

Surveillance ophtalmologique des patients sous APS au long cours : analyse d'une population de 925 patients

I. Ingster-Moati (1), M. Crochet (2), E. Manchon (1), D. Anquetil (1), C. Lestrade (1), A. Jacob (1), D. Le Brun (1), E. Albuissou (3)

(1) Service de Biophysique, Hôpital Lariboisière, Université Paris 7, INSERM-U483, Paris.

(2) Cabinet Ophtalmologique, Creil.

(3) Laboratoire de Biostatistique, Informatique Médicale et Technologie de Communication, CHU de Nancy/Université Nancy I, Nancy.

Communication affichée lors du 109^e congrès de la SFO en mai 2003.

Il n'y a aucun lien financier pouvant faire l'objet d'un conflit d'intérêt.

Correspondance : I. Ingster-Moati, Service de Biophysique, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris.

E-mail : isabelle.ingster-moati@lrh.ap-hop-paris.fr

Reçu le 9 juillet 2003. Accepté le 23 décembre 2003.

Analysis of 925 patients on long-term hydroxychloroquine or chloroquine treatment: results of ophthalmological screening

I. Ingster-Moati, M. Crochet, E. Manchon, D. Anquetil, C. Lestrade, A. Jacob, D. Le Brun, E. Albuissou

J. Fr. Ophthalmol., 2004; 27, 4: 367-373

Purpose: The aim of this 4-year study was to analyze the population referred to our laboratory for the visual follow-up of hydroxychloroquine or chloroquine treatment.

Material and methods: We received 925 patients: 78% female, 22% male. For each patient, a 13-item criteria was filled out and regular exams were performed. The pathologies were divided in to 4 groups: rheumatoid polyarthritis (P), lupus (L), sarcoidosis (S), others (O).

Results: The pathologies were distributed as follows: 48% "P", 29% "L", 3% "S", 1% "P + L", 19% "O". Of these patients, 19% had less than 1 year of treatment, 73% 1-10 years and 8% more than 10 years. The screening exposed no retinal intoxications but 3% presented pre-clinical intoxication (PCI) and 80% were allowed to continue their treatment. The most important statistical results were: 1) a significant relation between the PCI and the duration of the treatment ($p < 0.001$); 2) a non-significant relation between the PCI and the daily dose ($p = 0.417$); and 3) a significant relation between PCI and the cumulative dose ($p = 0.003$).

Conclusion: The results shows the advantage of the ERG in screening to prevent anti-malarial retinal toxicity. This study confirms that the cumulative dose seems to be more important than the daily dose, but we agree with the international consensus to respect a daily dose under 6.5 mg/kg/d. The results also demonstrated that, with this large and diversified population, there is a need for prospective and multi-centric studies. With the above results, international standards should be established in order to obtain the most efficient screening for each category of patient.

Key-words: Maculopathy, pre-clinical toxicity, hydroxychloroquine, chloroquine, electroretinogram.

Surveillance ophtalmologique des patients sous APS au long cours : analyse d'une population de 925 patients

But : La toxicité des anti-paludéens de synthèse (APS), hydroxychloroquine et chloroquine, est bien connue. Elle se traduit par une maculopathie bilatérale et irréversible. Sa prévention est une nécessité. Elle repose sur l'examen ophtalmologique clinique et para-clinique comprenant champ visuel (CV), vision des couleurs (VC), électro-rétinogramme (ERG) et électro-oculogramme (EOG). Le but de cette étude a été d'analyser, dans le cadre de la prévention de la rétinopathie, une série de patients sous APS au long cours.

Actuellement en France, 40 000 patients sont sous traitement par anti-paludéens de synthèse (APS) au long cours, nombre en augmentation de 30 % par rapport aux années 90. La maculopathie aux APS (hydroxychloroquine (Plaquénil®) et chloroquine (Nivaquine®)) est devenue exceptionnelle grâce à la surveillance rigoureuse exercée par les ophtalmologistes. La fréquence de la rétinopathie aux APS est de 0,08 à 2 % [1]. Cette rétinopathie est redoutable et peut continuer à évoluer malgré l'arrêt du traitement [2, 3]. À l'heure où d'une part de nouvelles techniques électrophysiologiques précises apparaissent en clinique (électro-rétinogramme multifocal et électrorétinogramme-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, il nous a paru intéressant de présenter l'analyse d'une population des 925 patients adressés dans notre laboratoire pendant 4 ans dans le cadre de la prévention de cette maculopathie iatrogène.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Chaque patient adressé dans notre laboratoire a subi au préalable un

Matériel et méthodes : Neuf cent vingt-cinq patients ont été suivis entre 1995 et 1998 dans notre laboratoire : 78 % de femmes pour 22 % d'hommes. Tous les patients ont rempli une fiche de suivi de 13 items et ont bénéficié d'un ERG.

