque doivent effectuer un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché (20).

II.8. Choix du médicament

La chloroquine est réputée plus efficace que l'hydroxychloroquine, mais elle engendre une toxicité plus élevée dans le cadre de la prévention du paludisme et le traitement du lupus que dans les autres affections (cela pourrait s'expliquer par des doses cumulées importantes). Cette observation a été confirmée par des études effectuées sur l'animal montrant que l'hydroxychloroquine est environ 60% moins toxique que la chloroquine (37, 71).

II.9. Surdosage

La dose toxique est estimée à 2 grammes par voie orale et la dose létale de 30 à 50 mg/kg. Aucune indication n'est disponible pour la voie intraveineuse, la dose thérapeutique indiquée étant de 10 mg/kg en perfusion lente. Chez l'enfant, la chloroquine est hautement toxique à partir de 25 mg/kg en une prise (20, 86).

Le tableau clinique initial semble banal (céphalées, nausées, vomissements, étourdissements, troubles visuels) mais certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaires, signes ECG (aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS) : un arrêt cardiaque et respiratoire peut survenir brutalement et précocement. Une hypokaliémie peut également apparaître,

probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque.

L'évolution peut être fatale en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou de dysrythmie cardiaque (20, 54,86).

En raison de la précocité de survenue de troubles cardiaques, la prise en charge doit être rapide et le transport assuré par le SAMU vers un service spécialisé. Une surveillance en unité de soins intensifs est nécessaire pour une surveillance cardioscopique. Le traitement spécifique est le diazépam par voie parentérale en milieu spécialisé (20).

3^{ème} PARTIE :
LA RETINOPATHIE AUX APS

C'est en 1957 par Cambioggi que fut décrite pour la première fois la toxicité maculaire due à la chloroquine. Le premier cas de rétinopathie fut présenté par Hobbs et al. en 1959 et c'est en 1967 que Bernstein rapporta la première rétinopathie liée à l'hydroxychloroquine (60). La Chloroquine est en général considérée comme plus toxique. Il y a en effet davantage de cas de maculopathie attribuée à celle-ci plutôt qu'à l'hydroxychloroquine en l'absence de véritable étude comparative (12, 73).

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Il s'agit de la complication la plus redoutée. Sa gravité vient de l'irréversibilité des lésions, voire de leur aggravation ou même de leur apparition après arrêt du traitement chez certains patients et au fait qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs.

Elle résulte de l'accumulation de métabolites toxiques au niveau de l'épithélium pigmentaire et prédomine au niveau de la macula, d'où l'appellation de « maculopathie aux APS ».

I.1. Aspects pharmacologiques

La chloroquine, substance présentant une affinité pour la mélanine, s'accumule facilement au niveau des structures pigmentées de l'œil : cornée, iris, choroïde et surtout dans l'épithélium pigmentaire rétinien. Elle se fixe sur tous ces tissus riches en mélanine en se liant aux nucléoprotéines et aux acides nucléiques intracellulaires, compromettant ainsi la synthèse protéique au sein des cellules épithéliales. Les modifications fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire sembleraient liées à une altération de leurs lysosomes qui permettent la phagocytose des articles externes des photorécepteurs. L'atteinte rétinienne ne serait donc pas liée à une altération directe des cellules épithéliales (62).

Cependant, plusieurs mécanismes de la maculopathie sont évoqués : La chloroquine semblerait d'abord se fixer au niveau des corps des cellules ganglionnaires laissant intactes les autres couches de la rétine, puis se fixerait ensuite relativement rapidement sur les

photorécepteurs, finalement sur l'épithélium pigmentaire et sur la choroïde plus tardivement (62).

Un certain nombre de points reste encore à éclaircir tels que le mécanisme précis à l'origine de la formation de « l'œil de bœuf » reste méconnu. On n'explique pas non plus l'épargne des cônes fovéolaires au début de l'intoxication. Enfin, l'absorption de l'hydroxychloroquine présente une grande variation inter-individuelle, expliquant que certains patients ne développent pas la toxicité malgré des doses cumulées très importantes (29,54).

Des études génétiques sont en cours afin de déterminer le lien entre un éventuel facteur génétique concernant des mutations sur le gène ABCR et cette intoxication (40, 62). Certains patients pourraient présenter une prédisposition à développer cette maculopathie toxique par la présence d'une mutation du gène ABCR incriminé dans la maladie de Stargardt (67).

Néanmoins, la plupart des auteurs reconnaissent que la survenue d'une rétinopathie dépend de la dose administrée quotidiennement, de la dose totale et de la durée du traitement. La dose cumulée reste un élément primordial (69).

I.2. Symptomatologie

Les patients, atteints de maculopathie aux APS, peuvent être longtemps asymptomatiques. Certains peuvent se plaindre de difficultés à la lecture, de photophobie, de photopsie voire cyanopsie, de troubles de la vision éloignée ou de scotomes (34).

I.3. Clinique

L'atteinte débute généralement dans la région périfovéolaire (entre 2 et 10 degrés autour de la fovéa) où la densité de pigments est la plus grande. Il est à remarquer que les corps des cellules ganglionnaires ont une densité maximale sur les 12 degrés centraux autour de la fovéa. Cette disposition anatomique pourrait expliquer que leur altération, dans un premier temps, se manifeste dans la zone périfovéale, avec conservation du fonctionnement de la zone fovéolaire (62).

L'atteinte maculaire est en général bilatérale. Une maculopathie unilatérale est un critère insuffisant de diagnostic (73).

Bien que la rétinopathie prédomine habituellement au niveau maculaire, on ne peut généraliser car il existe certains cas où l'atteinte est diffuse. Dans ce cas, le diagnostic est plus difficile à faire et l'atteinte peut facilement passer inaperçue.

On peut classer cette altération de la fonction rétinienne en trois stades évolutifs : (7)

- le stade préclinique ou prémaculopathie,
- le stade de maculopathie confirmée,
- et enfin, le stade de rétinopathie avérée (maculopathie en « œil de bœuf »).

1.3.1. le stade préclinique ou prémaculopathie (47,73)

Dans un premier temps, une irrégularité de l'épithélium pigmentaire maculaire est observée.

A ce stade, l'acuité visuelle est conservée ; le fond d'œil et les angiographies sont tout à fait normaux. Le patient ne ressent aucune gêne fonctionnelle. Cependant, un ou plusieurs examens complémentaires, à savoir le champ visuel, la vision des couleurs, l'électrorétinogramme ou l'électro-oculogramme peuvent présenter des altérations signalant ces dysfonctionnements périfovéolaires.

La vision des couleurs est altérée de façon très précoce avec l'apparition d'une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune correspondant à une atteinte de l'épithélium pigmentaire. Mais cette dyschromatopsie n'est pas spécifique. On peut aussi retrouver de discrets scotomes péricentraux au champ visuel. De même, l'électrorétinogramme se détériore ; le tracé commence à révéler quelques déficits.

Cette phase correspond à la période dite « d'imprégnation », dont la durée est très variable selon la sensibilité propre de chaque individu. L'atteinte est réversible à l'arrêt du traitement voire à la diminution de la posologie (22). D'où l'intérêt de mettre en évidence ces modifications débutantes du fonctionnement périfovéolaires pour éviter le passage à la phase « d'intoxication » avec la survenue d'une maculopathie cécitante.

1.3.2. Le stade de maculopathie confirmée (68)

C'est malheureusement souvent à ce stade que le diagnostic est posé. Il est caractérisé par l'apparition d'un granité périfovéolaire au niveau de l'épithélium pigmentaire et par la perte du reflet fovéolaire. On a une perte de la précision des limites de la macula, avec un aspect dit « en bave d'escargot ».

L'examen du champ visuel met en évidence ce scotome annulaire péricentral, responsable d'une baisse progressive de l'acuité visuelle, mais n'atteignant pas le point de fixation central. Seuls les seuils périfovéolaires sont abaissés : il s'agit d'une atteinte périfovéolaire pure.

On note par ailleurs l'apparition d'une dyschromatopsie d'axe rouge-vert s'associant à celle d'axe bleu-jaune, et continuant à s'accroître si l'intoxication se poursuit. Dans un même temps, l'onde b du tracé électrorétinographique est abaissée et les signes angiographiques commencent à se dessiner.

Ces lésions sont irréversibles et peuvent même continuer à progresser malgré l'arrêt du traitement.

1.3.3. Le stade de maculopathie avérée ou maculopathie en « œil de bœuf » (47, 73)

La maculopathie aux APS correspond à une perte de l'acuité visuelle bilatérale, sévère et irréversible associée à une dépigmentation en anneau autour de la fovéa. C'est cette dépigmentation centro-maculaire avec épargne fovéolaire qui correspond à la fameuse maculopathie en « œil de bœuf ».

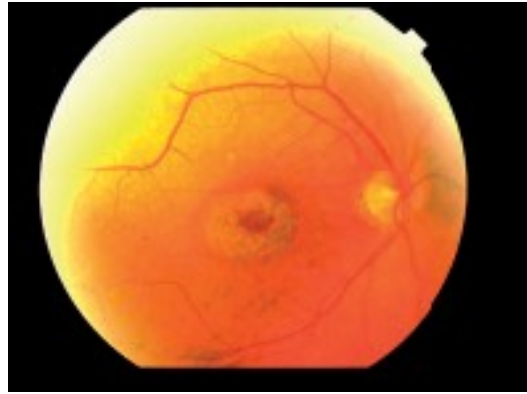


Figure 35: Dépigmentation centro-maculaire en « œil de bœuf » (73)

Ces modifications pigmentaires maculaires ne peuvent être visibles que par un fond d'œil ou par une angiographie rétinienne, montrant cette plage fovéolaire plus pigmentée, entourée d'une zone plus claire, elle-même encerclée par une bande de migration pigmentaire.

Sur les clichés d'angiographie à la fluorescéine, on observe l'hyperplasie centrale et l'atrophie périphérique de l'épithélium pigmentaire.

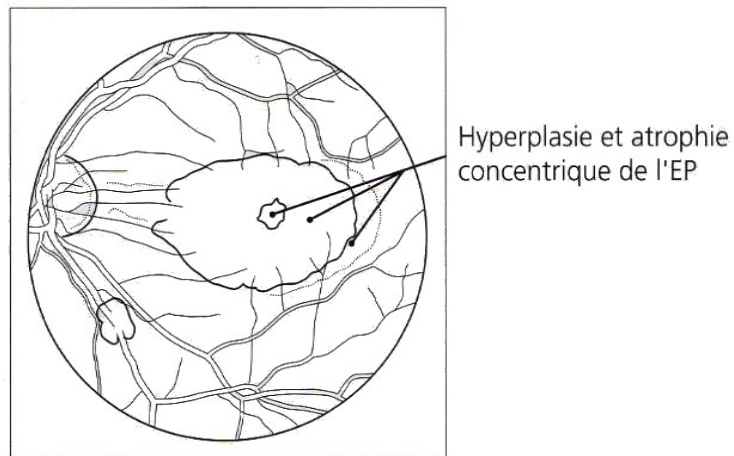


Schéma 1: maculopathie en « œil de bœuf » (68)

La chloroquine a une toxicité plus grande que l'hydroxychloroquine (9, 11). La présence d'un groupement hydroxyle sur l'hydroxychloroquine limite le passage de la barrière hémato-rétinienne (61). Dans ce cas, le colorant peut atteindre la rétine, contrairement à l'hydroxychloroquine où la choriocapillaire ne semble pas atteinte.

Cette maculopathie se traduit par une dyschromatopsie sans axe mise en évidence par le panel D15 désaturé de Lanthony. La vision des couleurs devient alors anarchique. Il apparaît un scotome annulaire péricentral réalisant un véritable « trou » sur les champs visuels centraux. Et on commence à voir une petite diminution du pic fovéolaire marquant une légère atteinte centrale. Les résultats des examens électrophysiologiques sont également altérés mais ces modifications peuvent être incomplètes. Il existe en effet un facteur de variation interindividuelle important.

A ce stade, les sujets ressentent des signes fonctionnels et se plaignent d'une baisse d'acuité visuelle de loin et de près, d'une gêne à la lecture, de photophobie, d'hallucinations visuelles d'une sensation de mouches volantes ou parfois de brouillard.

La découverte de cette maculopathie impose l'arrêt immédiat de la prise d'APS, car elle révèle la dégénérescence définitive de l'épithélium rétinien.

Malgré l'arrêt du traitement, cette maculopathie est rarement réversible. De plus, elle peut se stabiliser mais aussi continuer d'évoluer sur plusieurs années (23).

1.3.4. Extension de la maculopathie

Dans les cas les plus graves, les modifications pigmentaires s'étendent à tout le fond d'œil. On observe une dépigmentation diffuse de la rétine centrale et périphérique, prenant un aspect « poivre et sel » : c'est-à-dire une alternance de grains pigmentés et de petites tâches atrophiques et un rétrécissement des vaisseaux rétiniens. On parle de pseudo-rétinite pigmentaire. Le scotome péricentral s'agrandit.

A ce niveau, l'acuité visuelle de loin et de près sont effondrées et le champ visuel périphérique est atteint. Il ne reste alors qu'un seul îlot de vision central mais qui, dans les cas avancés, heureusement très rares, peut être amené à disparaître et conduire à la cécité complète.

La papille est pâle. L'angiographie révèle l'atrophie de la choriocapillaire.

A ce stade ultime, le diagnostic différentiel avec la rétinite pigmentaire d'origine génétique s'impose.

II. EPIDEMIOLOGIE

La majorité des cas rapportés concerne des patients ayant reçu des doses supérieures à 6,5 mg/kg/jour d'hydroxychloroquine ou à 3 mg/kg/jour de chloroquine (36, 47).

Mavrikakis et coll en 2003 ont évalué sur 400 patients recevant de l'hydroxychloroquine aux doses inférieures à 6,5 mg/kg/jour avec un suivi moyen de 8,7 ans, une incidence de rétinopathie de 0,5% (50). Bernstein encore a répertorié les cas publiés sur trente ans et n'a retrouvé que 2 cas de maculopathie malgré le respect d'une posologie ne dépassant pas 6,5 mg/kg/j ; et ces deux cas correspondaient à une durée de traitement de plus de 10 ans. (9, 10)

L'incidence de cette maculopathie est donc très basse pour un traitement à faible dose et de courte durée.

III. DIAGNOSTIC

III.1. Diagnostic clinique

Avant tout examen ophtalmologique, il est impératif de commencer par un interrogatoire approfondi du patient. Il a pour but essentiel de préciser le trouble visuel : date et circonstances d'apparition, évolution de ce trouble, traitements éventuels subis et leurs résultats. Un bon interrogatoire aide déjà au diagnostic.

Ensuite, l'ophtalmologiste procède de façon systématique à la mesure de l'acuité visuelle : c'est l'examen de base incontournable. Cette mesure est souvent couplée à une étude de la réfraction et s'accompagne d'un examen du fond d'œil et d'une prise de la tension oculaire.

En fonction des symptômes décelés, l'examineur effectuera une série d'examens cliniques complémentaires, tels une étude du champ visuel et/ou de la vision des couleurs, et/ou la réalisation d'examens électrophysiologiques (l'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme).

L'angiographie rétinienne et la tomographie en cohérence optique sont réservées aux cas déjà suspects de rétinopathie.

III.2. Diagnostic différentiel

Ces lésions maculaires, attribuées aux antipaludéens de synthèse, peuvent évoquer le diagnostic différentiel avec une dégénérescence maculaire liée à l'âge, une dystrophie combinée des cônes et bâtonnets, une dystrophie classique des cônes, une céréoïde-lipofuscinose neuronale, une « fenestrated sheen macular dystrophy », une maladie de Stargardt ou un fundus flavimaculatus (67).

IV. SURVEILLANCE

III.1. Bilan initial

La mise en place d'un traitement par antipaludéens de synthèse nécessite la réalisation d'un certain nombre d'examens cliniques et biologiques. Les résultats obtenus permettront de classer les patients en trois niveaux de risques.

Le médecin prescripteur doit préciser l'âge du patient, sa taille et son poids, la pathologie pour laquelle le traitement est prescrit, l'état de ses fonctions rénale et hépatique,

l'antériorité éventuelle d'un traitement par APS et l'ensemble des traitements actuellement en cours ainsi que la posologie prescrite (62).

