

# Surveillance ophtalmologique de la prise des antipaludéens de synthèse au long cours : mise au point et conduite à tenir à partir de 2003

F. Rigaudière (1,2), I. Ingster-Moati (1,2), J.-C. Hache (3), J. Leid (4), R. Verdet (5), P. Haymann (6,7), M.-H. Rigolet (8), X. Zanlonghi (9), S. Defoort (3), J.-F. Le Gargasson (1,2)

(1) Service d'Exploration Fonctionnelle de la Vision (Biophysique), Hôpital Lariboisière, Paris.

(2) Université Paris 7, INSERM U-483, Paris.

(3) Service d'Exploration Fonctionnelle de la Vision, Hôpital R. Salengro, CHU, Lille.

(4) Cabinet d'Ophtalmologie, Pau.

(5) Cabinet d'Ophtalmologie, Avignon.

(6) Service d'Ophtalmologie, Hôpital Intercommunal, Créteil.

(7) Fondation Rothschild, Paris.

(8) Unité d'Électrophysiologie, CHNO des XV-XX, Paris.

(9) Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle de la Vision, Clinique Sourdis, Nantes.

Correspondance : F. Rigaudière, Hôpital Lariboisière, Service d'Exploration Fonctionnelle de la Vision (Biophysique), 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris.  
E-mail : rigaud@ext.jussieu.fr

Le texte a fait l'objet du thème du 7<sup>e</sup> séminaire des « Actualités en Exploration de la Fonction Visuelle » en septembre 2002 à l'UFR Lariboisière-Saint-Louis, Paris. Reçu le 16 juillet 2003. Accepté le 14 novembre 2003.

## Up-dated ophthalmological screening and follow-up management for long-term antimalarial treatment

F. Rigaudière, I. Ingster-Moati, J.-C. Hache, J. Leid, R. Verdet, P. Haymann, M.-H. Rigolet, X. Zanlonghi, S. Defoort, J.-F. Le Gargasson

*J. Fr. Ophtalmol., 2004; 27, 2: 191-199*

The early detection of macular toxicity linked to long-term antimalarial treatment requires regular ophthalmological screening based on patients' classification based on their results compared to successive controls. Patients are classified as "low risk" with screening every 18 months if all of the following criteria are met: age under 65 years, no associated renal, hepatic or retinal disease, treatment for less than 5 years, dose less than or equal to 6,5mg/kg/d for hydroxychloroquine and 3mg/kg/d for chloroquine (for a lean patient's weight); "at risk, without fundus findings" with screening every 12 months if one of the following criteria is met: age over 65 years (at the start of or during treatment), antimalarial treatment for more than 5 years, daily dose higher than recommended, presence of renal and/or hepatic disease; "at risk, with fundus findings" with screening every 6 months if a retinal dysfunction has been detected and even if treatment is established or followed. Screening consists of an in-depth clinical examination and at least two complementary tests of macular function: color vision (desaturated-Panel-D15 test) and/or static macular perimetry (central 10 degrees) and/or macular electroretinography (pattern ERG/multifocal ERG). If any changes or anomalies are found between two successive check-ups, the state of the retina can be assessed by angiography and global retinal function by full-field-ERG and electro-oculogram (EOG). The progression from one check-up to the next decides whether a course of treatment will be followed.

**Key-words:** Long-term (hydroxy)-chloroquine treatment, screening for macular drug toxicity, desaturated-Panel-D-15 test, static macular perimetry, angiography, PERG, mfERG, full-field-ERG, EOG.

## Surveillance ophtalmologique de la prise des antipaludéens de synthèse au long cours : mise au point et conduite à tenir à partir de 2003

La détection d'une maculopathie liée à la prise d'antipaludéens de synthèse (APS) au long cours repose sur une surveillance ophtalmologique régulière. Celle-ci s'appuie sur la classification des sujets au vu des résultats comparés entre contrôles successifs. Les patients sont classés – « à faibles risques », avec une surveillance tous les 18 mois, si tous les facteurs suivants sont satisfaits : âge inférieur à 65 ans, sans anomalie rénale, hépatique, rétinienne associée,

## POURQUOI SURVEILLER ?

Les antipaludéens de synthèse (APS, chloroquine : Nivaquine<sup>®</sup>, Savarine<sup>®</sup> ou hydroxychloroquine : Plaquénil<sup>®</sup>) sont des composés initialement utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme. Ils ont depuis longtemps démontré leur efficacité dans certaines pathologies rhumatologiques ou dermatologiques au premier rang desquelles la polyarthrite rhumatoïde et le lupus. Ils sont le plus souvent prescrits sans interruption durant plusieurs années. Ils sont généralement bien tolérés et présentent peu de contre-indications. La survenue possible d'effets secondaires oculaires, comme une thésaurisose cornéenne sans conséquence fonctionnelle ou une maculopathie irréversible pouvant conduire à la perte de la vision centrale, pose la question du mode et de la fréquence de la surveillance ophtalmologique lors de la prise des APS au long cours.