Résultats : Quarante-huit pour cent des patients sont atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), 29 % de lupus (L), 1 % de PR et lupus associé, 3 % de sarcoïdose et 19 % de pathologie autre. La durée du traitement de moins d'un an pour 29 % des patients, de 1 à 10 ans pour 73 % et de plus de 10 ans pour 8 %. Aucune intoxication rétinienne n'a été retrouvée mais 3 % des patients ont présenté une intoxication au stade pré-clinique (IPC) ou une pré-maculopathie définie par une altération des examens para-cliniques. L'analyse statistique a montré des corrélations statistiquement significatives entre l'IPC et la durée du traitement ($p < 0,001$) ainsi qu'entre l'IPC et la dose cumulative ($p = 0,003$).

Conclusions : Cette étude montre l'intérêt de l'ERG couplé aux autres examens (CV, VC et EOG) dans le dépistage précoce de l'IPC. Elle confirme que la dose cumulée est plus dangereuse que la dose journalière. Enfin, elle souligne la nécessité d'études prospectives dans chaque catégorie de patients, selon en particulier leur âge et leur dose cumulée, afin de déterminer pour chacun d'entre eux le meilleur examen para-clinique et le rythme de surveillance optimale.

Mots-clés : Maculopathie, anti-paludéens de synthèse, hydroxychloroquine, chloroquine, électrorétinogramme, intoxication pré-clinique.

examen ophtalmologique clinique complet pratiqué par son ophtalmologiste habituel. Une fiche de suivi comprenant 13 items a été remplie. Sont notés la pathologie ayant entraîné la prise d'APS, le type d'APS prescrit, l'âge, le poids et la taille, la date de début de la maladie et du traitement, la posologie journalière, la dose cumulée, la corticothérapie associée ou non, les autres traitements en cours, les antécédents ophtalmologiques et l'état de la fonction rénale.

Ont été exclus de cette étude les patients adressés au laboratoire avec un diagnostic clinique d'intoxication aux APS et dont le traitement était déjà suspendu à la date du bilan électrophysiologique (effectué uniquement pour confirmer l'atteinte rétinienne), et les patients qui présentaient dès le premier contrôle une maculopathie ou bien une rétinopathie contre-indiquant la prise prolongée d'APS.

Les 925 patients retenus dans le cadre de cette étude ont eu au moins un électrorétinogramme (ERG) soit avant traitement soit en cours de traitement. Trois cent quarante et un patients ont également pu bénéficier d'un électro-oculogramme (EOG), d'un champ visuel (CV) central et/ou d'un test de vision des couleurs (VC) au test de 15 Hue désaturé de Lanthony.

Tous les ERG ont été pratiqués selon une procédure identique : protocole court, pose de lentilles sclérales après anesthésie cornéenne et stimulation par 8 flashes achromatiques perçus blancs (W), 8 flashes de grande longueur d'onde perçus rouges (R) et 8 flashes de courte longueur d'onde perçus bleus (B), tous de niveau photopique et délivrés en ambiance scotopique. Le signal est recueilli sur une durée de 250 ms. Les amplitudes et les temps de culmination des ondes « a » et « b » ont été calculés. Les EOG ont été réalisés selon le protocole international avec calcul des valeurs minimales, maximales et des rapports d'Arden.

Au terme de ce bilan, le patient est autorisé à poursuivre son traitement sous réserve d'un nouveau contrôle (en principe 1 an après), ou bien une diminution voire un arrêt temporaire du traitement est demandé au médecin traitant suite à l'intoxication rétinienne au stade pré-clinique (IPC). L'IPC (ou pré-maculopathie) est définie par la modification des paramètres de surveillance telle que la diminution des amplitudes de l'ERG par exemple, et ce sans autre cause

ophtalmologique que la prise des APS et l'absence d'atteinte clinique telle qu'une baisse d'acuité visuelle ou de tout autre signe clinique.

En pratique, on conclut plus précisément à la survenue d'une IPC si les amplitudes des ondes « b » de l'ERG diminuent d'au moins 20 % par rapport à celles de l'examen précédent (le sujet étant son propre témoin et tous les paramètres étant constants par ailleurs), ceci en particulier aux stimulations achromatiques (perçues blanches) et aux stimulations de courte longueur d'onde (perçues bleues). Cette diminution d'amplitude doit être accompagnée d'une augmentation du temps de culmination de cette onde « b » de plus de 10 % aux stimulations de courte longueur d'onde. L'intoxication clinique, quant à elle, est définie comme une baisse d'acuité visuelle imputable aux APS avec confirmation de l'atteinte au fond d'œil et/ou à l'angiographie rétinienne ou à l'examen par SLO.

Un descriptif général de la population a été effectué. Une répartition en 6 groupes selon la pathologie traitée a été établie : groupe « polyarthrite rhumatoïde » (« PR »), groupe « lupus » (« L »), groupe « PR et L », groupe « sarcoïdose » (« S »), groupe « autres pathologies » (« AP ») et groupe « pathologies non définies » (« PND »).