Le médecin ophtalmologiste effectue par la suite, de préférence avant le début du traitement ou au plus tard dans les trois mois qui suivent la première prise du médicament, un bilan ophtalmologique. L'objectif étant de mettre en évidence la présence de risques visuels initiaux.

Certains auteurs pensent que le bilan ophtalmique n'est pas nécessaire pour les traitements de moins d'un an, mais en pratique la durée du traitement par APS est rarement prévisible ; en effet, un traitement prévu court peut se prolonger, notamment dans les traitements d'épreuve en dermatologie.

Le bilan ophtalmologique pré-thérapeutique doit au moins comporter pour tous les patients un examen clinique qui comprend la mesure de la réfraction et de l'acuité visuelle de près et de loin, (le dictionnaire Vidal recommande seulement la mesure de l'acuité visuelle et la réalisation d'un questionnaire non précisé), la prise de la tension oculaire, une biomicroscopie à la recherche d'une thésaurismose cornéenne ou d'un début de cataracte et d'un examen du fond d'œil dilaté recherchant une maculopathie et une atteinte périphérique plus tardive (31).

Cet examen clinique doit être associé à au moins deux examens complémentaires, permettant d'apprécier le fonctionnement des différentes zones maculaires. Il peut s'agir soit de la vision des couleurs au test panel-D désaturé, d'un champ visuel sur les 10 à 15 degrés centraux, soit d'une électrorétinographie maculaire (le p-ERG et/ou le m-ERG). Le choix de ces deux examens déterminera le suivi ultérieur de surveillance ophtalmologique, qui devra être réalisé régulièrement à l'aide de ces deux mêmes examens. C'est la comparaison des résultats d'un bilan à l'autre, qui sera significative, plus que la multiplication d'examens complémentaires.

Aucun examen complémentaire n'est à lui seul spécifique de l'atteinte rétinienne, en particulier avant l'apparition des lésions rétinienne irréversibles. Ainsi, chez les patients présentant des anomalies rétinienne, l'ophtalmologiste peut être amené à effectuer des compléments d'examens comprenant une angiographie (précisant l'état rétinien) et des tests

électrophysiologiques tels que l'ERG et/ou l'EOG (étudiant le fonctionnement des couches rétinienne et de l'épithélium pigmentaire).

III.2. Evaluation du niveau de risque (62)

Les informations générales ainsi les résultats de ce bilan pré-thérapeutique permettent de classer le patient en trois niveaux de risques :

- « **à faible risque** » si le patient est âgé de moins de 65 ans au début du traitement, s'il n'a pas eu de traitement antérieur par APS, si la dose quotidienne prescrite ne dépasse pas la dose maximale recommandée (6,5 mg/kg/j), s'il ne présente pas d'anomalies rénales ou hépatiques et qu'aucune pathologie rétinienne préexistante n'est connue ou n'a été découverte lors de ce bilan.
- « **à risques, sans risques visuels initiaux** » si le patient est âgé de plus de 65 ans et/ou a déjà reçu un traitement par APS depuis plus de 5 ans, et/ou est traité pour un lupus érythémateux disséminé et/ou si la dose quotidienne maximale prescrite dépasse la dose maximale recommandée et/ou s'il présente une anomalie rénale ou hépatique.
- « **à risques, avec risques visuels initiaux** » si le bilan pré-thérapeutique a mis en évidence une atteinte rétinienne existante.

Dans ce cas, la découverte d'une telle atteinte devrait constituer une contre-indication à la mise en route du traitement par APS. Mais si la pathologie engage le pronostic vital du patient, il appartient au médecin prescripteur de juger de l'intérêt du traitement selon le rapport bénéfice/risque. Le patient devra impérativement être informé des risques visuels et de la nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière ; et toutes ces informations devront être clairement notées dans le dossier médical.

III.3. Mode et rythme de surveillance

Le but de la surveillance ophtalmologique de la prise d'APS au long cours est de mettre en évidence des modifications débutantes du fonctionnement périfovéolaire, c'est-à-dire de **dépister l'intoxication à un stade préclinique** où la réversibilité des troubles est encore possible. Toute modification constatée d'un bilan à un autre pose la question de l'arrêt ou de la poursuite du traitement à une dose inférieure. Il est important que le patient accepte et pratique une surveillance ophtalmologique régulière, de façon à ne pas laisser évoluer une rétinopathie débutante dont les conséquences sur la vision peuvent devenir dramatiques.

La stratégie, le mode et le rythme de surveillance vont dépendre du niveau initial de risques du patient : « à faible risque », « à risques, sans risques visuels initiaux », « à risques, avec risques visuels initiaux ». C'est un compromis entre les contraintes créées par les examens et les risques encourus par le traitement. En effet, un excès de précaution risque d'aboutir à la multiplication de tests coûteux, parfois désagréables pour le patient et trop sensibles risquant de conduire à des interruptions injustifiées des antipaludéens de synthèse, sources de poussées parfois graves chez les patients atteints d'un lupus érythémateux.

A l'heure actuelle où les complications visuelles des APS sont admises par tous, aucun consensus de surveillance n'a été validé. Grâce aux données de la littérature, les auteurs ont pu dégager un protocole de surveillance.

Le rythme de surveillance est de 18 mois en l'absence de facteurs de risque, tous les ans en présence d'un seul facteur de risque, et tous les 6 mois s'il existe plusieurs facteurs de risques ou si la durée de traitement est de plus de 10 ans ou si une anomalie rétinienne préexiste. En cas d'anomalie des deux examens, les auteurs recommandent d'effectuer un contrôle 6 mois plus tard puis de diminuer la posologie si l'une des anomalies persiste. En cas d'anomalie des deux examens, il est conseillé de faire une angiographie, de diminuer la posologie et d'effectuer un contrôle 4 mois plus tard (62).

Ces recommandations simplifiées de surveillance ophtalmologique permettent de faciliter la mission de l'ophtalmologiste. Toutefois, il faut garder à l'esprit que ces règles doivent être adaptées à chaque patient compte tenu de la **susceptibilité individuelle aux APS**. De même, un patient étant considéré « à faible risque » au début de son traitement, peut devenir « à risque » si son âge devient supérieur à 65 ans, si la dose initiale prescrite augmente et dépasse la dose au dessus de laquelle le risque visuel est présent, si le traitement dure plus de 5 ans ou encore par la survenue de pathologies générales (complications rénales ou hépatiques) ou visuelles. **Les modes et rythmes de surveillance devront donc être adaptés en fonction de l'évolution du patient.**

Les dernières recommandations de *l'American Academy of Ophthalmology* diffèrent sensiblement (47). Elles préconisent pour le bilan pré-thérapeutique, comme pour la surveillance, un examen clinique et un champ visuel central automatisé au minimum. Les autres tests (vision des couleurs et ERG multifocal) sont considérés comme optionnels. En l'absence de facteurs de risque, les patients doivent être revus tous les 5 ans avant 40 ans, et tous les 2 ans après. En présence d'un facteur de risque, la surveillance est annuelle. En cas d'anomalie du champ visuel central automatisé, il est recommandé d'effectuer un contrôle 3 mois plus tard puis d'interrompre le traitement si l'anomalie progresse.

Au Royaume-Uni, le *Royal College of Ophthalmology* propose aux médecins prescripteurs d'interroger annuellement le patient sur l'existence de signes fonctionnels ophtalmologiques et d'évaluer l'acuité visuelle, puis de l'adresser à l'ophtalmologiste en cas d'anomalie (65).

III.4. Facteurs de risques

Même si le mécanisme d'action de la rétinopathie n'est pas parfaitement identifié, on a pu identifier un certain nombre de facteurs de risque tels que (47) :

- La dose quotidienne en fonction du poids corporel (c'est-à-dire une posologie supérieure à 6,5 mg/kg/j)

- La dose cumulée (le risque augmente au-dessus d'une dose cumulée de 400 grammes d'hydroxychloroquine soit 3 ans de traitement) (19)
- Une durée de traitement supérieure à 5 ans
- La pathologie lupique
- Une insuffisance hépatique ou rénale (ces substances ayant un métabolisme hépatique et une élimination rénale, toute insuffisance des ces organes peut être responsable d'un surdosage)
- L'obésité (car les antipaludéens de synthèse ne sont pas accumulés dans les tissus gras)
- Age > 65 ans (car ces patients présentent souvent une maculopathie préexistante telle qu'une dégénérescence maculaire liée à l'âge)
- Maculopathie préexistante

4^{ème} PARTIE :
ETUDE CLINIQUE

Notre étude consiste à définir le risque réel de toxicité rétinienne entraînée par la prise d'antipaludéens de synthèse.

I. Matériel et méthodes

La base de travail repose sur quarante neuf cas de rétinopathies issus d'une cohorte, parmi plus d'une centaine de patients diagnostiqués par le Docteur Zanlonghi, ophtalmologiste à la clinique Sourdille de Nantes. Cette étude a débuté en 1990 et se poursuit encore aujourd'hui, puisque de nouveaux cas de rétinopathies sont diagnostiqués. Il s'agit probablement de l'une des études les plus importantes au niveau mondial. Nous n'avons retenu ici que les cas les plus documentés. Un nombre important de dossiers n'ont pu être interprétés en raison de l'absence de données. Pour chaque patient, il a fallu en effet prendre contact avec le médecin traitant afin de retrouver l'historique médicamenteux de la personne.

Ce travail a principalement pour objectif de définir les modalités de surveillance des antipaludéens de synthèse, à savoir :

- La conduite à tenir pour un patient traité par hydroxychloroquine (Plaquenil®)
- La conduite à tenir lors de la prescription d'hydroxychloroquine (Plaquenil®)
- Et définir la conduite à tenir face à un patient traité par hydroxychloroquine (Plaquenil®) sans surveillance ophtalmologique régulière.

Pour chacun de ces trois cas, nous réaliserons des arbres décisionnels.

II. Critères d'inclusion

Pour chaque notification, nous avons relevé les données relatives :

- au sujet (sexe, poids, âge au moment du diagnostic),
- au médicament antipaludique (APS utilisé, indication du traitement, dose journalière, dose cumulée, dose poids, imputabilité),
- à l'effet indésirable (type d'atteinte, délai d'apparition ou diagnostic, plainte fonctionnelle du patient, évolution)
- et aux examens réalisés lors du diagnostic.

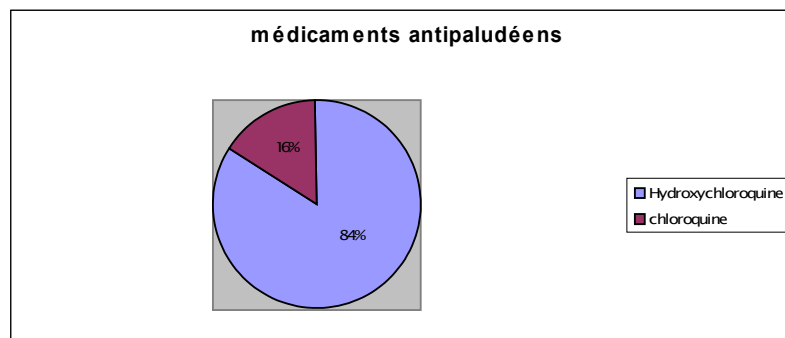
Nous avons également recherché les circonstances de survenue de cette atteinte oculaire : défaut de surveillance, atteinte passée inaperçue, automédication... ?

I. Analyse des cas cliniques

III.1. Médicaments antipaludiques

III.1.1 Résultats de l'étude

Parmi ces quarante neuf cas de toxicité rétinienne, 84 % des patients sont traités par hydroxychloroquine (Plaquenil®) et 16 % reçoivent de la chloroquine (Nivaquine®). Cette répartition diverge avec les données de la littérature où l'hydroxychloroquine était décrite comme nettement moins toxique que la chloroquine (9, 10). Cependant, si ces données sont comparées aux prescriptions totales d'hydroxychloroquine et de chloroquine, la chloroquine est nettement moins prescrite. Dans ce cas, on retrouve plus d'intoxication liée à la chloroquine.



Graphique 1: Répartition des médicaments antipaludéens

III.1.2. Comparaison avec la littérature

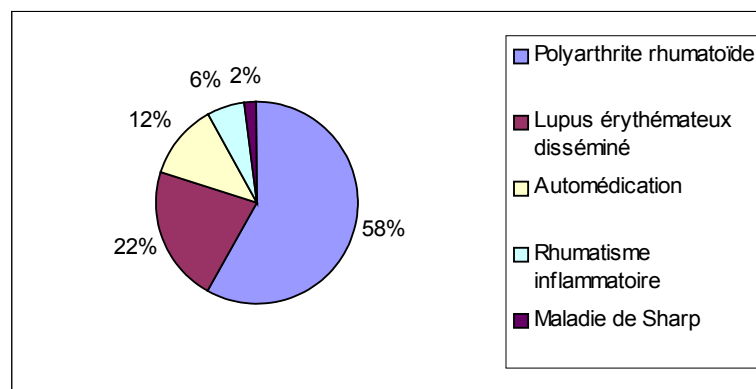
Sur plus de 300 cas de maculopathies recueillis depuis 1960, la chloroquine a été mise en cause dans la majorité des cas (37). Bernstein a recueilli sur trente ans, entre 1960 et 1990 (40, 62), seulement 20 cas de maculopathie imputable à l'hydroxychloroquine. Malgré ces

données rassurantes confirmant la faible toxicité de l'hydroxychloroquine, notre étude montre qu'il ne faut pas négliger la surveillance ophtalmologique.

III.2. Distribution selon la pathologie

III.2.1. *Résultats de l'étude*

La répartition selon la pathologie est la suivante : 58 % des patients sont atteints de polyarthrite rhumatoïde, 22% de lupus, 6 % de rhumatisme inflammatoire et 2 % de la maladie de Sharp. Nous avons également répertorié 6 cas d'automédication.



Graphique 2 : Distribution selon la pathologie

III.2.2. *Interprétation des résultats*

a) Rappels sur les pathologies

L'étude montre une nette **prédominance de deux pathologies : la polyarthrite rhumatoïde et le lupus**. Ces deux pathologies affectent plus fréquemment les femmes : D'un point de vue physiopathologique, ce sont deux maladies très proches. Dans le lupus, le système immunitaire est perturbé. Ayant pour fonction la protection de l'organisme, il produit des anticorps qui s'attaquent aux tissus sains, notamment la peau, les muscles, les articulations, le cœur, les poumons, les reins, les vaisseaux sanguins et le système nerveux. Au niveau de l'œil, cela peut se caractériser par une inflammation du nerf optique et une vascularité rétinienne. Ainsi, **les personnes atteintes de lupus présentent un risque plus**

élevé d'avoir une atteinte rétinienne car il peut déjà préexister des atteintes ophtalmologiques antérieures à la prise d'APS.

La polyarthrite rhumatoïde est également qualifiée de maladie systémique car elle touche non seulement les articulations mais aussi divers organes. Bien que le principal tissu ciblé par l'inflammation rhumatismal soit la membrane synoviale, il existe des manifestations extra-articulaires de la maladie. Des atteintes peu sévères peuvent apparaître telles que celles de la peau avec le développement de nodules rhumatoïdes : sortes de « boules » souvent situées aux coudes ou à coté des articulations des doigts, ou bien encore une sécheresse de l'œil et de la bouche, appelée **syndrome sec de Gougerot-Sjögren**. D'autres manifestations plus sévères, mais également plus rares, peuvent atteindre l'œil, le cœur, les poumons, les nerfs et les vaisseaux. La PR entraîne des répercussions fonctionnelles psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. Les conséquences médico-économiques étant importantes pour la société, une prise en charge globale est nécessaire : les prises en charge médicamenteuses, physiques, psychologiques et chirurgicales sont complémentaires et sont indissociables des mesures sociales et professionnelles (33).