## Stratégie controversée

La stratégie de la prévention de la survenue d'une maculopathie aux APS

traitement depuis moins de 5 ans, posologie inférieure ou égale à 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine et 3 mg/kg/j pour la chloroquine (masse maigre du sujet), – « à risques, sans atteinte rétinienne », avec une surveillance tous les 12 mois, si l'un des facteurs suivants est satisfait : âge inférieur à 65 ans (au début ou en cours de traitement), prise d'APS depuis plus de 5 ans, posologie quotidienne supérieure à celle recommandée, présence d'anomalies rénales ou hépatiques et – « à risques, avec atteinte rétinienne », avec une surveillance tous les 6 mois, si une anomalie rétinienne a été décelée et si le traitement est malgré tout institué ou poursuivi. La surveillance comprend un examen clinique approfondi et aux moins deux examens complémentaires de la fonction maculaire : vision des couleurs (Panel-D15-désaturé) et/ou champ visuel automatisé (10° centraux) et/ou électrorétinographie maculaire (Pattern-ERG – multifocal-ERG). Si des modifications ou anomalies sont trouvées entre deux bilans successifs, l'état peut être précisé par angiographie ainsi que la fonction rétinienne globale par ERG-flash et EOG. L'évolution d'un bilan à l'autre conditionne la poursuite ou non du traitement.

**Mots-clés :** Traitement par (hydroxy)-chloroquine au long cours, prévention de la toxicité maculaire, Panel-D15-désaturé, champ visuel automatisé, angiographie, P-ERG, mf-ERG, ERG-flash, EOG.

est encore objet de controverses. Cette maculopathie constitue une complication suffisamment rare pour que certains ne préconisent qu'une surveillance clinique ophtalmologique régulière entrant alors dans une logique comptable de santé publique. D'autres estiment que l'atteinte périfovéolaire initiale qui peut évoluer vers une maculopathie constituée, malgré sa rareté, un risque lourd pour le patient. Ils recommandent alors une surveillance clinique ophtalmologique très régulière, associée à des examens complémentaires.

### But de la surveillance

Il est rappelé que la maculopathie aux APS correspond cliniquement à une baisse d'acuité visuelle bilatérale associée à une image en œil de bœuf vue au fond d'œil et/ou à l'angiographie rétinienne. Cette maculopathie se traduit par une dyschromatopsie acquise mise en évidence par le Panel D15 désaturé et/ou un scotome annulaire relevé sur les champs visuels centraux et/ou une altération de la fonction maculaire (voire de toute la surface rétinienne) avec retentissement sur les explorations électrophysiologiques appropriées. Les altérations des examens complémentaires peuvent être dissociées (ou incomplètes). Cette maculopathie est rarement réversible à l'arrêt des APS. Elle peut se stabiliser mais aussi continuer à évoluer malgré l'arrêt du traitement. Dans la majorité des cas, elle est précédée de signes infra-cliniques qu'il s'agit de mettre en évidence précocement par des exa-

mens cliniques ophtalmologiques effectués régulièrement, associés à des examens complémentaires appropriés. Alors que l'acuité visuelle et le fond d'œil restent normaux, un ou plusieurs examens complémentaires peuvent présenter des altérations signant des dysfonctionnements périfovéolaires, cette situation étant désignée par certains comme une intoxication au stade pré-clinique ou pré-maculopathie [1].

Le but de la surveillance ophtalmologique de la prise au long cours d'APS est de mettre en évidence des modifications débutantes du fonctionnement périfovéolaire, c'est-à-dire de détecter l'intoxication au stade pré-clinique afin de procéder à la diminution de la posologie voire à l'arrêt du traitement.

### Mécanismes de toxicité

Le mécanisme de toxicité rétinienne des APS n'est pas, à ce jour, parfaitement compris. Compte tenu de l'usage étendu de ces molécules et de leur ancienneté, on ne peut qu'être étonné du petit nombre d'études toxicologiques ou pharmacologiques concernant l'effet dose-dépendant sur l'épithélium pigmentaire, les différentes strates de la neuro-rétine et/ou zones rétinienne (macula, périphérie). Il paraît important que des études pharmacologiques, ciblées sur ce problème soient intensifiées afin d'élucider les degrés de dépendance éventuelle entre les différents niveaux de dysfonctionnements et l'atteinte toxique irréversible maculaire.

L'absorption de l'hydroxychloroquine présente une grande variabilité inter-individuelle [2] pouvant expliquer que certains patients puissent avoir des doses cumulées très importantes (de plus de 3 000 g) lors des traitements de longues durées, sans atteinte ophtalmologique [3], alors que d'autres présentent des maculopathies pour des doses nettement moindres [3]. Des recherches sur une prédisposition génétique sont actuellement à l'étude concernant des mutations sur le gène ABCR [4].

La chloroquine induit une hypoprotéïnémie [5] et une baisse de concentration des facteurs plaquet-taires [6]. L'hydroxychloroquine se fixe au niveau des protéines plasmatiques et se concentre dans les cellules sanguines ; son dosage doit être sanguin et non pas seulement plasmatique ce qui est difficile à effectuer à titre de surveillance en routine [2]. Son métabolisme hépatique et son excrétion rénale sont reconnus, laissant entrevoir la nécessité d'une surveillance renforcée en cas de troubles de la fonction hépatique ou rénale.