L'analyse statistique réalisée a étudié tout particulièrement la survenue d'une IPC en fonction de la posologie journalière, de la durée du traitement et de la dose cumulée. Les tests utilisés sont la comparaison de moyennes paramétriques (t Student, Anova) ou non paramétriques (Kruskal et Wallis, Friedman) selon la distribution des variables, le test du χ^2 avec ou sans la méthode exacte de Fisher, la corrélation linéaire paramétrique ou non paramétrique (Spearman).

RÉSULTATS

Neuf cent vingt-cinq patients sous APS au long cours ont été étudiés sur une période de 4 ans (du 01 janvier 1995 au 31 décembre 1998). Ils ont tous eu au moins un ERG et 30 % d'entre eux (282 patients ont eu au moins un EOG).

Quatre-vingt seize pour cent des patients sont sous hydroxychloroquine (Plaquénil®) et 4 % sont sous chloroquine (Nivaquine®). Soixante pour cent des patients sont sous corticothérapie au long cours associée aux APS et 40 % sont sans corticothérapie.

On trouve 78 % de femmes et 22 % d'hommes. La répartition selon l'âge suit une courbe de Gauss (fig. 1) avec un âge moyen des femmes de 50,5 ans (écart-type de 15,6 ans) et un âge moyen des hommes de 53,1 ans (écart-type de 14,9 ans). L'étude du sexe et de l'âge montre un résultat significatif ($p = 0,038$) : à savoir que dans cette population, les femmes sont statistiquement moins âgées que les hommes.

La distribution selon la pathologie est la suivante : 48,3 % de patients sont atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), 28,9 % de lupus, 3,1 % de sarcoïdose, 1,3 % de PR et lupus associé, 12,9 % des patients sont atteints d'une autre pathologie et 5,5 % d'une pathologie non définie (fig. 2). L'étude âge/pathologie montre une différence d'âge très hautement significative ($p < 0,001$) à savoir que les patients des groupes « PR » et « PR + L » sont plus âgés que les groupes « L » et « S ».

L'âge moyen de début de la maladie traitée par les APS est de 44 ans (écart-type de 15 ans). Le délai moyen entre le début de la maladie et le début du traitement est de 3 ans. Le maximum est de 47 ans et concerne une patiente ayant une PR depuis 1950 et traitée par APS en 1997.

La dose journalière moyenne est de 5,54 mg/kg/j. Six pour cent des patients ont été vus avant traitement. Soixante-cinq pour cent des patients sont en dessous de la dose journalière de 6,5 mg/kg/j et 29 % des patients sont au-dessus. L'étude dose journalière/pathologie n'est pas significative. Autrement dit, la posologie journalière ne varie pas en fonction du groupe pathologique.

Dix-neuf pour cent des patients ont moins d'un an de traitement, 73 % ont de un an à 10 ans de traitement et 8 % des patients ont plus de 10 ans de traitement (fig. 3). L'étude durée du traitement/pathologie montre

que les groupes « L » et « PR + L » ont une durée de traitement significativement plus longue que les groupes « PR », « S », « AP » et « PND ».

Les doses cumulées s'étendent de 0 g à 3 723 g (moyenne à 532 g) avec une patiente à 6 280 g (patiente née en 1915, atteinte de lupus depuis 1935, sous APS depuis 1955, dernier contrôle en 1998, sans problème ophtalmologique, ni intoxication rétinienne) (fig. 4). Cinquante-quatre pour cent des patients ont des doses cumulées entre 0 g et 300 g, 40 % entre 300 g et 1 800 g et 6 % des patients ont des doses cumulées supérieures à 1 800 g. L'étude dose cumulée/pathologie montre une différence très significative entre la dose cumulée dans le groupe « L » et le groupe « PR et L » comparée à celle des autres groupes ($p < 0,001$), ceux-ci ayant des doses cumulées plus importantes que les autres groupes pathologiques. L'étude dose cumulée/durée de traitement montre un résultat attendu et statistiquement significatif ($p < 0,001$).

Le nombre moyen total de contrôles effectués dans notre laboratoire pour chacun des patients répertoriés dans cette étude est de 3,2 : 37 % sont venus une fois dans notre laboratoire, 38 % de 2 à 4 fois, 22 % de 5 à 10 fois et 3 % sont venus plus de 10 fois entre 1981 et 1998. Le maximum est de 26 contrôles pour une patiente née en 1916, atteinte de PR depuis 1971. Elle était sous Plaquénil® à raison de 3 mg/kg/j depuis 1984 soit une durée de traitement de 11 ans pour une dose cumulée de 800 g : le dernier contrôle était effectué en 1995. Elle est venue 2 à 3 fois par an car elle présentait une très forte myopie (13 dioptries) et une amblyopie, d'où sa surveillance très rapprochée.