Le **syndrome de Sharp**, appelé connectivite mixte est également une affection auto-immune, caractérisée par la coexistence de trois maladies : le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie et la polymyosite. Les personnes atteintes du syndrome de Sharp présentent des symptômes de chacune de ces maladies. Dans de nombreux cas, les symptômes d'une des trois maladies, en particulier la sclérodermie ou le lupus, finissent par prédominer. On peut donc là encore, retrouver chez ces personnes atteintes du syndrome de Sharp, des manifestations oculaires en lien avec la maladie et non le traitement des APS (78).

Par ailleurs, nous avons répertorié 6 cas d'automédication. Ces personnes s'automédiquaient contre le paludisme en prenant des doses massives d'antipaludéens de synthèse. Un de nos patients, Mr L. 27, missionnaire au Congo, s'administrait jusqu'à 24 comprimés de Nivaquine® pendant les crises de paludisme, soit une dose de 32 mg/kg/j. Il s'agit bien heureusement d'un cas particulier. Ce patient présentait des troubles psychiatriques; la psychose du paludisme l'incitait à prendre des doses excessives de médicaments en prévention de la maladie. Dans tous les autres cas d'automédication, les personnes ignoraient le risque oculaire de la Nivaquine®. En Afrique, notamment au Congo,

Togo, Cote d'Ivoire, Ghana ou encore au Sénégal, la prophylaxie anti-palustre est une vieille tradition et aucun suivi ophtalmologique n'est effectué. Ces personnes viennent consulter un médecin que lorsqu'elles ressentent une baisse de la vision centrale, soit donc au stade ultime de la maladie. L'atteinte y est malheureusement irréversible.

Compte tenu de la mortalité élevée du paludisme dans ces zones, la rétinopathie chloroquinique ne doit pas être un frein face à l'un des moyens de prévention les plus efficaces actuellement contre le paludisme. La survenue de la rétinopathie est plus rare au cours de la chimioprophylaxie anti-palustre. Elle est le plus souvent consécutive à une automédication en zone d'endémie palustre (43).

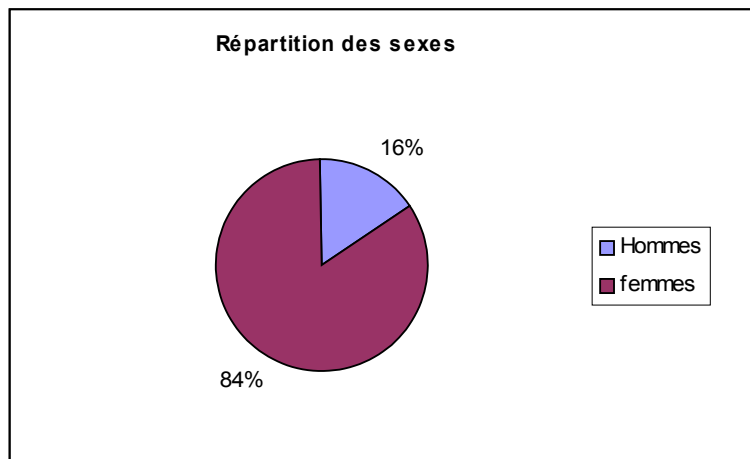
Le pharmacien d'officine doit rester très vigilant face à cette automédication car l'hydroxychloroquine (ou Plaquenil®) est un médicament non inscrit sur une liste et est donc disponible sans prescription.

III.2.3. Diagnostic différentiel

Il semble indispensable de réaliser un bilan ophtalmologique pré-thérapeutique compte tenu des atteintes oculaires pouvant être occasionnées par les maladies systémiques : lupus, PR, maladie de Sharp. Ce bilan clinique est nécessaire pour ne pas attribuer par la suite des atteintes ophtalmologiques aux APS, alors qu'il y avait une pathologie pré-existante.

III.3. Répartition des sexes

L'étude montre une **nette prédominance du sexe féminin** : en effet, 84 % de femmes sont touchées contre 16 % d'hommes. Cela s'explique par la forte proportion de femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et de lupus, pathologies majoritairement féminines : le lupus touche dix fois de femmes que d'hommes (77) et la polyarthrite rhumatoïde, 4 fois plus (88).



Graphique 3 : Répartition des sexes

III.4. Répartition selon l'âge

III.4.1. Résultats de l'étude

L'âge moyen des sujets au moment du diagnostic est de 64 ans (extrême 31-90), et 54 % ont plus de 65 ans.

III.4.2. Interprétation des résultats

Le diagnostic des lésions rétiniennes est généralement découvert vers soixante ans, ce qui complique le diagnostic de rétinopathie. En effet, les pathologies oculaires, type cataracte ou DMLA, sont relativement fréquentes chez les personnes âgées. Ces atteintes masquent la rétine et retardent le diagnostic de rétinopathie.

a) Rappels sur la DMLA

La DMLA est une maladie dégénérative rétinienne invalidante, d'évolution chronique, qui débute après 50 ans. Elle provoque une dégénérescence des cellules photoréceptrices de la macula (zone centrale de la rétine). Lorsque ces lésions atteignent la fovéa (centre de la macula), elles entraînent une perte de la vision centrale (scotome).

La DMLA représente la cause principale de malvoyance dans les pays industrialisés, chez l'adulte; l'acuité visuelle devenant inférieure à 1/10^{ème} en 1 à 10 ans. Sa prévalence serait comprise entre 1 et 2 % entre 50 et 60 ans et supérieure à 50 % après 80 ans. On estime qu'en France, la DMLA provoquerait une atteinte visuelle chez 800 000 à 1 million de personnes et serait responsable de 3000 nouveaux cas par an (3).

b) Rappels sur la cataracte

La cataracte est également relativement fréquente chez les personnes âgées : c'est le processus normal de vieillissement qui entraîne le durcissement et l'opacification du cristallin. À partir de 65 ans, tout le monde ou presque présente un début de cataracte. L'opacification n'occasionne pas de gêne visuelle importante si elle se fait dans les couches périphériques du cristallin. Par ailleurs, la situation évolue avec l'âge. La cataracte liée à l'âge, ou cataracte sénile, touche généralement les deux yeux de façon inégale, un oeil étant souvent plus atteint que l'autre (89).

Toutes ces pathologies oculaires vont perturber les examens, ce qui rend difficile la surveillance ophtalmologique. L'ophtalmologiste doit tenir compte de ces variations dans l'interprétation des résultats.

Chez les patients présentant une cataracte importante, la seule surveillance rigoureuse est celle effectuée par des électro-oculogrammes. La vision des couleurs et le champ visuel sont altérés par la cataracte, et les amplitudes de l'électrorétinogramme sont très faibles et donc difficilement comparables d'un examen à l'autre (37). De même, les pathologies maculaires (DMLA), rendent particulièrement difficile la surveillance. Deux de nos patients, Mme R. 40 et Mme R. 39 ont ainsi développé une rétinopathie : la DMLA a masqué l'intoxication à l'hydroxychloroquine et l'atteinte est passée inaperçue. Pour Mme R. 40, l'atteinte n'a été décelée qu'au stade de « l'œil de bœuf ».

Une attention spéciale doit être accordée aux personnes âgées traitées par les APS. Des études suggèrent que ces personnes seraient exposées aux lésions rétinienne, car leur épithélium pigmentaire rétinien pourrait être plus sensible aux effets toxiques de cette drogue (27).

III.5. Traitements associés

Grâce à la coopération des médecins traitants, nous avons pu répertorier les traitements médicamenteux pris parallèlement aux APS. Certains dossiers étant incomplets (médecin traitant inconnu, patient perdu de vue...), nous n'avons pu contacter tous les médecins traitants (annexe 2). Notre analyse portera donc sur 25 patients.

III.5.1. Résultats de l'étude

Outre leur traitement par APS, ces patients sont traités par divers médicaments. Aucun lien direct entre la pathologie et un traitement en particulier n'a pu être mis en évidence. Cependant, un médicament a été rapporté plus souvent que les autres : il s'agit de la **prednisone** (ou Cortancyl®). Neuf patients sur 25 prenaient de la prednisone en association aux antipaludéens de synthèse.

Les corticoïdes sont en effet des médicaments très utilisés dans le traitement du lupus et de la PR. Ils permettent d'agir rapidement sur la douleur en rapport avec l'inflammation des articulations. Leur mécanisme d'action les fait intervenir sur diverses phases du processus inflammatoires. Les corticoïdes sont très efficaces, mais ils présentent quelques inconvénients. Ils entraînent notamment une fragilité des cellules rétinienne et peuvent induire une cataracte cortisonée et un glaucome. Ceci rend également la surveillance par le test de vision des couleurs et le champ visuel sur les 10 degrés centraux plus délicate (37, 85).

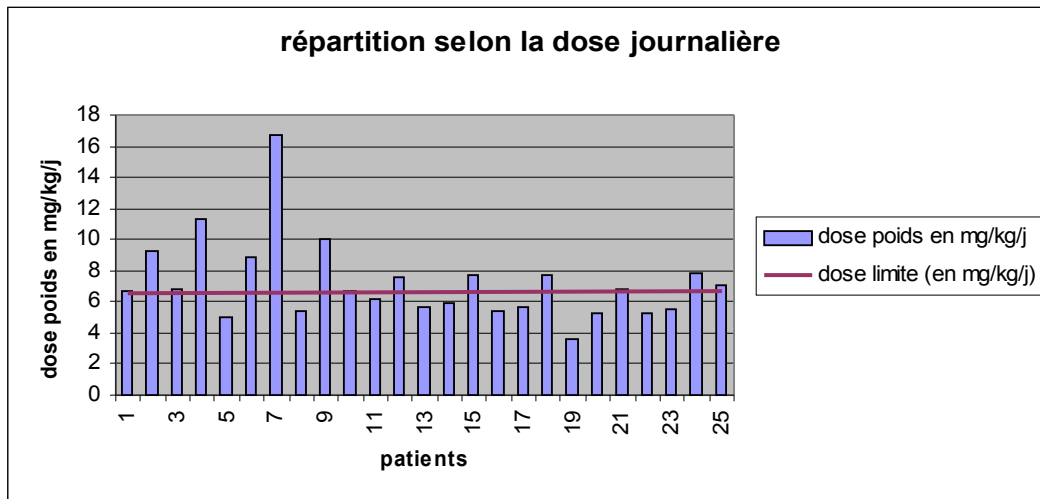
III.6. Posologie ou dose quotidienne

C'est un paramètre important utilisé comme critère de rythme de contrôle en le considérant comme facteur de risque principal dans la survenue de l'atteinte maculaire.

III.6.1. Résultats de l'étude

a) hydroxychloroquine

La dose journalière moyenne est de 6,90 mg/kg/j sur 27 patients retenus, car là encore tous nos dossiers ne sont pas interprétables. Quarante quatre pour cent de ces personnes sont en dessous de la dose journalière de 6,5 mg/kg/j c'est à dire dose de référence et cinquante six pour cent sont en dessus. La dose maximum rapportée est de 16,67 mg/kg/j et la dose minimale de 3,08 mg/kg/j.



Graphique 4 : Répartition selon la dose journalière

b) chloroquine

Il est admis que la dose seuil pour la chloroquine, dose maximale à ne pas dépasser pour diminuer le risque de complication oculaire, est de 3 mg/kg/j.

Dans notre étude, seules 8 personnes sont traitées par la chloroquine. Il s'agit majoritairement de cas d'automédication, il est donc difficile d'avoir une notion exacte de la dose quotidienne.

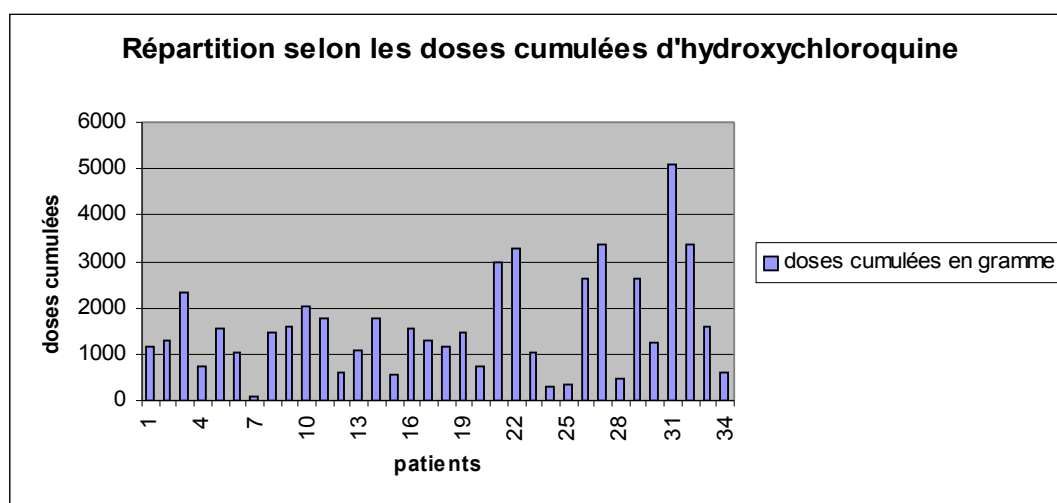
III.7. Notion de doses cumulées

La plupart des auteurs reconnaissent que la survenue d'une rétinopathie dépend de la dose administrée quotidiennement, de la dose totale et de la durée du traitement. Pour Bernstein ces importantes discordances sur la dose totale et, par conséquent sur l'apparition de la rétinopathie tiennent aux difficultés de la définition même de la rétinopathie (10).

La notion de doses cumulées a longtemps été remise en cause, car elle ne correspondait pas à l'ensemble des faits cliniques rencontrés. Actuellement, il est admis qu'une dose cumulative de 400 grammes d'hydroxychloroquine, soit trois ans de traitement, augmente le risque de rétinopathie (36).

III.7.1. *Résultats de l'étude*

Parmi nos cas cliniques, les doses cumulées s'étendent de 72 à 5112 grammes, avec une moyenne de 1597 grammes. Dans le premier cas (dose cumulée de 72 grammes), la personne présentait initialement une rétine fragile, considérée comme un facteur de risque ; ce qui explique le délai assez court (2 ans) entre le début du traitement par APS et l'atteinte oculaire. Dans le second cas, la rétinopathie a été découverte 35 ans après le début du traitement. C'est pourquoi, même si la dose quotidienne était correcte (2 comprimés par jour), on se retrouve avec une dose cumulée de 5112 grammes.



Graphique 5 : Répartition selon les doses cumulées d'hydroxychloroquine

Neuf pour cent des patients ont des doses cumulées entre 72 et 365 grammes et 91 % entre 494 et 5112 grammes.

En rhumatologie, l'idée est répandue qu'aux doses faibles (1 à 2 comprimés par jour de Plaquenil®) utilisées, le risque oculaire serait moindre ce qui inciterait à relâcher la surveillance. Telle n'est pas notre expérience et même aux doses les plus faibles (200 mg par jour soit 1 comprimé de Plaquenil®), une toxicité rétinienne est apparue.

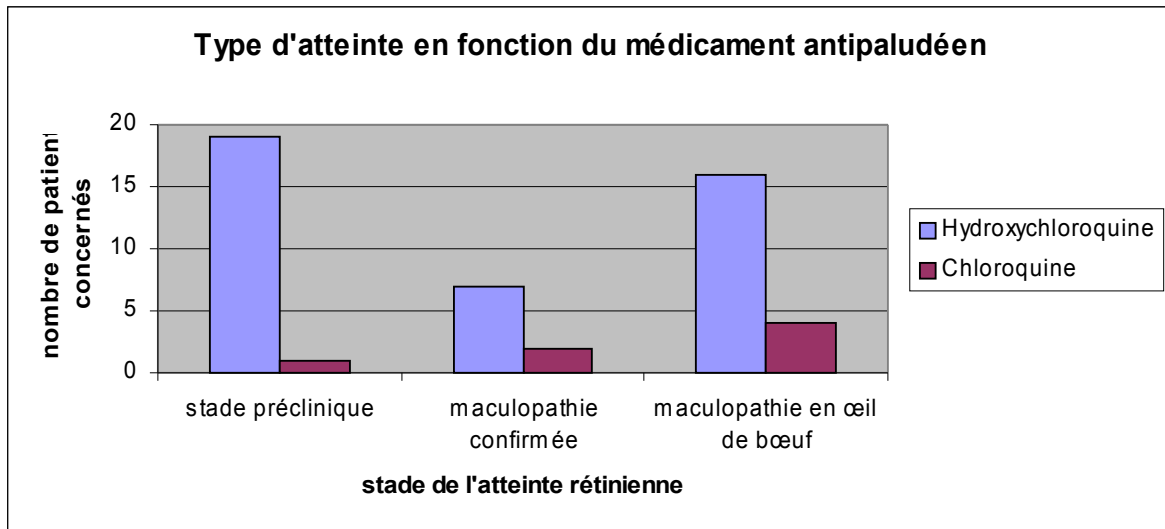
La notion de susceptibilité individuelle est la seule hypothèse actuelle pour expliquer la survenue d'une maculopathie avec des doses totales d'environ 100 grammes alors que parallèlement des patients restent indemnes de tout signe d'intoxication pour des doses 10 fois plus élevées.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre la dose journalière et l'intoxication rétinienne. La dose cumulée est un élément primordial. Elle dépend bien entendu tout de même indirectement de la posologie journalière (37).