Au cours du suivi dans notre laboratoire et au terme du dernier bilan ophtalmologique clinique et para-clinique, effectué entre 1995 et 1998, aucun de ces 925 patients n'a présenté d'intoxication rétinienne clinique (fig. 5) :

- 80 % des patients ont été autorisés à poursuivre leur traitement par APS au long cours ;
- 17 % des patients ont suspendu leur traitement par APS pour une raison autre qu'ophtalmologique

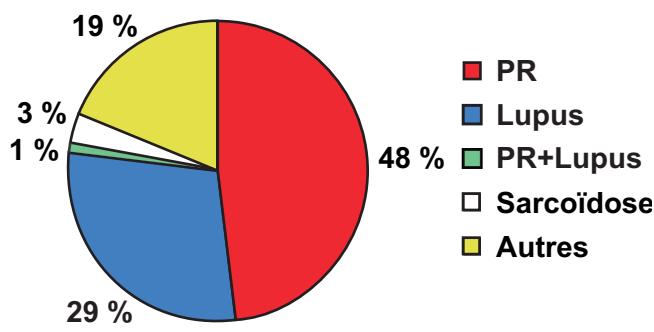
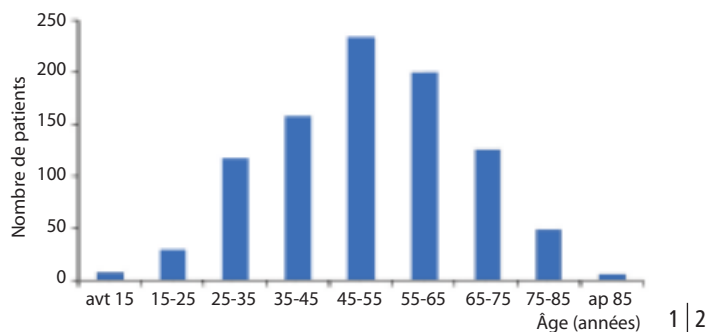
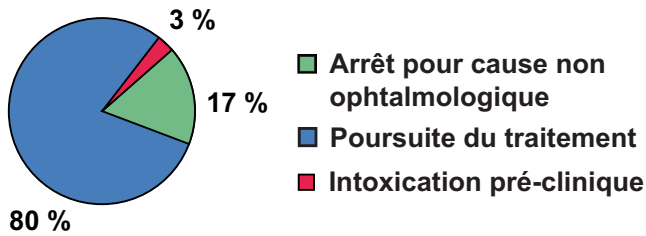
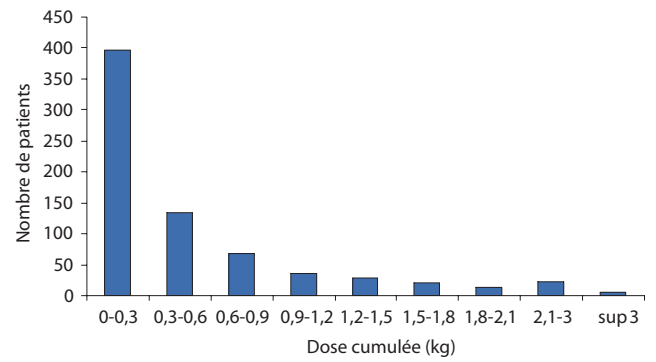
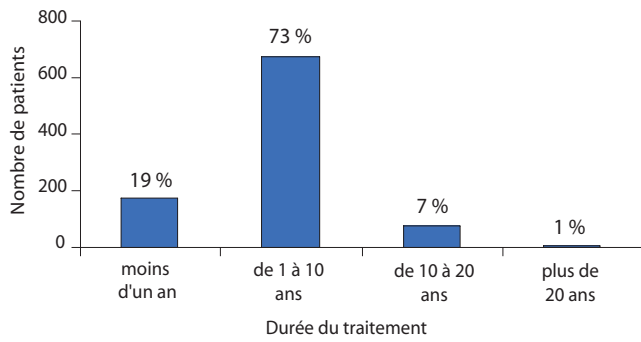


Figure 1 : Répartition en âge des patients.

Figure 2 : Répartition en pathologie.



3	4
5	

Figure 3 : Répartition selon la durée de traitement.

Figure 4 : Répartition selon la dose cumulée.

Figure 5 : Décision au terme du bilan.

(inefficacité du traitement, changement de thérapeutique, rémission de la maladie,...) ;

– et 3 % ont présenté une intoxication au stade pré-clinique (IPC) et ont dû diminuer voire arrêter leur traitement de façon temporaire ou définitive (fig. 6).

L'analyse statistique met en évidence une relation significative entre la survenue de l'IPC et l'âge

($p < 0,001$), à savoir que les sujets ayant présenté une IPC sont statistiquement plus âgés, entre l'IPC et la durée du traitement ($p < 0,001$), entre l'IPC et la dose cumulée ($p = 0,003$), mais également entre l'IPC et la durée de la maladie ($p = 0,021$), mais ce résultat est à rapprocher des résultats concernant l'âge et la dose cumulée.