III.8. Effets indésirables

Nous avons choisi de répertorier les effets indésirables en trois catégories précédemment décrites : le stade préclinique appelé également « phase d'imprégnation » où l'atteinte est encore réversible, le stade de maculopathie confirmée avec une baisse progressive de l'acuité visuelle mais où les lésions sont déjà irréversibles et le stade de maculopathie avérée en « œil de bœuf » avec perte de l'acuité visuelle conduisant à la cécité complète.

III.8.1. Résultats de l'étude



Graphique 6 : Type d'atteinte en fonction du médicament antipaludéen

La majorité des cas sont diagnostiqués au stade préclinique. La mise en évidence de ces anomalies péri-fovéolaires débutantes permet de procéder à l'arrêt voire à la diminution de la posologie (en accord avec le médecin prescripteur), et ainsi d'éviter l'évolution vers l'atteinte toxique maculaire irréversible. Malheureusement, cela n'est pas toujours le cas. Alors que chez certains patients, le traitement ait été arrêté dès les premiers symptômes, l'atteinte a continué de progresser. Ce qui rend compte de l'efficacité très relative d'une fenêtre thérapeutique comme moyen de réduire le risque de survenue d'une maculopathie.

Dix huit pour cent des patients ont été diagnostiqués au stade de maculopathie confirmée. Ce stade est très bref et évolue rapidement au stade de maculopathie en « œil de bœuf », d'où le nombre plus faible de cas diagnostiqués à ce stade.

De nombreux cas (41 %) n'ont été diagnostiqués qu'au stade de la maculopathie en « œil de bœuf ». L'atteinte est passée totalement inaperçue et aucun symptôme n'a été ressenti avant le diagnostic.

III.9. Etude des facteurs de risque

Nous rappelons que les facteurs de risque de survenue d'une intoxication aux APS irréversible, actuellement reconnus sont : une dose journalière supérieure à 6,5 mg/kg/j pour le Plaquenil® et 3 mg/kg/j pour la Nivaquine®, un âge supérieur à 65 ans, une durée de traitement supérieur à 5 ans, une pathologie lupique, un poids supérieur au poids « idéal » (calculé à partir de la taille et de l'indice de masse corporelle), une pathologie hépatique ou rénale concomitante ou une pathologie rétinienne associée.

III.9.1. *Résultats de l'étude*

Posologie	> 6,5 mg/kg/j	56 %
	< 6,5 mg/kg/j	44 %
Âge	> 65 ans	54 %
	< 65 ans	46 %
Lupus	oui	22 %
	Non	78 %
Durée de traitement	> 5 ans	85 %
	< 5 ans	15 %

Tableau 2 : Etude des facteurs de risque de toxicité rétinienne

Ce tableau récapitulatif confirme les principaux facteurs de risque de toxicité rétinienne, à savoir : la posologie > 6,5 mg/kg/j, l'âge du patient (> 60 ans), la durée de traitement (> 5 ans). Seule la maladie lupique ne ressort pas comme un facteur de risque majeur dans notre panel.

Au vue de cette étude, on peut ajouter un facteur de risque supplémentaire, à savoir une prévention non suffisamment rigoureuse.

III.10. Plaintes fonctionnelles le jour du diagnostic

La rétinopathie aux APS se développe à bas bruit sans que le malade ne perçoive de signes pendant longtemps. Sur 41 patients, 17 ne ressentait aucune gêne fonctionnelle le jour du diagnostic. Bien que l'acuité visuelle de loin soit mesurée de façon systématique, c'est souvent l'acuité visuelle de près qui est affectée en premier lieu. En effet, 16 personnes présentaient une gêne à la lecture (vision de près) et une baisse d'acuité visuelle.

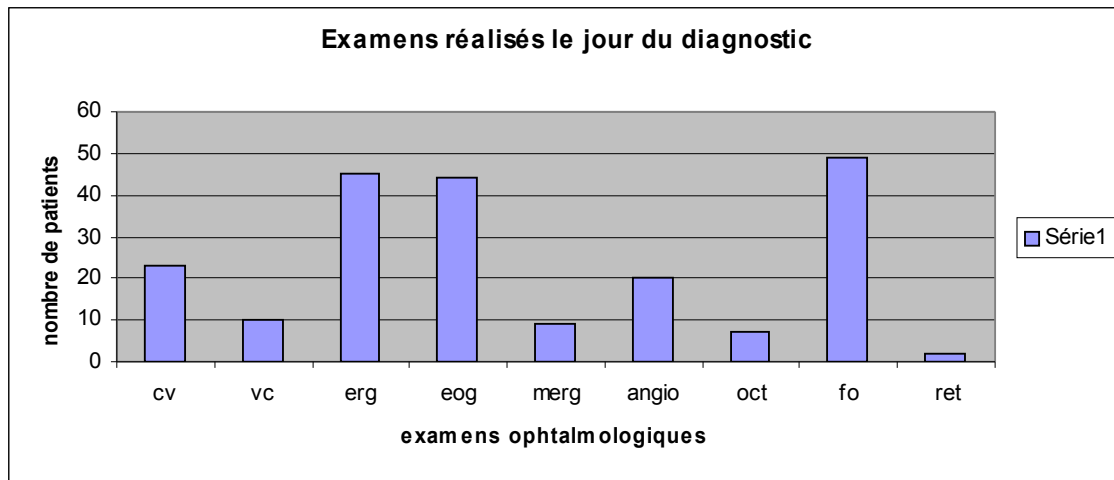
Compte tenu de l'âge de nos sujets (en moyenne 64 ans), cette baisse de vision pouvait paraître tout à fait cohérente. Car avec le vieillissement, l'œil perd une partie de son élasticité et des capacités de focalisation. Si bien qu'une acuité visuelle de 6 ou même de 5/10 peut être considérée comme normale chez un sujet âgé (68, 81).

III.11. Examens qui ont permis le diagnostic

Parmi les nombreux examens disponibles, aucun n'est en 2007 reconnu à lui seul comme suffisamment spécifique et sensible à l'atteinte de l'hydroxychloroquine. La décision d'interrompre le traitement repose donc sur l'association de plusieurs examens anormaux constituant un faisceau d'arguments.

Les examens électrophysiologiques ne prennent toute leur valeur dans cette détection infra-clinique qu'à condition d'être comparatifs (même protocole, même laboratoire). En effet, tous les paramètres restant identiques (posologie, poids, traitements associés...), la comparaison des ERG et/ou EOG successifs chez un même patient peut permettre l'évaluation de la fonction maculaire au long cours, d'où l'intérêt d'un bilan pré-thérapeutique. **Le sujet étant son propre témoin.**

III.11.1. Résultats de l'étude



Graphique 7 : Examens réalisés le jour du diagnostic

Les deux principaux tests qui ont permis de détecter l'atteinte rétinienne sont l'électro-rétinogramme et l'électro-oculogramme.

L'intoxication préclinique est définie par la modification des paramètres de surveillance telle que la diminution des amplitudes de l'ERG (onde b), et ce sans autre cause ophtalmologique que la prise d'APS, l'absence d'atteinte clinique telle qu'une baisse d'acuité visuelle ou de tout autre signe clinique (37).

L'ERG et l'EOG étaient les deux tests utilisés couramment dans les années 1990 (début de l'étude) pour le dépistage des rétinopathies, d'où ce fort pourcentage d'utilisation. Les examens visuels à savoir l'erg multifocal et l'OCT sont apparus en cours d'étude ; ce qui explique qu'ils aient été moins utilisés. Cependant, la pratique de ces explorations électrophysiologiques visuelles ne devrait cesser d'augmenter, car elles permettent d'améliorer la surveillance en réalisant des examens plus précis et moins contraignants pour le patient.

III.11.2 Comparaison des différents examens

a) L'électrorétinogramme

C'est l'un des tests électrophysiologiques le plus utilisé dans notre étude pour effectuer le diagnostic de maculopathie. Cet examen, appréciant une atteinte globale de la rétine ne semble pourtant pas la méthode la plus adaptée au dépistage précoce d'un trouble de la fonction rétinienne. En effet, une atteinte maculaire débutante ne se traduit que par une modification minimale du tracé de l'ERG. **Si la zone atteinte n'est pas assez grande pour altérer la réponse rétinienne globale, l'ERG ne sera pas modifié.** En effet, dans certains cas, l'ERG se normalise même avec une lésion limitée de la macula car la réponse est proportionnelle au nombre de photorécepteurs stimulés (en périphérie rétinienne, le nombre de cônes est supérieur au nombre de cônes centraux bien que la densité des cônes centraux soit plus élevée) (38). C'est pourquoi, on a constaté des cas de maculopathies aux APS avec des tracés d'ERG tout à fait normaux.

L'amplitude et le temps de culmination de l'onde b sont les deux paramètres importants de l'erg à surveiller lors d'un traitement au long cours par APS.

La modification du tracé de l'ERG pendant les premiers stades d'imprégnation peut être difficile à exploiter : l'amplitude des ondes a et b est très peu abaissée et l'électrorétinogramme peut apparaître tout à fait normal. Ces modifications, proches de la variation aléatoire normale constatée d'un examen à un autre, peuvent laisser inaperçu un dysfonctionnement périfovéolaire débutant. Mais dès le début de la période d'intoxication, l'onde b très diminuée, devient arrondie et prend un aspect de dôme (39, 63). Et au stade ultime, le tracé électrorétinographique est plat.

Toutefois, l'évolution du tracé de l'électrorétinogramme reste très schématique. En effet, l'ERG n'est pas un examen sensible, ni prédictif d'une atteinte rétinienne. A l'heure actuelle, il est difficile de savoir si les altérations de l'ERG sont attribuables à la pathologie sous-jacente pour laquelle le patient est traité, voire à l'effet pharmacologique ou à une toxicité précoce des antipaludéens de synthèse (46, 72). C'est pourquoi dans les cas suspects, il est nécessaire de réaliser d'autres examens cliniques avant d'en faire une interprétation.

La mise en œuvre de méthodes électrophysiologiques plus récentes telles que le merg et l'erg pattern permet d'évaluer l'atteinte rétinienne d'une zone précise de la rétine et de façon beaucoup plus fine. Ces examens permettent de quantifier la région maculaire et les 20 degrés centraux (66, 70). Ils peuvent donc révéler une maculopathie alors que l'ERG est encore normal. Ces examens sont particulièrement intéressants chez les patients présentant des facteurs de risque (55).

L'interprétation de ces tests se fait toujours en fonction du contexte et des résultats des autres examens de base.

b) L'électro-oculogramme

L'électro-oculogramme est considéré comme un test d'efficacité de l'épithélium pigmentaire (EP) et du complexe épithélium pigmentaire-rétine neuro-sensorielle. Cet examen est donc particulièrement recommandé dans l'imprégnation de l'épithélium pigmentaire. Ce qui explique sa large utilisation dans notre étude pour le dépistage de l'atteinte rétinienne aux APS.

Ce test peut montrer des résultats contradictoires au stade précoce. Il peut être altéré par la pathologie générale sous-jacente. Il présentera, en tout cas, des altérations au stade tardif de l'intoxication aux APS. Il n'a donc pas d'intérêt en dépistage précoce (22, 62). Seule une dégradation lente de l'EOG à plusieurs examens successifs signe l'atteinte rétinienne.

c) L'acuité visuelle

Sur 49 de nos patients, aucun d'entre eux n'a vu son acuité visuelle s'améliorer depuis le diagnostic. Toutefois, la majorité s'est stabilisée. Parfois, les lésions rétinienne, loin de régresser, sont même susceptibles de s'aggraver encore après l'arrêt du traitement. Ce fut le cas de deux de nos patients (Mr L. 27 et Mme R. 38). Une autre de nos patientes, Mme R. 39, qui ne ressentait aucune gêne le jour du diagnostic (au stade préclinique) a par la suite présenté une baisse de la vision. Cette situation reste heureusement très rare voire exceptionnelle, car dans la majorité des cas, les lésions se stabilisent après l'arrêt du traitement.

La mesure de l'acuité visuelle n'est pas un examen adapté dans le dépistage précoce des rétinopathies par APS. En effet, lors de cet examen, c'est le fonctionnement de la fovéa qui est testé. Donc au stade préclinique de la maculopathie, l'acuité visuelle est encore normale : l'imprégnation rétinienne existe mais entraîne très peu de troubles visuels car seule la périfovéola est touchée. Dès lors que le patient se plaint d'une baisse de l'acuité visuelle (atteinte de la fovéa), il est déjà trop tard. Et c'est malheureusement souvent à ce stade que le sujet vient consulter, se plaignant d'une gêne à la lecture avec une sensation de brouillard. A ce niveau, la baisse d'acuité visuelle est généralement irréversible.

L'atteinte rétinienne débutant par un dysfonctionnement de la zone périfovéolaire, il est nécessaire de surveiller spécifiquement et régulièrement le fonctionnement des différentes zones maculaires (fovéa et périfovéa) à l'aide de tests complémentaires appropriés.

d) Le fond d'œil

Cet examen permet de révéler la présence d'altérations de l'épithélium pigmentaire ou de drusens préalables à l'instauration du traitement.

L'examen à la lampe à fente peut détecter la présence d'éventuels dépôts cornéens. Bien que ceux-ci ne soient pas des marqueurs de la dégradation rétinienne, en suggérant une rétention de la substance, ils peuvent justifier une surveillance rétinienne plus régulière (22, 47).

e) Le champ visuel

L'étude du champ visuel semble être un bon examen pour apprécier l'atteinte périfovéolaire au stade préclinique. C'est d'ailleurs l'un des moyens de surveillance sur lesquels s'accordent plusieurs auteurs (Fishman (28), Easterbrook (44)). La réalisation d'une périmétrie statique permet **d'explorer les dix à quinze degrés centraux** (10). On peut ainsi quantifier la sensibilité rétinienne des différentes zones maculaires (fovéa et périfovéa). Ce test permet de révéler des scotomes paracentraux relatifs, pouvant être les premiers signes de toxicité maculaire chez un patient ; ces scotomes paracentraux pouvant confluer en un scotome annulaire.

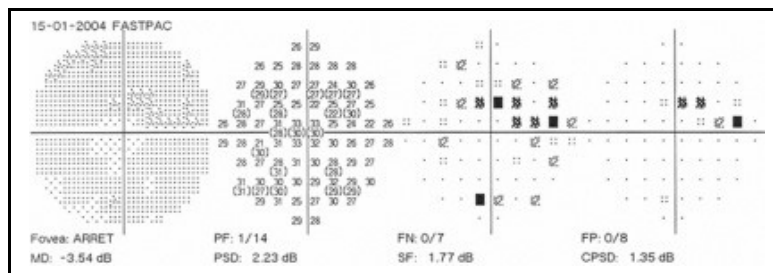


Figure 33 : Champ visuel Humphrey (10:2) blanc: scotomes paracentraux (73)

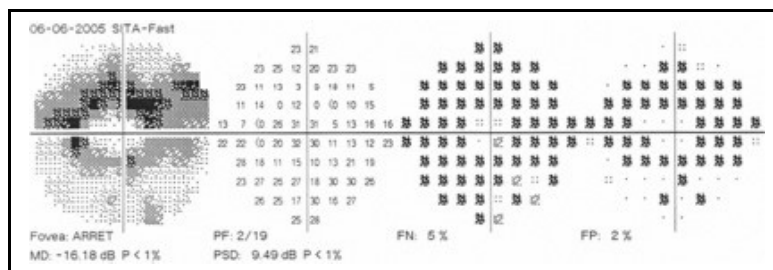


Figure 34 : Champ visuel Humphrey (10:2) blanc: scotome annulaire (73)

D'autre part, la périmétrie statique automatisée est dotée de programmes qui permettent d'adapter les résultats obtenus avec l'âge (68).

Dans notre étude, l'examen du champ visuel a permis de faire le diagnostic de rétinopathie chez 18 personnes.

L'autosurveillance du champ visuel par la grille d'Amsler n'a pas été réalisée par nos patients. En fait, ce test a une utilisation assez peu répandue en France. Pourtant, l'objectif de cette grille est de dépister très précocement les scotomes relatifs pour arrêter le plus vite les APS. Ce délai serait, selon Easterbrook, un élément important pour un meilleur pronostic visuel (64).

Mais le recours à l'autosurveillance n'était pas envisageable chez la plupart de nos patients. Cette grille est inutilisable chez des personnes au-delà d'un certain âge et ce d'autant qu'il existe des troubles du milieu (cataracte, DMLA...). En effet, ce test nécessite une parfaite compréhension de la part du patient avec des capacités de fixation afin de garantir un minimum de fiabilité.

D'autre part, la grille d'Amsler n'explore que les dix degrés centraux. Certes, l'atteinte rétinienne entraînée par les APS est en générale située dans les 5 à 7 degrés centraux, mais il peut exister des atteintes diffuses qui dans ce cas pourraient passer inaperçues. Cette méthode d'autosurveillance ne suffit pas à elle seule et doit toujours être couplée à une périmétrie cinétique ou statique.

f) La vision des couleurs

L'intérêt majeur de l'étude de la vision des couleurs dans une intoxication à la chloroquine repose d'une part sur l'apparition très précoce de la dyschromatopsie au stade infra-clinique. et d'autre part sur le fait que cette dyschromatopsie suit la progression de la maladie.

Les atteintes du nerf optique donnent une dyschromatopsie d'axe rouge-vert alors que les atteintes maculaires donnent une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune. C'est donc ce type de dyschromatopsie que l'on recherche au stade préclinique de la rétinopathie par APS.

Lorsque l'affection s'est développée et que la maculopathie s'est installée, on peut observer une dyschromatopsie d'axe rouge-vert, s'associant à celle de l'axe bleu-jaune. Enfin, au stade très avancé en « œil de bœuf », la vision des couleurs devient anarchique, avec une dyschromatopsie sans axe ou de type scotopique (30).

En cas de régression des symptômes, avant l'installation de la maculopathie en « œil de bœuf », on voit apparaître une régression concomitante de la dyschromatopsie.

Les tests à utiliser sont variables suivant le stade de la maladie :

- à un stade précoce, particulièrement pour la surveillance des patients traités par APS, on utilise de préférence le test panel D-15 désaturé capable de déceler des fines altérations bleu-jaune.
- à un stade plus évolué, on utilise de préférence le test 100-hue capable de mettre en évidence des atteintes d'axe rouge-vert. (ce qui n'est pas parfaitement le cas du D 15 désaturé).
- Le test d'Ishihara n'a d'utilité que pour mettre au préalable en évidence une dyschromatopsie héréditaire.

Ainsi, l'interprétation de l'Ishihara et du test dichromatique de Farnsworth D15 doit être prudente car s'ils sont normaux, cela n'exclut pas une toxicité maculaire pouvant déjà se caractériser par des scotomes (22).

Bec a insisté sur l'intérêt du 100 hue dans le suivi des patients sous APS (8). Certes, cet examen est efficace mais trop long pour un test de dépistage. Il est source d'erreur puisque l'on sait que la majorité de la population concernée est âgée de plus de 65 ans avec souvent un trouble cristallinien.

Dans notre étude, l'examen de la vision des couleurs ne s'est pas montré comme un test très sensible. En effet, malgré une bonne surveillance ophtalmologique de Mme C. 14 et Mme P. 34, l'atteinte est passée inaperçue et ces deux femmes ont développé une maculopathie en « œil de bœuf ». Cet examen manque donc de sensibilité et il faut parfois une certaine évolution de la maculopathie pour voir apparaître une modification significative du test.

g) L'angiographie

L'angiographie et la tomographie par cohérence optique (OCT) ne sont pas les examens de première intention car ils servent uniquement à confirmer le diagnostic suspecté (38).

L'angiographie reste un examen de référence diagnostique plus spécifique mais pas plus sensible que le champ visuel en dépistage précoce (24). Elle garde son intérêt lorsque le champ visuel n'est pas réalisable ou lorsqu'il préexiste des lésions maculaires, en dehors de la maculopathie en « œil de bœuf ».

L'angiographie permet de visualiser l'atteinte au niveau de la macula par des plages d'hypofluorescence entourées de plages d'hyperfluorescence, caractéristiques de l'image en « œil de bœuf ». Les agglomérats de pigments rétiens absorbent la fluorescence et provoquent une diminution de celle-ci, tandis que les zones dépigmentées entraînent une augmentation de la fluorescence.

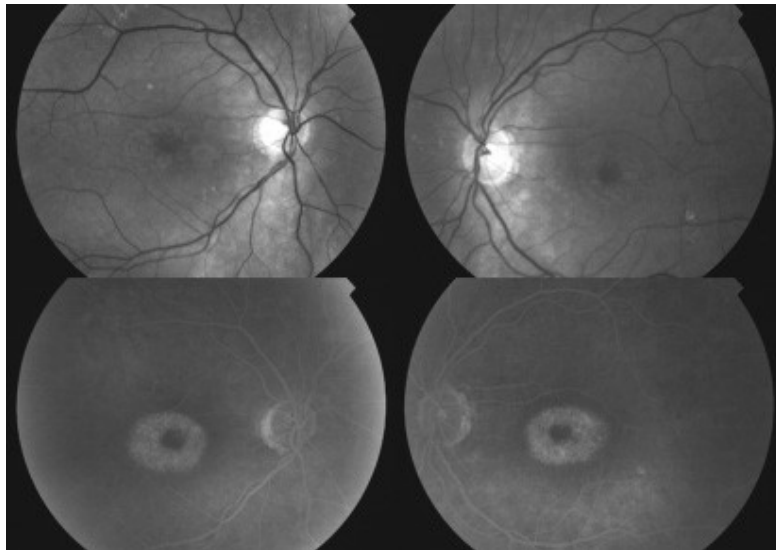


Figure 35 : Angiographie à la fluorescéine :
hyperfluorescence maculaire en « œil de bœuf » (73)

Les clichés d'angiographie mettent en évidence l'hyperplasie centrale et l'atrophie périphérique de l'épithélium pigmentaire. Sur les clichés, on observe une zone plus sombre au niveau du centre fovéolaire, correspondant à l'accumulation de pigment dans la fovéa. Cette hypofluorescence est entourée d'un anneau plus ou moins large, très fluorescent et d'aspect pommelé, lui-même encerclé d'une bande plus pigmentée aux bords irréguliers.

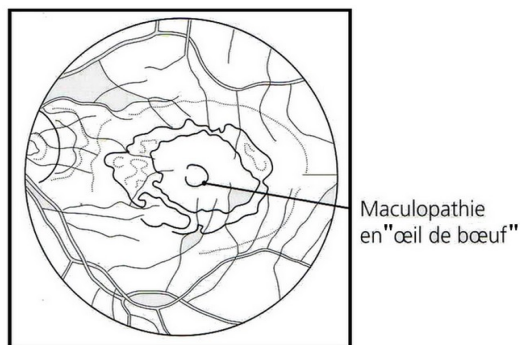
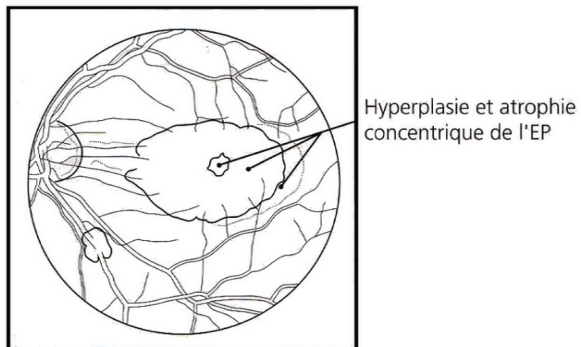


Schéma 2 : hyperplasie et atrophie concentrique de l'épithélium pigmentaire (68)

Schéma 3 : maculopathie en « œil de bœuf » (68)

Cette technique permet également d'apprécier le stade ultime de la maladie avec l'apparition d'une dépigmentation diffuse s'étendant à tout le fond d'œil ainsi qu'un rétrécissement des vaisseaux rétiniens.

IV. Attitude en cas de toxicité

Il n'y a pas de traitement en cas de toxicité installée aux antipaludéens de synthèse (47).

La réversibilité de l'atteinte est peu probable. La clairance étant très lente, l'effet de l'arrêt du traitement n'apparaît que 3 à 6 mois plus tard, avec le risque entre temps, d'une dégradation de la situation ophtalmologique (23) .

En cas de toxicité constatée, on commence toujours par vérifier l'absence de facteurs oculaires (cataracte, glaucome, modification de la réfraction etc.), de facteurs intercurrents généraux et l'absence de surdosage. Et selon le résultat des examens ophtalmologiques réalisés, la conduite à tenir ne sera pas la même.

En effet, plusieurs situations anormales peuvent se présenter :

➤ **L'examen clinique est normal, mais l'un des deux examens complémentaires présente une anomalie :**

Dans ce cas, les deux examens complémentaires choisis pour la surveillance seront réeffectués après un délai de 6 mois.

- Si lors de ce deuxième contrôle, l'examen clinique est toujours normal et que le même examen complémentaire reste anormal (sans autre origine que la prise d'APS), il est conseillé de réaliser un troisième contrôle 4 à 6 mois plus tard. Il est recommandé de prendre contact avec le médecin prescripteur pour envisager une éventuelle diminution de posologie.
- Si lors de ce deuxième contrôle, l'examen clinique est toujours normal mais que les deux examens complémentaires choisis sont anormaux, l'ophtalmologiste réalisera une angiographie. Si l'angiographie montre des altérations dans la zone maculaire, un arrêt du traitement sera demandé. Toute décision d'arrêt du traitement doit se faire en

collaboration avec le médecin prescripteur. Si au contraire, l'angiographie est normale, une diminution de posologie ou un arrêt temporaire du traitement sera envisagé, avec un contrôle 4 mois après la diminution de la posologie ou avant la reprise du traitement.

➤ **L'examen clinique est normal, mais les deux examens complémentaires sont anormaux**

Un nouveau contrôle de ces deux examens complémentaires sera réalisé 4 mois plus tard. Il est plus prudent d'envisager, avant cette date, une diminution de la posologie en accord avec le médecin prescripteur.

- Si lors de ce deuxième contrôle, un des examens complémentaires apparaît normal et l'autre toujours altéré, un troisième contrôle est à envisager 4 mois plus tard.
- Si lors de ce deuxième contrôle, les deux examens complémentaires apparaissent toujours anormaux (sans autre cause visuelle que les APS), l'ophtalmologiste devra rechercher la présence d'une atteinte périfovéolaire (intoxication au stade préclinique) en faisant une angiographie.

➤ **L'examen clinique est anormal**

Le résultat de cet examen doit être confronté aux examens précédents (modification subite ou progressive), ainsi qu'à l'évolution des deux examens précédents. Une angiographie devra être réalisée. Si elle apparaît normale, un bilan ophtalmologique complet (examen clinique + examens complémentaires) sera pratiqué 4 mois après. Si par contre, l'angiographie montre des altérations, il est fortement recommandé de demander la suspension ou l'arrêt du traitement au médecin prescripteur des APS.

La décision d'arrêt du traitement par APS revient au médecin prescripteur et ne peut se faire sans son accord. Lui seul peut décider de poursuivre le traitement pour des raisons systémiques. Dès lors, un bilan complet doit être réalisé tous les trimestres de façon à révéler une éventuelle progression de la maculopathie. Et chaque fois, l'arrêt du traitement sera rediscuté. Le patient devra être informé des répercussions ophtalmologiques en cas de poursuite des APS, et le traitement ne pourra être poursuivi qu'avec l'accord de celui-ci acceptant le risque de la perte de la fonction visuelle.

Après l'arrêt du traitement, un bilan ophtalmologique sera réalisé à 3 mois, suivi de bilans annuels de façon à s'assurer de la stabilité des lésions (47). Mais il n'existe pas encore de traitement pour interrompre ces dégradations visuelles progressives.

V. Aspects économiques

La problématique du rapport entre le coût et le bénéfice des examens ophtalmologiques a soulevé des discussions. Certes, ces examens représentent des dépenses de santé non négligeables, mais cela n'est rien si on les compare aux coûts des soins et de réhabilitations apportées aux déficients visuels. A cela s'ajoute, les coûts indirects résultant des pertes de productivité : chez les adultes, les possibilités d'emploi d'un déficient visuel sont très limitées, et leur participation à un grand nombre d'activités quotidiennes est largement entravée. Ces difficultés ont un impact psychologique sur le sujet lui même mais aussi des répercussions sur l'entourage du patient (perte d'autonomie). Toutes ces implications physiques et psychosociales ne peuvent être quantifiées en terme monétaire, mais elles diminuent largement la qualité de vie des aveugles et de leurs familles.

Par ailleurs le coût du traitement par APS (surveillance comprise) est moins élevé que celui des nouveaux traitements mis sur le marché : les anti-TNF α .

Le risque de rétinopathie ne doit donc pas être un facteur limitant à la prescription d'APS si une surveillance ophtalmologique rigoureuse et régulière est bien conduite.

VI. Discussion

Un faisceau d'arguments tend à incriminer les APS dans la genèse des troubles rétiniens :

- une dose cumulée importante (posologie élevée et/ou durée de traitement prolongée),
- une maculopathie bilatérale et irréversible,
- une symétrie des troubles visuels,
- et une altération des examens électrophysiologiques.

Même si dans la culture médicale, le risque de rétinopathie est considéré comme négligeable si les posologies sont respectées, la surveillance ne doit pas être négligée. Dans notre expérience, une toxicité rétinienne est apparue même aux posologies les plus faibles. Ces cas soulignent la grande susceptibilité individuelle.

De ce fait, des études génétiques sont actuellement en cours pour savoir s'il existerait une éventuelle prédisposition à développer cette maculopathie. En l'attente de connaissances plus approfondies sur les sujets prédisposés, tous les patients traités aux APS au long cours doivent être régulièrement surveillés.

L'âge n'est pas un critère sélectif. En effet, même si la majorité de nos cas cliniques étaient diagnostiqués chez des personnes âgées de plus de 65 ans, nous avons découvert des cas de maculopathie chez des personnes relativement jeunes c'est à dire âgées de 31 et 38 ans.

Par ailleurs, nous n'avons trouvé aucune relation entre un traitement en particulier et l'apparition de cette maculopathie. Certes, la prednisone (ou Cortancyl®) est le médicament le plus souvent identifié chez ces patients mais il faisait partie intégrante du traitement par son action anti-inflammatoire.

Même si les personnes atteintes de pathologies lupiques semblent plus prédisposées à cette atteinte, il faut maintenir la même surveillance chez tous les patients quelque soit la pathologie. Notre étude va dans ce sens, puisque les patients lupiques ne représentent pas la majorité de notre panel.

Le caractère lentement progressif ou stable de la pathologie implique un suivi régulier, le patient étant aussi son propre témoin. L'apparition secondaire d'une anomalie est plus significative si elle est détectée lors d'une première fois, sans examen de comparaison. La stabilité du signal est plus importante que sa valeur propre. Cette notion de suivi manque à notre étude. Nos patients n'ont pas eu de surveillance ophtalmologique régulière, donc pas de moyen de comparaison au moment du diagnostic. Le suivi n'a pu être réalisé à partir du moment où l'atteinte a été diagnostiquée (stade préclinique ou stade de maculopathie en « œil de bœuf »). C'est ainsi qu'on a vu des cas de maculopathies s'aggraver même après l'arrêt du traitement jusqu'à cécité complète. Malheureusement, certains de nos patients ont été perdus de vue.