370

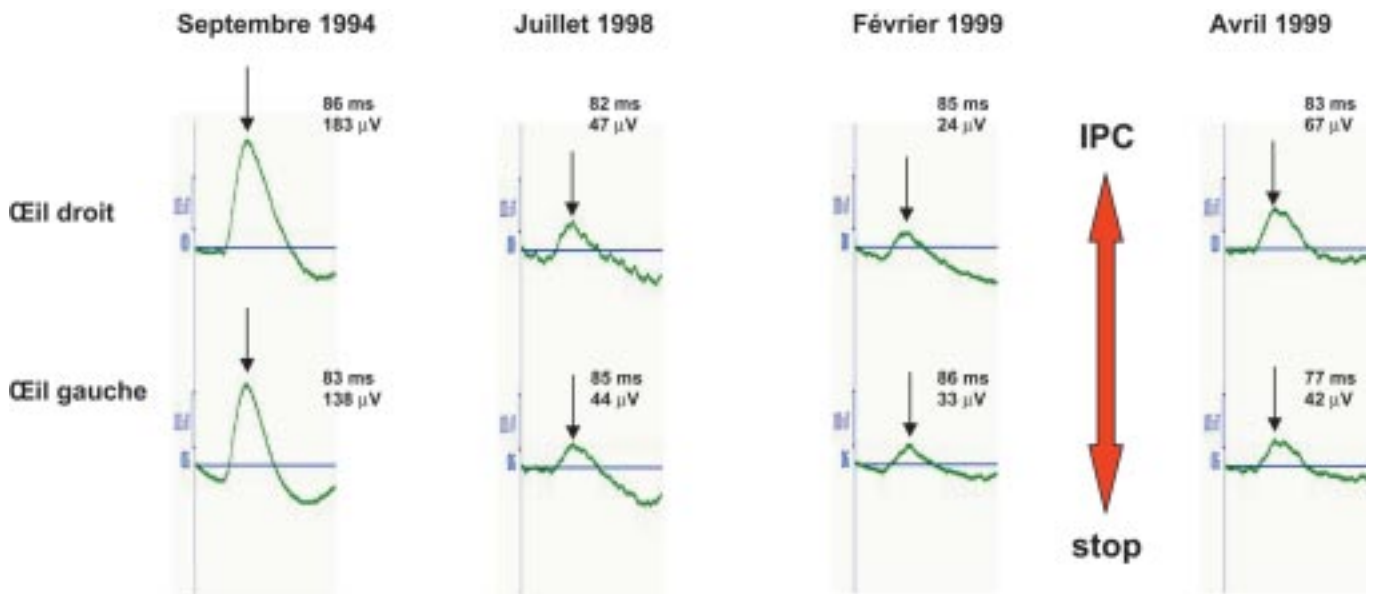


Figure 6 : Exemple d'une intoxication au stade pré-clinique (IPC). Patiente, âgée de 44 ans, atteinte d'un lupus depuis 11 ans sous Plaquénil® à 5,4 mg/kg/j (dose cumulée de 1,6 kg), Cortancyl®, et aphake bilatérale. On note une diminution progressive de l'onde « b », arrêt du traitement et augmentation de l'onde « b » après 4 mois d'arrêt des APS, fond d'œil normal.

En revanche, l'analyse statistique montre une relation non significative entre l'IPC et le sexe (autrement dit l'IPC survient de façon statistiquement identique dans les 2 sexes), entre l'IPC et la dose journalière ($p = 0,417$) et enfin entre l'IPC et la pathologie ($p = 0,964$) ce qui signifie qu'il y a statistiquement autant d'IPC dans chaque groupe pathologique.

DISCUSSION

Devant le nombre, important et en augmentation, de patients sous APS au long cours (environ 40 000 actuellement en France, information fournie par le laboratoire Sanofi-Synthélabo), et compte tenu du danger potentiel de la survenue d'une maculopathie iatrogène, il nous a semblé important d'analyser précisément la population adressée dans notre laboratoire et de faire le point sur la stratégie de surveillance que nous avons adoptée depuis 1981. Cette étude a porté sur la population des 925 patients adressés dans notre laboratoire de 1995 à 1998 dans le cadre de la prévention de la rétinopathie aux APS. Pendant ce même laps de temps, 4 patients se sont présentés avec une intoxication clinique déjà avérée aux APS ; ils ont donc été exclus de cette étude. Ces patients représentent des exemples des conséquences graves du manque de prévention et de suivi régulier sur le plan ophtalmologique.

Étant donné le pourcentage de patients sous Plaquénil® (96 %), les résultats portent en priorité sur cette molécule, tout en sachant qu'il est reconnu depuis fort longtemps que la Nivaquine® possède un pouvoir de toxicité rétinienne plus important que le Plaquénil® et qu'il faut renforcer la surveillance des patients sous Nivaquine® par rapport à celle des patients sous Plaquénil®.

La courbe de la répartition en âge suit une courbe de Gauss qui nous permet de noter l'existence d'un groupe d'enfants (une vingtaine) sous Plaquénil® au long cours pour des pathologies inflammatoires rares. Ils reçoivent des doses pédiatriques (préparations particulières) pour respecter une posologie inférieure à 6,5 mg/kg/j pour le Plaquénil®. Il existe également un groupe de personnes de plus de 75 ans sous APS. Dans ce groupe, se pose le problème de la survenue d'une DMLA qui doit faire interrompre le traitement [4]. Chez les patients présentant une cataracte importante, la seule surveillance rigoureuse est celle effectuée par des EOG. La vision des couleurs et le champ visuel sont altérés par la cataracte, et les amplitudes de l'ERG, en particulier, aux flashes de courte longueur d'onde, perçus « bleus » sont très faibles et donc difficilement comparables d'un contrôle à l'autre.

La répartition en pathologie montre une nette prédominance de 2 pathologies : la polyarthrite rhumatoïde et le lupus. Dans ces 2 pathologies, il peut déjà pré-exister des atteintes ophtalmologiques antérieures à la prise d'APS, et ce en particulier dans le lupus (vascula-

rites rétinienne notamment) d'où la nécessité du bilan pré-thérapeutique. Ce bilan clinique ophtalmologique pré-thérapeutique est absolument indispensable afin de ne pas attribuer par la suite des atteintes ophtalmologiques aux APS alors qu'il y avait une pathologie pré-existante. De plus, une pathologie maculaire pré-existante (foyer toxoplasmique, DMLA) pourrait favoriser la survenue d'une maculopathie aux APS et, dans tous les cas, rend particulièrement difficile la surveillance [4].

Dix-neuf pour cent des patients ont été vus dans la première année du traitement, 73 % ont 1 à 10 ans de traitement et 8 % des patients ont plus de 10 ans de traitement.

Soixante pour cent des patients sont sous corticothérapie orale également au long cours associée à leur traitement par APS. Cette corticothérapie peut 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.

Aucun de ces 925 patients n'a présenté d'intoxication rétinienne clinique (fig. 5) au cours du suivi dans notre laboratoire. Quatre-vingts pour cent des patients ont été autorisés à poursuivre leur traitement par APS au long cours, 17 % des patients ont suspendu leur traitement par APS pour une raison autre qu'ophtalmologique et 3 % ont présenté une IPC et ont dû diminuer voire arrêter leur traitement de façon temporaire ou définitive. Ces 3 % d'IPC retrouvés dans cette étude correspondent au pourcentage retrouvé dans d'autres travaux [5]. Il faut souligner que dans cette étude les patients ont toujours respecté la régularité des contrôles et cela même à plus de 10 ans. En particulier, on peut noter que 9 patients ont plus de 20 années de traitement et 74 patients ont de 10 à 20 années de traitement ; 21 patients sont venus plus de 10 fois au laboratoire entre leur mise sous traitement et le terme de cette étude en 1998.

L'analyse statistique de cette étude montre que la probabilité de l'IPC augmente avec l'âge, la durée du traitement et la dose cumulée. Ceci confirme la désignation de sujets à haut risque de l'AAO [4] qui sont les sujets qui ont plus de 5 ans de traitement et plus de 60 ans mais qui reçoivent également des doses journalières supérieures à 6,5 mg/kg/j pour le Plaquénil® et 3 mg/kg/j pour la Nivaquine® alors que dans cette étude nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre la dose journalière et l'IPC. La dose cumulée est un élément primordial [6-8]. Elle dépend bien entendu tout de même indirectement de la posologie journalière. C'est pourquoi nous proposons de déterminer, le plus tôt possible avec le médecin prescripteur des APS, la dose minimale efficace pour traiter la pathologie inflammatoire et non toxique pour sa vision.

Nous avons également noté que les groupes « L » et « PR et L » ont une durée de traitement significativement plus longue que les autres groupes. Ceci s'explique par la nécessité de poursuivre les APS dans le lupus, ceux-

ci ayant fait leur preuve dans l'efficacité et la prévention des poussées [9], et ce le plus longtemps possible sauf si une IPC survient. En revanche, l'étude de la corrélation IPC et pathologie n'est pas significative ce qui signifie que la probabilité de survenue de l'IPC est identique dans les 6 groupes de pathologie. Cette incidence est importante pour les futures études prospectives et multicentriques. Au terme de ce travail et étant donné le nombre très important de patients sous APS, nous proposons de séparer les patients selon le type d'APS (Nivaquine® ou Plaquénil®, en particulier), d'effectuer ces études sur les patients sous Plaquénil® (beaucoup plus nombreux) et de constituer des groupes de patients selon en particulier la dose cumulée et l'âge.