Il est important de pratiquer un examen électrophysiologique (ERG, EOG...) avant la prise d'APS car c'est le seul moyen d'éliminer une pathologie de l'épithélium pigmentaire ou des photorécepteurs qui pourrait d'emblée avoir un effet « détonateur » en cas de prise d'APS. Ceci permettrait également en cas de découverte d'une pathologie ophtalmologique de l'explorer avant d'autoriser le traitement.

La majorité des patients de notre étude prenaient des antipaludéens de synthèse depuis des années, souvent depuis le diagnostic de leur pathologie rhumatismale, d'où des doses cumulées impressionnantes d'hydroxychloroquine chez certains: 2, 348 kg; 2, 628 kg; 2, 975 kg; 3, 285 kg; 3, 359 kg et jusqu'à 5, 112 kg !

Une question se pose : l'âge en tant que tel, n'augmente-t-il pas le risque de développer une rétinopathie ? En effet, la diminution de la fonction rétinienne peut être imputable au vieillissement. L'apparition de pathologie oculaire (DMLA, cataracte..) peut également retarder le diagnostic en masquant l'atteinte rétinienne et perturber les examens électrophysiologiques. Ce qui complique d'autant plus le suivi ophtalmologique.

Au fur et à mesure de cette étude sont apparus de nouveaux examens électrophysiologiques, à savoir l'électrorétinogramme multifocal et la tomographie par cohérence optique, qui ont considérablement amélioré le diagnostic. Moins contraignants pour le patient, ces examens permettent de détecter les anomalies plus précocement.

Au cours du temps, les examens complémentaires réalisés en ophtalmologie se précisent et deviennent plus nombreux, mais aucun n'est suffisant pour affirmer le diagnostic à lui seul. Seul leur suivi régulier et leur comparaison permettent une prise en charge optimale.

Ce travail montre toute l'importance de la déclaration des cas d'effets indésirables des APS, au service de Pharmacovigilance. En tant que professionnel de santé, tout pharmacien doit se sentir concerné par la notification spontanée d'effets indésirables (57). La déclaration se fait grâce au formulaire Cerfa n°1011*01 (annexe 3) en concertation avec les autres professionnels de santé.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995)

CONCLUSION

Malgré l'arrivée de nouveaux médicaments, le bénéfice thérapeutique des APS reste important chez une proportion non négligeable de patients pour lesquels les traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués.

La maculopathie aux APS (hydroxychloroquine (Plaquenil®) et chloroquine (Nivaquine®)) est devenue exceptionnelle grâce à la surveillance rigoureuse exercée par les ophtalmologistes. Même si cet effet est bien connu par tous, il ne faut pas moins le négliger puisque de nouveaux cas sont encore diagnostiqués aujourd'hui. Il s'agit donc bien d'un risque faible mais bien réel d'intoxication iatrogène mettant en jeu le pronostic visuel des patients. Cette étude met en évidence la surveillance rigoureuse indispensable pour dépister une imprégnation rétinienne, connue le plus souvent pour être insidieuse et progressive. Malgré l'apparente facilité de la surveillance des APS, chaque patient est un cas particulier susceptible d'avoir des problèmes propres. Il est encore difficile de déterminer un seuil quantitatif qui délimite le risque d'apparition de la maculopathie toxique, le seuil de sensibilité individuel est très variable. Il n'existe pas de prévention ni de traitement à cette toxicité qui, habituellement, est irréversible et nécessite un diagnostic précoce.

A l'heure actuelle où d'une part de nouvelles techniques électrophysiologiques précises apparaissent en clinique (ERG multifocal, ERG-pattern) et où d'autre part, il est devenu nécessaire de déterminer les stratégies les plus efficaces, les moins coûteuses et les moins pénibles pour les patients, nous avons dans cette étude, proposé une stratégie de surveillance qui nous semble être la plus judicieuse. Des arbres décisionnels sont présentés à la fin de ce travail de thèse.

Mais cette surveillance doit être adaptée à chaque patient. La responsabilité médicale est engagée sur la poursuite ou non des APS afin d'éviter une pathologie iatrogénique lourde de conséquence.

ANNEXES

Annexe 1 : Cas de rétinopathies diagnostiquées par le docteur Zanlonghi à la clinique Sourdille de Nantes

Annexe 2 : Courrier envoyé aux médecins traitants

Annexe 3 : Fiche de signalement de Pharmacovigilance

N° du patient	Sexe	âge au moment du diagnostic	APS utilisé	Indication du traitement	dose	délai d'apparition ou diagnostic	doses cumulées	Poids	dose poids	type d'atteinte
Mme A. 1	F	79 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	8 ans	1168 g	60 Kg	6,67 mg/kg/j	maculopathie confirmée
Mme B. 2	F	73 ans	hydroxychloroquine	PR + gougerot	2 cps/j	9 ans	1314 g	43 Kg	9,30 mg/kg/j	stade préclinique
Mme B. 3	F	83 ans	hydroxychloroquine	PR	3 cps/j pdt qq mois puis 1 cp/j pdt 20 ans, puis 5 à 6 cps/sem pdt 17 ans	36 ans environ	2348 g environ			maculopathie confirmée
Mme B. 4	F	81 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	5 ans	730 g	59 Kg	6,78 mg/kg/j	stade préclinique
Mme B. 5	F	77 ans	hydroxychloroquine	PR	3 cps/j	7 ans	1533 g	53 Kg	11,32 mg/kg/j	Stade préclinique
Mr B. 6	M	57 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	7 ans	1022 g	80 Kg	5 mg/kg/j	stade préclinique
Mme B. 7	F	70 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j tous les jours pdt 6 mois puis arrêt, reprise en janvier 1992	2 ans	72 g environ	45 Kg	8,89 mg/kg/j	stade préclinique
Mme B. 8	F	73 ans	hydroxychloroquine	LED	3 cps/j puis 2 cps/j jusqu'en 2004. Arrêt en 2004	10 ans	> 1460 g			maculopathie confirmée
Mme B. 9	F	62 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	11 ans	1607 g			maculopathie en œil de bœuf
Mme B. 10	F	77 ans	hydroxychloroquine	rhumatisme inflammatoire	3 cps/j puis 1,5 puis 2 cps/j	14 ans	2044 g environ	53 Kg	de 11,32 à 7,55 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf

N° du patient	Sexe	âge au moment du diagnostic	APS utilisé	Indication du traitement	Dose	délai d'apparition ou diagnostic	doses cumulées	Poids	Dose poids	type d'atteinte
Mme C. 11	F	44 ans	hydroxychloroquine	LED rhumatismal	4 cps/j	6 ans	1753 g	48 Kg	16,67 mg/kg/j	maculopathie confirmée
Mme C. 12	F	68 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	12 ans	1753 g	74 Kg	5,41 mg/kg/j	Stade préclinique
Mme C. 13	F	67 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	4 ans	584 g	40 Kg	10 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mme C. 14	F	52 ans	hydroxychloroquine puis chloroquine	LED	3 cps/j l'été et 2 cps/j l'hiver	11 ans	> 1060 g	55 Kg	7,27 à 10,91 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mme C. 15	F	71 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	12 ans	1753 g			maculopathie en œil de bœuf
Mme C. 16	F	78 ans	hydroxychloroquine	rhumatisme inflammatoire	2 cps/j tous les jours mais de façon intermittent	21 ans	? car ttmt mal suivi	60 Kg	6,67 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mr C. 17	M	46 ans	hydroxychloroquine	rhumatisme	2 cps/j 6j/7	4 ans	565 g	65 Kg	6,15 mg/kg/j environ	stade préclinique
Mme D. 18	F	66 ans	chloroquine	automédication		environ 22 ans				maculopathie en œil de bœuf
Mme D. 19	F	69 ans	hydroxychloroquine	PR	3 cps/j	7 ans	1534 g			maculopathie en œil de bœuf
Mme F. 20	F	68 ans	hydroxychloroquine	LED	2 cps/j	9 ans	1314 g			maculopathie en œil de bœuf
Mr F. 21	M	31 ans	chloroquine	automédication	dose importante					stade préclinique

N° du patient	Sexe	Age au moment du diagnostic	APS utilisé	Indication du traitement	Dose	délai d'apparition ou diagnostic	doses cumulées	Poids	dose poids	type d'atteinte
Mme F. 22	F	70 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	8 ans	1168 g	53 Kg	7,55 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mr G.23	M	53 ans	hydroxychloroquine	maladie de sharp	2 cps/j	10 ans	1460 g	71 Kg	5,63 mg/kg/j	stade préclinique
Mme G. 24	F	72 ans	hydroxychloroquine	PR	1 cp/j	3 ans	chloroquine depuis 26 ans, dose inconnue	65 Kg	3,08 mg/kg/j	maculopathie confirmée
Mme J. 25	F	45 ans	hydroxychloroquine	PR	1 cp/j	24 ans	1753 g	52 Kg	3,35 mg/Kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mr J.26	M	70 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	5 ans	730 g	68 Kg	5,88 mg/kg/j	stade préclinique
Mr L. 27	M	49 ans	chloroquine	automédication contre le paludisme au Congo	pdt les crises de paludisme jusqu'à 24 cps de 100 mg pdt 3 jours	30 ans		75 Kg	pdt les crises 32 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mme L. 28	F	58 ans	hydroxychloroquine	PR	3 cps/j 7j/7 puis 5j/7	>19 ans	> 2975 g	70 Kg		stade préclinique
Mme L. 29	F	63 ans	hydroxychloroquine	PR	3 cps/j	15 ans	> 3285 g	53 Kg		stade préclinique
Mme L. 30	F	42 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	7 ans	1022 g	52 Kg	7,69 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mme M. 31	F	77 ans	hydroxychloroquine	LED grave	2 cps/j	2 ans	292 g	74 Kg	5,41 mg/kg/j	maculopathie confirmée

N° du patient	Sexe	Age au moment du diagnostic	APS utilisé	Indication du traitement	Dose	délag d'apparition ou diagnostic	doses cumulées	Poids	Dose poids	type d'atteinte
Mme M. 32	F	66 ans	hydroxychloroquine	Polyarthrite chronique évolutive	1 cp/j	5 ans	365 g			stade préclinique
Mme P. 33	F	38 ans	hydroxychloroquine	LED avec atteinte pulmonaire	2 cps/j	18 ans	2629 g	70 Kg	5,71 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mme P. 34	F	62 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	23 ans	3359 g	52 Kg	7,69 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf
Mme P. 35	F	76 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j pdt 3 ans puis 1 cp/j pdt 9 mois puis arrêt	4 ans	494 g	57 Kg	7,02 mg/kg/j pdt 3 ans à 3,51 mg/kg/j pdt 9 mois	stade préclinique
Mme Q. 36	F	43 ans	hydroxychloroquine	LED	Ttmt intermittent 3 cps/j puis 2 cps/j	> 9 ans	> 2628 g			maculopathie en œil de bœuf
Mme R. 37	M	58 ans	chloroquine	automédication contre le paludisme en Afrique	chloroquine tous les jours, dose inconnue	> 29 ans		70 Kg		maculopathie confirmée
Mme R. 38	F	68 ans	chloroquine	automédication	30 ans sous chloroquine et quinine			50 Kg		maculopathie en œil de bœuf
Mme R. 39	F	72 ans	hydroxychloroquine	PR	1 cp/j	17 ans	1241 g	55 Kg	3,64 mg/kg/j	stade préclinique
Mme R. 40	F	83 ans	hydroxychloroquine	LED	2 cps/j	35 ans	5112 g	76 Kg	5,26 mg/kg/j	maculopathie en œil de bœuf

N° du patient	Sexe	âge au moment du diagnostic	APS utilisé	Indication du traitement	Dose	délai d'apparition ou diagnostic	doses cumulées	Poids	dose poids	type d'atteinte
Mme R. 41	F	52 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j puis 1 cp/j	10 ans		66 Kg	6,06 mg/kg/j à 3,03 mg/kg/j	stade préclinique
Mme R. 42	F	59 ans	hydroxychloroquine	LED généralisé	2 cps/j pdt 11 ans puis 1 cps/j pdt 4 ans	15 ans				maculopathie en œil de bœuf
Mme S. 43	F		chloroquine	automédication contre le paludisme		45 ans		45 Kg		maculopathie confirmée
Mme S. 44	F	49 ans	hydroxychloroquine	LED	variable jusqu'à 4 cps/j	30 ans environ				maculopathie en œil de bœuf
Mme S. 45	F	63 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	23 ans	3359 g	59 Kg	6,78 mg/kg/j	maculopathie confirmée
Mr S. 46	M	90 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	11 ans	en 2006, prend toujours de l'HQC à 1 cp/j	75 Kg	5,33 mg/kg/j	stade préclinique
Mme S. 47	F	50 ans	hydroxychloroquine	LED	2 cps/j (3 cps/j de tps en tps) puis 1 à 2 cps/j puis 1 cp/j puis de nouveau 2 cps/j	7 ans		72 Kg	environ 5,55 mg/kg/j	stade préclinique
N° du patient	Sexe	âge au moment du diagnostic	APS utilisé	Indication du traitement	dose	délai d'apparition ou diagnostic	doses cumulées	Poids	Dose poids	type d'atteinte

Mme T. 48	F	64 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	11 ans	1600 g	51 Kg	7,84 mg/kg/j	stade préclinique
Mr T. 49	M	81 ans	hydroxychloroquine	PR	2 cps/j	4 ans	584 g	57 Kg	7,02 mg/kg/j	stade préclinique

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	Pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mme A. 1	maculopathie confirmée	pour HTA et insuffisance cardiaque	10/07/2002	erg, eog, oct	Aucune		contrôle jusqu'en 2005 avec stabilité
Mme B. 2	stade préclinique	gouttes de NACL à 5% dans les 2 yeux 4 fois/j	24/06/1998	CV, erg, eog, angio	Aucune		stabilité
Mme B. 3	maculopathie confirmée		04/06/1996	erg, eog, angio	Aucune	jaffé masquant la maculopathie	arrêt ttmt en 1997, patiente non revue
Mme B. 4	stade préclinique	prednisone, calcium, calciférol	17/01/1995	erg, eog	aucune	longue durée de traitement	le jour du diagnostic d'imprégnation, arrêt du ttmt pdt 6 mois avec amélioration de l'électrophysiologie puis reprise à 1 cp/j de HCQ
Mme B. 5	stade préclinique		23/10/2003	CV,erg, eog	non fiable car perte de mémoire (Alzeihmer débutant)		conseil d'arrêt du ttmt, patiente non revue
Mr B. 6	stade préclinique		08/03/2004	CV, erg, eog, angio, oct	aucune	atteinte de certains examens type CV et VC compatibles avec intoxication débutante, mais angio et OCT contre le diagnostic	arrêt du ttmt, acuité visuelle toujours de 1/10 OD et OG

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mme B. 7	stade préclinique	indométacine, clomipramide, prednisolone 10mg/ j, puis levothyroxine en 1991	01/09/1992	erg, eog	baisse d'AV, mais cataracte bilatérale	Rétine fragile	AV et FO stable, glaucome grave OD et OG en 1998
Mme B. 8	maculopathie confirmée		20/04/2005	CV, erg, eog, angio	comportement de malvoyance, renverse des objets, se cogne	Pas de surveillance ophtalmologique pdt 4 ans	pas revue depuis 3 ans
Mme B. 9	maculopathie en œil de bœuf		19/03/2002	CV, erg, eog, merg, angio	gène pour la lecture et pour la marche depuis 1 an	surveillance ophtalmologique mal faite	suivi à la clinique Sourdille à Nantes, acuité visuelle stable
Mme B. 10	maculopathie en œil de bœuf		01/04/2004	CV, hra, erg, eog, merg, angio	gène depuis 2-3 ans	forte dose et erreur de diagnostic. Prise pour un glaucome	aggravation avec évolution vers malvoyance 1/10ème à OD et OG
Mme C. 11	maculopathie confirmée	aucun	22/12/2003	erg, eog, merg, angio, oct	gène à la lecture	forte dose 4 cps/j, aucune surveillance pendant 4 ans	gène à la lecture, anomalie du FO et de l'angio, stabilité en 2003
Mme C. 12	stade préclinique	dihydroergotamine 3mg 3cps/j, bisoprolol +hydrochlorothiazide 10 1cp/j, paracétamol 500	23/10/2003	erg, eog, merg, oct	pas de plainte	surveillance ophtalmologique pendant 11 ans mal adaptée	pas de contrôle depuis 2004

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	Date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mme C. 13	maculopathie en œil de bœuf		16/04/2003	erg, eog	pas de plainte	pas de surveillance ophtalmologique pendant 3 ans	non revue depuis 2003
Mme C. 14	maculopathie en œil de bœuf	prednisone, acamprosate, irbésartan 150, l'hydroxychloroquine commencée a été rapidement arrêté en raison de l'apparition d'un eczéma géant ou d'une urticaire généralisée, relais par de la chloroquine	20/08/2001	erg, eog	se sent inapte à la conduite, gêne à la lecture	Bonne surveillance ophtalmologique avec CV, VC et FO, mais l'atteinte est passée inaperçue et le patient a espacé les bilans. Erreur de diagnostic	en invalidité, AV conservée à 10/10 ODG, gêne à la lecture, ne conduit plus
Mme C. 15	maculopathie en œil de bœuf		06/11/2002	CV, erg, eog		gêne à la conduite, vision floue et confusion des couleurs	pas revue depuis 3 ans
Mme C. 16	maculopathie en œil de bœuf		13/09/2006	CV, ret, erg, eog,	trouble de la mémoire	manque de surveillance ophtalmologique	non revue depuis 2006
Mr C. 17	stade préclinique	salazopyrine ?	en 1996	VC, erg, eog, angio, pev	aucune	rétine fragile	sous tamoxifene, se plaint d'une baisse d'AV de loin et de près, pas d'atteinte du nerf optique
Mme D. 18	maculopathie en œil de bœuf		04/08/1992	CV, VC, erg, eog	baisse de l'acuité visuelle	automédication contre le paludisme	revue 8 ans plus tard

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	Date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mme D. 19	maculopathie en œil de bœuf	ttmt pour l'HTA	09/09/1997			forte dose 3 cps/j	
Mme F. 20	maculopathie en œil de bœuf	prednisone	16/02/2001	erg, eog, angio	gêne en vision de près	A priori, manque de surveillance ophtalmologique	surveillance ophtalmologique avec bilan en 2006 et photo FO
Mr F. 21	stade préclinique			CV, erg		automédication contre le paludisme en Afrique	
Mme F. 22	maculopathie en œil de bœuf	prednisone 1 mg, prednisone 5 mg, amitriptyline 4% gtte, clonazépam 2mg, acétylsalicylate de lysine 100 mg, paracétamol 500mg, périndopril 2mg, larmes artificielles collyre, calcium et vit D3, oméprazol 20 mg, tramadol LP 200 mg, pravastatine 20 mg, acide risédronique 35 mg, alprazolam 0,25 mg, macrogol 4000, sulfate ferreux 80 mg, kétoprofène 150 mg	13/09/2006	CV, erg, eog, angio, oct	baisse d'acuité visuelle	mauvaise surveillance ophtalmologique	non revue en 2007

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	Date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mr G.23	stade préclinique		16/06/2005	VC, erg, eog, merg	aucune		poursuite du ttmt après le diagnostic
Mme G. 24	maculopathie confirmée	prednisone et D-pénicillamine pour la PR, acébutolol et nicardipine pour l'HTA	13/06/2002	erg, eog			
Mme J. 25	maculopathie en œil de bœuf	indométacine pdt quelques mois en 1991	30/11/1992	CV, VC, erg, eog, angio	difficulté à la lecture	suivi ophtalmologique correct mais examens non adaptés	à + de 10 ans après le diagnostic, 5/10 à OD et OG, scotome
Mr J.26	stade préclinique	ttmt cardiaque	06/12/2002	erg, eog	aucune		en 2006, 8/10 OD et OG, FO normal
Mr L. 27	maculopathie en œil de bœuf	non	17/03/1998	FO, CV, erg, eog, angio	héméralopie, perd les lignes à la lecture, pas de canne blanche, est accompagné tout le temps	automédication sans aucun contrôle pdt 30 ans. Le patient souffre d'un problème psychiatrique.	quasi cécité
Mme L. 28	stade préclinique	non	10/11/2004	erg, eog	aucune	longue durée de traitement	patiente perdue de vue, son ophtalmologiste ne sait même pas si l'HCQ a été arrêté

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	Date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mme L. 29	stade préclinique	D-pénicillamine, kétoprofène	28/05/1990	CV, VC, erg, eog, pev	Trouble du CV et baisse de l'AV de près	bonne surveillance les dix premières années, puis arrêt de la surveillance ophtalmologique ensuite	évolution vers la malvoyance grave en 1990,
Mme L. 30	maculopathie en œil de bœuf	prednisone 3 à 5 mg/jour et indométacine 25 à 100 mg/jour	15/10/2003	CV, erg, eog, merg, angio	aucune	défaut de surveillance. L'appareil utilisé pour le CV n'étudiait que les 4° centraux. Il commence à s'altérer qu'au bout de 7 ans de ttmt.	
Mme M. 31	maculopathie confirmée		17/12/2001	erg, eog		ne sait pas car bonne surveillance ophtalmologique pourtant	
Mme M. 32	stade préclinique		01/04/1994	erg, eog			atteinte de l'erg et de l'eog, arrêt du ttmt pdt 1 an et reprise à 1 cp sans problème
Mme P. 33	maculopathie en œil de bœuf		03/01/2001	CV, VC, diaFO erg, eog, merg	Baisse de l'AV de loin et de près depuis 18 mois, photophobie + + héméralopie ++	aucune surveillance ophtalmologique	aggravation du CV, de l'AV et du FO avec une AV de 3/10 OD et 4/10 OG en 2004

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	Date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mme P. 34	maculopathie en œil de bœuf	diosmine 500 4cps/j, acéprométazine +acépromazine+clorazépate dipotassique 1cp au coucher, calcium et vit D3 2cps/j, magnésium et vit B6, psyllium 2 sachets matin et 1 le soir.	21/05/2003	erg, eog	petite baisse de l'AV OD	bonne surveillance ophtalmo avec FO VC et CV, mais l'ophtalmo traitant n'a pas fait le diagnostic.	Revue 2 ans plus tard avec stabilisation des lésions
Mme P. 35	stade préclinique	calcium 500 vit D 2 cps/j ; macrogol 3350 1 cp/j ; buspirone 1/2 cp/j ; zopiclone 1/2 cps/j	09/04/2002	erg, eog, angio	Aucune		Arrêt du tmt en 2003, en 2005 AV de près de 10/10, en 2006 début de cataracte, mais FO reste normal.
Mme Q. 36	maculopathie en œil de bœuf		03/11/1997	CV, VC, erg, eog, angio, pev	baisse d'AV bilatérale	aucune surveillance ophtalmologique	
Mme R. 37	maculopathie confirmée	aténolol et Tanakan®	20/08/1993	CV, VC, erg, eog	baisse d'AV	ignorance des effets secondaires oculaires de la chloroquine et aucune surveillance n'était effectuée à cette époque là.	revue en 2000, 7 ans après arrêt de la chloroquine
Mme R. 38	maculopathie en œil de bœuf	dextropropoxyphène, fibroguanine	07/04/1992	CV, FO, angio	Baisse d'AV OD importante, hallucinations visuelles	ignorance des effets secondaires oculaires de la chloroquine et aucune surveillance n'était effectuée à cette époque là.	cécité

N° du patient	type d'atteinte	traitements associés	Date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	pourquoi atteinte oculaire ?	évolution
Mme R. 38	maculopathie en œil de bœuf	dextropropoxyphène, fibroguanine	07/04/1992	CV, FO, angio	Baisse d'AV ODG importante, hallucinations visuelles	ignorance des effets secondaires oculaires de la chloroquine et aucune surveillance n'était effectuée à cette époque là.	cécité
Mme R. 39	stade préclinique		03/04/2002	CV, erg, eog, angio	Rien puis baisse d'AV	DMLA masquant une intoxication	
Mme R. 40	maculopathie en œil de bœuf	perindopril 2mg 1cp/j, prednisone 5mg 2cps/j, diltiazem LP 200, trinitrine10 et fluindione	19/06/2002	erg, eog, angio	Baisse d'AV	Une DMLA a masqué l'intoxication à l'hydroxychloroquine	patiente non revue par son ophtalmologiste
Mme R. 41	stade préclinique		22/10/2003	CV, VC, angio, oct		intoxication malgré une faible dose et une surveillance bien conduite	pas revue depuis le diagnostic
Mme R. 42	maculopathie en œil de bœuf	acétylsalicylate de lysine	30/11/2004	CV,erg,eog,merg, oct	brouillard visuel, perte des couleurs, surtout OG, gêne à la lecture	manque de surveillance ophtalmologique	
N° du patient	type d'atteinte	Traitements associés	Date du diagnostic	Bilan réalisé au moment du diagnostic	Plainte fonctionnelle du patient	Pourquoi atteinte oculaire ?	évolution

Mme S. 43	maculopathie confirmée	aucun	28/08/1997	erg, eog	ne lit plus depuis 2 ans		revue 3 ans après arrêt de la chloroquine avec AV de loin et de près stable, CV avec scotome central, rééducation orthoptique basse vision.
Mme S. 44	maculopathie en œil de bœuf	cyamémazine, levothyroxine, zolpidem, prednisone	17/02/2005		baisse d'AV	Ne sait pas	toujours suivi par son ophtalmologiste
Mme S. 45	maculopathie confirmée		30/07/2004	CV, VC, erg, eog, merg, angio	aucune	suivi très correct, mais discordance entre les examens : CV, VC et merg anormaux, atteinte atypique à l'angio et l'oct, erg et eog normaux	
Mr S. 46	stade préclinique		21/12/2005	erg, eog, ret	aucune		poursuite du ttmt, en 2006 prend toujours 1 cp/j
Mme S. 47	stade préclinique		22/04/2003	erg, eog	aucune	durée du traitement	toujours suivi par le Dr Zanlonghi
Mme T. 48	stade préclinique		21/05/2003	erg, eog		durée du traitement	pas revue depuis 3 ans
Mr T. 49	stade préclinique		06/01/2003	erg, eog	aucune		conseil d'arrêt du traitement

SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE
CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
INSTITUT DE BIOLOGIE - HOTEL DIEU

Annexe 1

9, Quai Moncousu, 44093 NANTES Cedex 1

Docteur,

Nantes, le

Monsieur

Etudiante en sixième année de pharmacie, Aurélie Guillet réalise actuellement une thèse sur les effets indésirables oculaires entraînés par la prise d'antipaludéens de synthèse, sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance.

Encadré et soutenu par le Docteur Zanlonghi, ophtalmologiste à la clinique Sourdille de Nantes, ce travail porte tout particulièrement sur les cas de **rétinopathies possiblement induites par les antipaludéens de synthèse**.

Le diagnostic d'une rétinopathie chez l'un de vos patients, monsieur Y, nécessite des compléments d'informations pour établir l'imputabilité au traitement. Nous sollicitons donc votre aide :

Pourriez-vous préciser quels étaient **les autres traitements pris par monsieur Y** en date du ...

Il est bien évident qu'à l'issue de la synthèse de tous les cas, l'anonymat des patients et des praticiens sera préservé pour la rédaction du travail de thèse. La date de soutenance vous sera communiquée dès que possible.

Si vous souhaitez plus d'informations sur ce travail, vous pouvez contacter Madame le Dr.Chiffolleau. La réponse peut se faire soit par téléphone au 02-40-08-40-96.soit par mail (anne.chiffolleau@chu-nantes.fr.) soit au moyen de l'enveloppe jointe.

Dans l'attente d'une réponse, en vous remerciant à l'avance de votre participation, nous vous prions d'agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations les meilleures.

Dr A. Chiffolleau

Dr X. Zanlonghi

A Guillet

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 805-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique



PHARMACOVIGILANCE

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> Prénom (première lettre) <input style="width: 15px; height: 15px;" type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	Date de naissance <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> ou Age <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Poids <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Taille <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? <input type="checkbox"/> Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? <input type="checkbox"/> Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N°
Déparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? <input type="checkbox"/> Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? <input type="checkbox"/> Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/> N°

En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N°	
Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacien qui a délivré le produit

En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot	

Effet Département de survenue <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> Date de survenue <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> Durée de l'effet <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	---

CONCLUSION

Malgré l'arrivée de nouveaux médicaments, le bénéfice thérapeutique des APS reste important chez une proportion non négligeable de patients pour lesquels les traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués.

La maculopathie aux APS (hydroxychloroquine (Plaquenil®) et chloroquine (Nivaquine®)) est devenue exceptionnelle grâce à la surveillance rigoureuse exercée par les ophtalmologistes. Même si cet effet est bien connu par tous, il ne faut pas moins le négliger puisque de nouveaux cas sont encore diagnostiqués aujourd'hui. Il s'agit donc bien d'un risque faible mais bien réel d'intoxication iatrogène mettant en jeu le pronostic visuel des patients. Cette étude met en évidence la surveillance rigoureuse indispensable pour dépister une imprégnation rétinienne, connue le plus souvent pour être insidieuse et progressive. Malgré l'apparente facilité de la surveillance des APS, chaque patient est un cas particulier susceptible d'avoir des problèmes propres. Il est encore difficile de déterminer un seuil quantitatif qui délimite le risque d'apparition de la maculopathie toxique, le seuil de sensibilité individuel est très variable. Il n'existe pas de prévention ni de traitement à cette toxicité qui, habituellement, est irréversible et nécessite un diagnostic précoce.

A l'heure actuelle où d'une part de nouvelles techniques électrophysiologiques précises apparaissent en clinique (ERG multifocal, ERG-pattern) et où d'autre part, il est devenu nécessaire de déterminer les stratégies les plus efficaces, les moins coûteuses et les moins pénibles pour les patients, nous avons dans cette étude, proposé une stratégie de surveillance qui nous semble être la plus judicieuse. Des arbres décisionnels sont présentés à la fin de ce travail de thèse.

Mais cette surveillance doit être adaptée à chaque patient. La responsabilité médicale est engagée sur la poursuite ou non des APS afin d'éviter une pathologie iatrogénique lourde de conséquence.

Conduite à tenir pour un patient traité par hydroxychloroquine (Plaquenil®)

en fonction du niveau initial de risque du patient :

« à faible risques » :

- âge < 65 ans
- traitement depuis moins de 5 ans
- posologie $\leq 6,5$ m/kg/j (masse maigre du sujet)
- pas d'anomalie rénale, hépatique, rétinienne associée

« à risque, avec atteintes réiniennes » :

- (si une d
- si une anomalie rétinienne a été décelée et si le traitement est malgré tout institué.
- âge <
- prise
- posol
- prése

Défaut de surveillance visuelle chez un patient traité par hydroxychloroquine (Plaquenil®)

Le patient se présente chez l'ophtalmologiste

chercher le niveau de risque du patient en fonction :
- de son âge
- de la posologie de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)
- de la durée du traitement
- de la présence d'une anomalie rénale, hépatique ou rétinienne

« à faible risques »

« à risques, sans atteinte rétinienne »

« à risque, avec atteintes rétinienes »

depuis combien de temps le patient n'a pas été suivi par un ophtalmologiste ?