La stratégie de prévention de la maculopathie aux APS a reposé depuis 1981 sur l'examen clinique ophtalmologique, l'étude de la vision des couleurs par le test 15 Hue désaturé de Lanthony et la pratique régulière de l'ERG et/ou de l'EOG ; certains patients ont eu également une évaluation du champ visuel. Nous avons privilégié les examens objectifs, quantitatifs et ne nécessitant que très peu de participation de la part du patient, aux examens subjectifs bien que particulièrement sensibles tels que l'analyse du champ visuel sur les 10 degrés centraux, examen qui nécessite une coopération du patient et un expérimentateur entraîné.

Le protocole d'ERG est un protocole court, simplifié qui permet la détection de l'IPC de façon efficace à condition que tous les paramètres de stimulation et d'enregistrement restent rigoureusement identiques d'un examen à l'autre chez le même patient. C'est pourquoi, si ces conditions sont respectées, l'ERG, test du fonctionnement global de la rétine, permet d'étudier par comparaison des ERG successifs, l'influence du traitement sur la fonction rétinienne et maculaire. Des études antérieures ont montré une atteinte précoce du système dit scotopique et/ou du système dit photopique avec diminution de l'amplitude de l'onde « b » [10, 11]. C'est pourquoi afin d'effectuer un protocole court, facilement acceptable par le patient mais néanmoins précis, les ERG ont été réalisés en ambiance scotopique avec des stimulations de niveau photopique. L'ERG flicker 30 Hz, quant à lui, n'a pas été réalisé dans cette étude.

Malgré les quelques études discutant l'intérêt des examens électrophysiologiques dans la prévention de la maculopathie aux APS, qui portent sur un nombre réduit de patients et dans lesquels les protocoles d'ERG ne sont pas précisés [12, 13], nous pensons comme Jules François *et al.* [10] en 1972 qu'« il est cependant certain que souvent ces examens sont pathologiques avant tout symptôme subjectif ou avant toute modification du fond d'œil ». Pour ce même auteur, un examen électrophysiologique peut révéler une intoxication rétinienne précoce dans plus de 90 % des cas mais que cette règle « n'est cependant pas absolue » d'où la nécessité de compléter le bilan par le test de vision des couleurs et le champ visuel central. Pour un certain

nombre d'auteurs [10, 11, 14], l'examen électrophysiologique est indispensable à la détection précoce de la maculopathie alors que l'acuité visuelle, le fond d'œil et éventuellement l'angiographie sont normaux, mais ceci n'est possible qu'à la condition d'utiliser des protocoles rigoureux et d'être précis dans l'interprétation des résultats.

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

D'autre part, à notre connaissance, seules 2 études prospectives ont été menées jusqu'ici pour étudier la survenue de la maculopathie aux APS. L'étude de Rynes *et al.* [15], menée en 1983, porte sur 99 patients mais seuls 20 patients ont bénéficié d'un EOG et aucun n'a eu d'ERG. Dans l'étude de Mavrikakis *et al.* [16], les 360 patients ont eu un ERG. Les résultats ont montré que 2 patientes ayant présenté des intoxications avaient des ERG anormaux (plat pour l'une et avec une diminution de l'amplitude de l'onde « b » aux stimulations en ambiance scotopique pour l'autre) mais le suivi des ERG des autres patients n'était pas précisé.

Pour répondre précisément aux questions importantes sur la meilleure stratégie, c'est-à-dire : 1) Quels sont les examens les plus sensibles mais également les plus spécifiques, les plus prédictifs, les moins coûteux et les moins pénibles pour les patients ? 2) Quel est le rythme de surveillance à adopter, le plus espacé possible ?, il nous semble maintenant indispensable de travailler conjointement avec des équipes compétentes en méthodologie, épidémiologie et statistiques.

En attendant les résultats de ces études prospectives, l'examen ophtalmologique complet pré-thérapeutique reste indispensable avec si possible un bilan para-clinique à pratiquer soit à la mise en route du traitement soit dans les premiers mois, le patient étant son propre témoin (vision des couleurs au test 15 Hue désaturé de Lanthony, champ visuel central, ERG et/ou EOG). La surveillance doit être effectuée tous les 12 à 18 mois en l'absence de facteurs de risque. Elle doit être renforcée si la posologie journalière est supérieure à 6,5 mg/kg/j pour le Plaquénil® et 3 mg/kg/j pour la Nivaquine®, et si la dose cumulée est supérieure à 1 800 g. Enfin, l'avènement des nouvelles techniques électrophysiologiques, tel que l'ERG multifocal permettra très certainement d'évaluer l'atteinte fonctionnelle d'une zone précise de la rétine, en l'occurrence la macula [4, 17, 18] de façon beaucoup plus fine.

Nous rappellerons, enfin, que les facteurs de risque de survenue d'une intoxication aux APS irréversible, actuellement reconnus [4], sont au nombre de 6 : une

dose journalière (supérieure à 6,5 mg/kg/j pour le Plaquénil® et 3 mg/kg/j pour la Nivaquine®), une durée de traitement supérieure à 5 ans, 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, une pathologie rétinienne associée et un âge supérieur à 60 ans, facteurs auxquels nous pouvons rajouter une prévention non suffisamment rigoureuse.

CONCLUSION

La surveillance effectuée dans cette série de 925 patients sous APS au long cours nous a permis de détecter 3 % d'intoxication de la rétine au stade pré-clinique. Pendant le même laps de temps, 4 patients se sont présentés avec une intoxication clinique irréversible et ce par manque de suivi. Il s'agit donc bien d'un risque faible mais bien réel d'intoxication iatrogène mettant en jeu le pronostic visuel des patients sous APS au long cours. Grâce à la stratégie mise en place depuis 1981, aucun des patients suivis n'a présenté d'intoxication rétinienne avérée. Nous pensons qu'il faut poursuivre cette stratégie et l'améliorer afin qu'elle soit la moins pénible possible pour le patient, la plus efficace en terme de dépistage et la moins coûteuse. Des études prospectives et multi-centriques sont donc nécessaires afin de déterminer, pour chaque catégorie de patient, le meilleur schéma de surveillance ophtalmologique de la prise au long cours d'APS. En attendant le résultat de ces études, nous maintenons la stratégie suivante : examen ophtalmologique pré-thérapeutique, si possible un bilan para-clinique avant la mise en route du traitement, ou du moins dans les premiers mois, avec un test de vision des couleurs 15 Hue désaturé de Lanthony, un champ visuel sur les 10 degrés centraux et un ERG selon un protocole court mais rigoureux couplé éventuellement à un EOG en particulier si la pratique du champ visuel automatisé se révèle difficile ou bien si le patient a une pathologie ophtalmologique intercurrente (cataracte, glaucome, rétinopathie diabétique etc.). La surveillance doit encore être effectuée tous les 12 à 18 mois en l'absence de facteurs de risque. La surveillance doit être renforcée si la posologie journalière est supérieure à 6,5 mg/kg/j pour le Plaquénil® et 3 mg/kg/j pour la Nivaquine®, et si la dose cumulée est supérieure à 1 800 g. La pratique dans un avenir proche de l'ERG

multifocal permettra certainement d'améliorer la surveillance en réalisant des examens plus précis et moins contraignants pour le patient.

RÉFÉRENCES

1. Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *APMIS*, 2002;110:481-9.
2. Wei LC, Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Progression of hydroxychloroquine retinopathy after discontinuation of therapy: case report. *Chang Gung Med J*, 2001;24:329-34.
3. Warner AE. Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis Rheum*, 2001;44:1959-61.
4. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2002;19:1377-82.
5. Ribaute E, Lafont M, Despreaux C. Étude analytique d'électrorétinogrammes (ERG) de 280 patients sous anti-paludéens de synthèse. *Ophthalmologie*, 1990;4:327-9.
6. Weiner A, Sandberg MA, Gaudio AR, Kini MM, Berson EL. Hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1991;112:528-34.
7. Bertagnolio S, Tacconelli E, Camilli G, Tumbarello M. Case report: Retinopathy after malaria prophylaxis with chloroquine. *Am J Trop Med Hyg*, 2001;65:637-8.
8. Herman K, Leys A, Spileers W. (Hydroxy)-chloroquine retinal toxicity: two case reports and safety guidelines. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2002;284:21-9.
9. Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. The efficacy of anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1975;2:323-30.
10. François J, Rouck A, Cambie E, de Laey JJ. Chloroquine retinopathy. *Ophthalmologica*, 1972;165:81-99.
11. Douche C, Muller JC, Bousquet A. Évaluation à long terme des patients traités par anti-paludéens de synthèse. *BSOF*, 1995;3:198-202.
12. Bryselbrou E, Malthieu D, Turut P. De l'inutilité de l'électrorétinogramme dans le dépistage des intoxications rétinienne par les anti-paludéens de synthèse. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1990;90:667-70.
13. Cavagna L, Rossi P, Bogliolo L, Antoniazzi A, Gelmi C, Caporali R *et al.* Early electroretinographic changes in elderly RA patients treated with hydroxychloroquine. *Reumatismo*, 2002;54:226-31.
14. Samson-Dollfus D, Suard F, Gurwic P. Électrorétinogramme et intoxication chronique par les anti-paludéens de synthèse. *Rev EEG Neurophysiol Clin*, 1985;15:307-12.
15. Rynes RI. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine sulfate treatment. *Am J Med*, 1983;75:35-9.
16. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakais PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis*, 1996;55:187-9.
17. Maturi RK, Folk JC, Nichols B, Oetting TT, Kardon RH. Hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1999;117:1262-3.
18. So SC, Hedges TR, Schuman JS, Quireza ML. Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2003;34:251-8.