> 18 mois

> 12 mois

> 6 mois

Si le patient n'a pas été suivi régulièrement ou si il n'a jamais eu de bilan préalable chez un ophtalmologiste :

Réalisation d'un bilan complet :

Champ visuel automatisé central,
vision des couleurs au test 15 Hue de Lanthony désaturé,
Electrorétinogramme, ERG multifocal
Electro-oculogramme,
Rétinographie = fond d'œil
OCT ou Angiographie

Présence d'anomalies rétinienes



Oui

Diminution de la posologie
ou arrêt du traitement



Non

Continuer le traitement
et reprendre une surveillance régulière

Conduite à tenir pour un patient traité par hydroxychloroquine (Plaquenil®)

en fonction du niveau initial de risque du patient :

« à faible risques » :

- âge < 65 ans
- traitement depuis moins de 5 ans
- posologie $\leq 6,5$ m/kg/j (masse maigre du sujet)
- pas d'anomalie rénale, hépatique, rétinienne associée



surveillance tous les ans pendant les cinq premières années de traitement puis tous les 18 mois :

bilan ophtalmologique identique au bilan pré-thérapeutique, à savoir :

- Un examen clinique approfondi
- Deux des trois examens complémentaires choisis initialement.

« à risques, sans atteinte rétinienne » :

(si une des seules conditions est présente)

- âge < 65 ans
- prise d'APS depuis plus de 5 ans
- posologie $\geq 6,5$ mg/kg/j
- présence d'anomalies rénales ou hépatiques



surveillance tous les 12 mois :

bilan ophtalmologique identique au bilan pré-thérapeutique, à savoir :

- Un examen clinique approfondi
- Deux des trois examens complémentaires choisis initialement.

Après 10 ans de traitement : tous les six mois

« à risque, avec atteintes rétinienes » :

- si une anomalie rétinienne a été décelé et si le traitement est malgré tout institué.



surveillance tous les 6 mois :

bilan ophtalmologique identique au bilan pré-thérapeutique, à savoir :

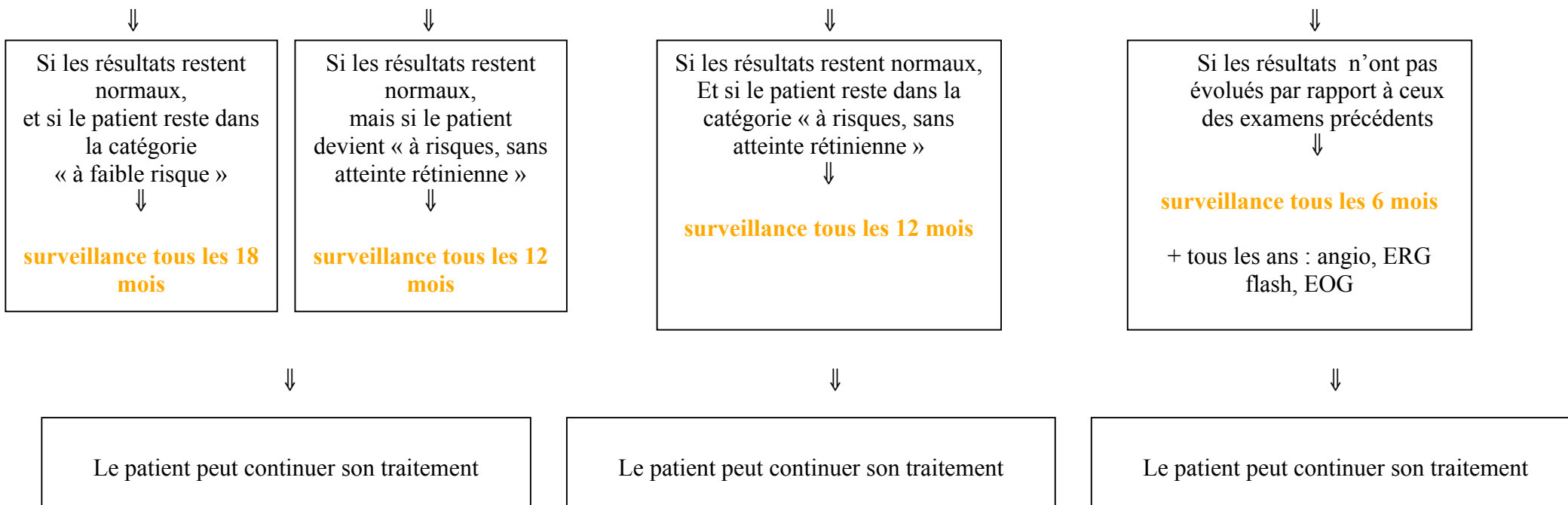
- Un examen clinique approfondi
- Deux des trois examens complémentaires choisis initialement.

Tous les ans :

- angiographie
- électrophysiologie explorant la fonction globale de la rétine (ERG flash et EOG).

L'interprétation se fait en comparant les résultats avec ceux des examens précédents : modification subite, progression ?

Le patient étant son propre témoin

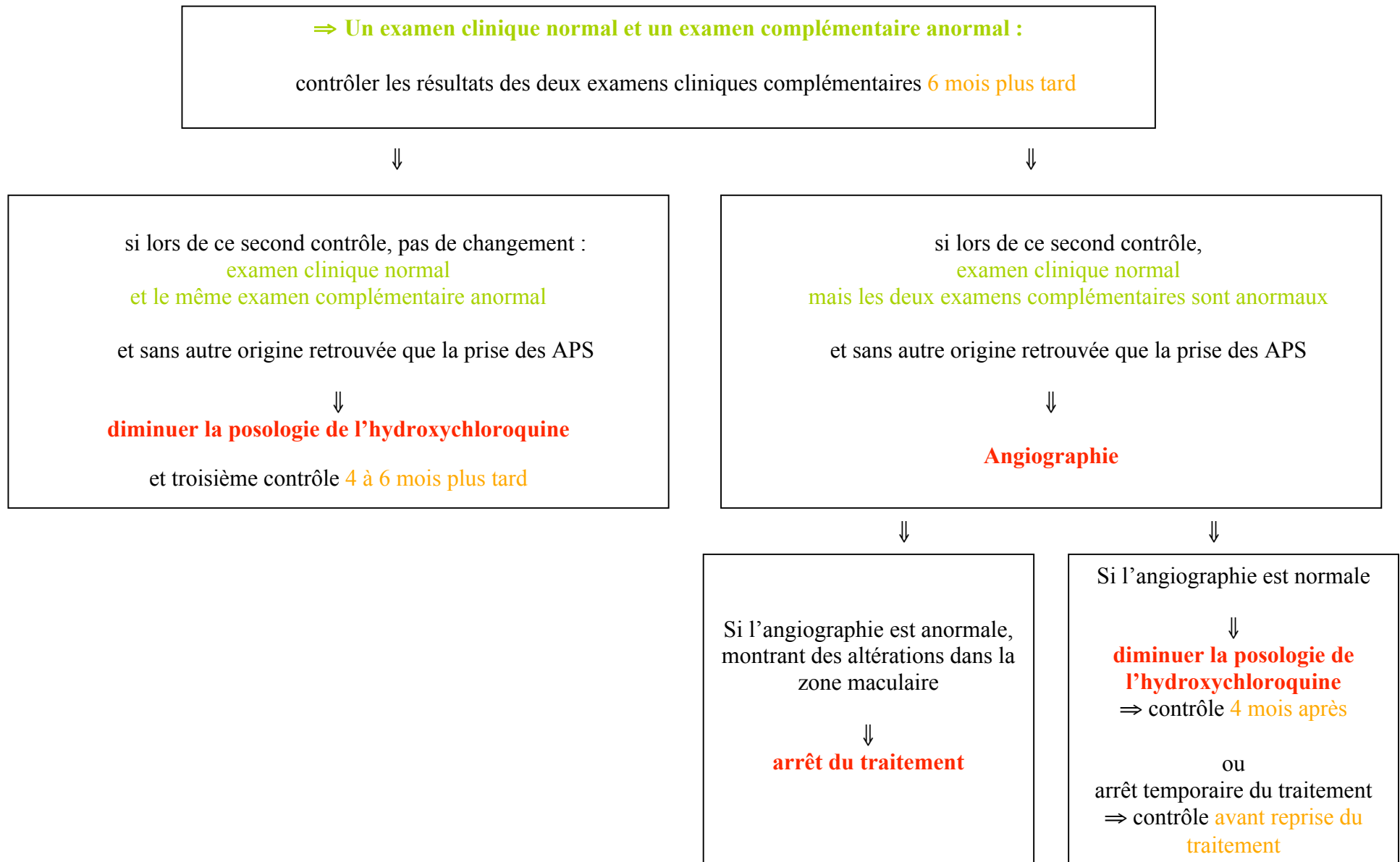


Rôle du pharmacien :

- Etre à l'écoute du patient
- Savoir reconnaître les signes d'appel de l'atteinte (baisse de la vision, gêne à la lecture...)

En cas d'anomalie :

- vérifier l'absence de facteurs oculaires (cataracte, glaucome, modification de la réfraction...)
- vérifier l'absence de facteurs intercurrents généraux,
- vérifier l'absence de surdosage,
- rechercher des troubles du milieu perturbant les mesures des appareils (ERG, EOG...)



⇒ Un examen clinique normal et deux examens complémentaires anormaux :

Si possible, **diminuer immédiatement la posologie**

Et contrôler les résultats des deux examens cliniques complémentaires **4 mois plus tard**



si lors de ce second contrôle, pas de changement :
examen clinique normal
et deux examens complémentaires anormaux

et sans autre origine retrouvée que la prise des APS



angiographie

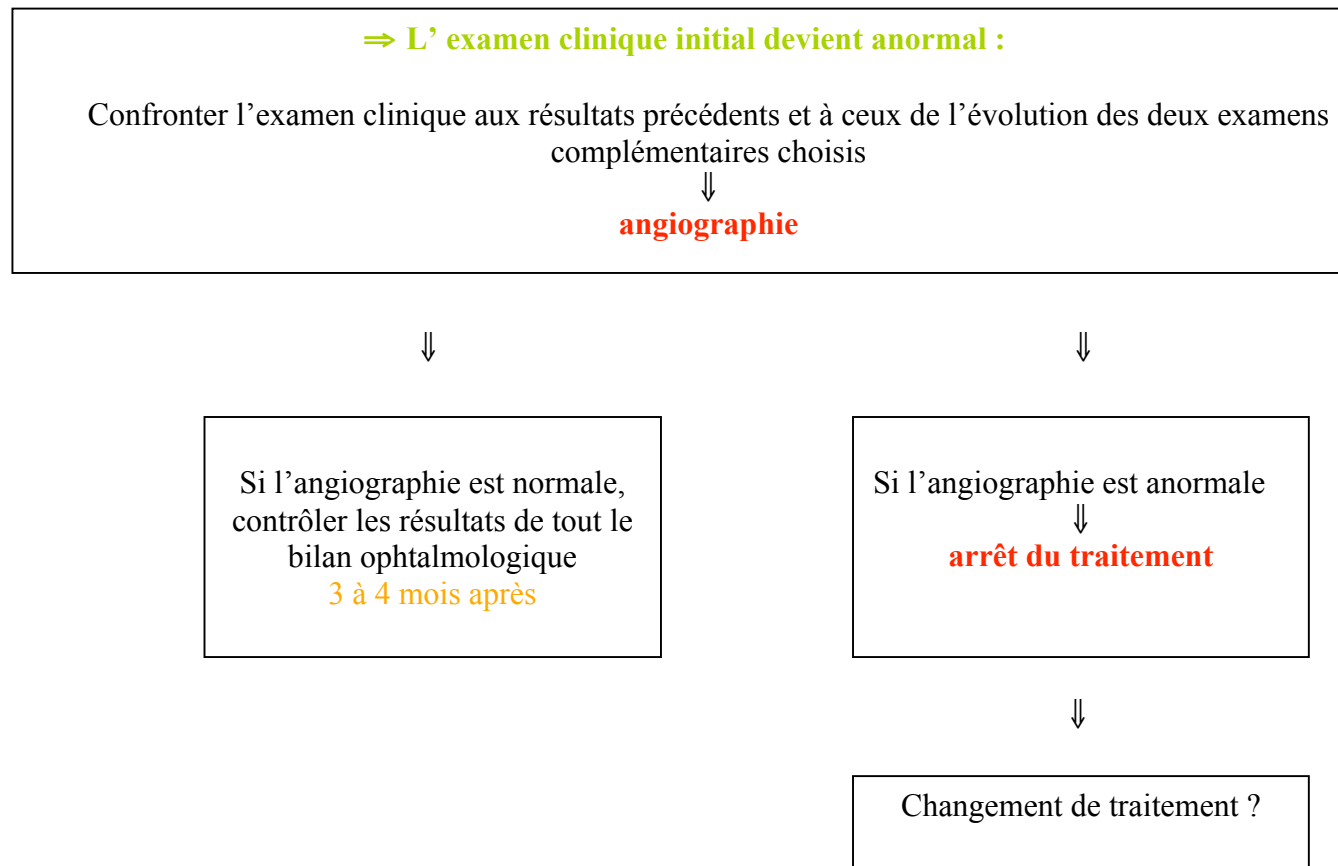
(voir ci-dessus conduite à tenir selon résultats de l'angiographie)

si lors de ce second contrôle,
examen clinique normal
mais qu'un seul examen complémentaire est anormal

et sans autre origine retrouvée que la prise des APS



troisième contrôle **4 à 6 mois plus tard**



Conduite à tenir

Prescription d'hydroxychloroquine (Plaquenil®)



Examen clinique par le spécialiste ou le généraliste :

âge, poids, taille, pathologie pour laquelle le traitement est prescrit, anomalies rénales et/ou hépatiques associées, dose journalière prescrite, durée du traitement, antécédents éventuels d'un traitement par APS.

Information au préalable du patient sur les bénéfices du traitement mais aussi des risques pour la fonction visuelle (fiche d'information à remettre)



Bilan pré-thérapeutique chez un ophtalmologiste* :

(si possible avant la mise sous hydroxychloroquine ou au plus tard dans les 3 mois qui suivent la première prise) :

⇒ Réalisation d'un bilan ophtalmologique clinique complet au préalable comprenant :

- mesure de la réfraction, acuité visuelle de loin et de près
- examen à la fente = fond d'œil
- prise de la tension oculaire
- examen très précis de la rétine, et en particulier de la macula

⇒ Examens complémentaires, deux parmi les trois :

- champ visuel automatisé central (des 10 – 15 degrés centraux)
- vision des couleurs au test 15 Hue de Lanthony,
- ERG maculaire : ERG multifocal ou ERG pattern

* à adapter selon le patient

recherche d'antécédents ou de pathologies ophtalmiques



Classification du niveau de risque du patient par l'ophtalmologiste :

- « à faible risques » :**
- âge < 65 ans
 - pas d'anomalie rénale, hépatique, rétinienne associée
 - posologie $\leq 6,5$ m/kg/j (masse maigre du sujet)

« à risques, sans atteinte rétinienne » si une seule des conditions est présente en début de traitement :

- âge < 65 ans
- traitement pour lupus érythémateux disséminé
- prise antérieure d'APS depuis plus de 5 ans
- posologie $\geq 6,5$ mg/kg/j
- présence d'anomalies rénales ou hépatiques

« à risque, avec atteintes rétiniennes » :

- si une anomalie rétinienne a été décelé et si le traitement est malgré tout institué.



La mise en route du traitement est :

Autorisée :

- Si pas d'anomalies ophtalmiques :
examens cliniques et complémentaires normaux

Contre-indiquée :

- Si un des examens cliniques ou complémentaires est anormal.
⇒ éventuellement examens complémentaires pour préciser l'état de la rétine (photographie du fond d'œil et angiographie) et celui de son fonctionnement global (neuro-rétine par ERG-flash et épithélium pigmentaire par EOG.)

Toute pathologie maculaire préexistante devrait être une contre-indication à l'hydroxychloroquine.

Si la pathologie en cause engage le pronostic vital, la responsabilité de la prescription incombe au médecin prescripteur d'informer le patient.



Rôle du pharmacien :

Vérification de la posologie

dose maximale 6,5 mg/kg/j (masse maigre du sujet)
(soit 2 cp/j d'hydroxychloroquine pour un sujet de 60 Kg)

Informations générales au patient sur les risques visuels
et la nécessité d'une surveillance régulière chez l'ophtalmologiste

Dispensation de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)



Modes et rythmes de surveillance :

- en fonction de la classification du niveau de risque du patient
- auto-évaluation par le patient par la grille d'Amsler

Défaut de surveillance visuelle chez un patient sous hydroxychloroquine (Plaquenil®)