Son tropisme pour les tissus contenant de la mélanine et en particulier l'épithélium pigmentaire est reconnu. Les modifications fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire rapportées dans de nombreuses études lors de la prise prolongée d'APS, n'ont pas fait la preuve d'un lien direct entre un dysfonctionnement global de l'épithélium pigmentaire et l'atteinte maculaire irréversible, d'autant plus que des études récentes sur des cultures de tissu épithélial

pigmentaire, effectuées en présence de chloroquine, ne montrent pas de modification notable de son métabolisme cellulaire [7]. Les modifications fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire semblent davantage liées à une altération de leurs lysosomes qui permettent la phagocytose des photorécepteurs, qu'à une atteinte directe des cellules épithéliales [8].

Plusieurs mécanismes à l'origine de la maculopathie sont évoqués : une atteinte initiale (ou secondaire) des corps des cellules ganglionnaires suivie (ou précédée) de celle des photorécepteurs [9]. Dans l'hypothèse d'une altération initiale du fonctionnement des corps des cellules ganglionnaires, les autres couches de la neuro-rétine resteraient intactes dans un premier temps, l'atteinte des photorécepteurs apparaissant pourtant dans un second temps relativement rapidement, celle de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde plus tardivement [10]. La configuration anatomique des corps des cellules ganglionnaires explique que leur altération initiale puisse se traduire par un dysfonctionnement rétinien de la périfovéola, zone annulaire située entre les 2 et 10 degrés autour de l'axe visuel, avec conservation du fonctionnement de la zone fovéolaire. En effet, la moitié des cellules ganglionnaires sont réparties sur une zone rétinienne vue sous un angle d'environ 30 degrés et les corps des cellules ganglionnaires ont une densité maximale sur une zone rétinienne couvrant les 12 degrés centraux autour de la fovéola. Il est rappelé que la fovéola est la dépression avasculaire vue sous un angle d'environ 2 degrés, située au centre de la macula et qui ne contient que des cônes. Elle correspond idéalement à l'image rétinienne de focalisation du point de fixation : c'est le fonctionnement de la fovéola qui est testé lors de l'évaluation clinique de l'acuité visuelle. C'est pourquoi, au cours d'une atteinte débutante, l'acuité

visuelle évaluée cliniquement peut rester normale.

Quel que soit le mécanisme initial de cette maculopathie, l'atteinte débute par un dysfonctionnement de la zone périfovéolaire que l'ophtalmologiste praticien doit s'efforcer de dépister en surveillant spécifiquement, régulièrement et de façon comparative, le fonctionnement des différentes zones maculaires (fovéola et périfovéola) à l'aide de tests appropriés [11].

## LES TESTS MACULAIRES

Les examens complémentaires permettant la surveillance du fonctionnement des différentes zones maculaires sont de deux types. Les uns dits « subjectifs » peuvent être réalisés au cabinet du praticien ; les autres dits « objectifs » demandent des appareillages et des compétences plus spécialisés qu'un ophtalmologiste praticien est à même d'acquiescer.

### Tests « subjectifs »

Ils sont classiquement au nombre de deux. Ces deux examens nécessitent une participation active du patient qui doit comprendre la tâche qui lui est demandée. Ils peuvent être pratiqués au cabinet de l'ophtalmologiste praticien qui tiendra compte, dans l'interprétation des résultats, des facteurs pouvant les modifier comme la présence d'une cataracte, d'une modification de la pression intra-oculaire, de l'apparition d'une rétinopathie ou d'une neuropathie intercurrente.

### La vision des couleurs

L'examen doit être effectué à l'aide du Panel D15 désaturé de Lanthony sous un éclairage adéquat de type « lumière du jour », chaque œil étant examiné séparément. Ce test est spécifiquement adapté au dépistage des anomalies acquises et permet d'apprécier le fonctionnement des quelques

degrés centraux de façon simple et rapide [12].

### Le champ visuel automatisé

Son relevé, effectué à l'aide d'un programme adapté à l'exploration des dix à quinze degrés centraux, permet de quantifier la sensibilité des différentes zones maculaires (fovéola et périfovéola) grâce à une méthodologie codifiée [13].

### Tests « objectifs »

Ils doivent être spécifiques des réponses des différentes zones maculaires (fovéola et périfovéola). Ces examens ne nécessitent qu'une participation restreinte de la part du patient ; ils peuvent même être effectués chez un patient peu coopérant.

### L'ERG pattern : P-ERG

Il est spécifique du fonctionnement des corps des cellules ganglionnaires dont une bonne part occupe la zone périfovéolaire [14].

### L'ERG multifocal : mf-ERG

Il permet de tester séparément de petites aires rétiniennes réparties sur les 30 degrés centraux ; les modifications localisées des réponses permettent de suivre les variations de fonctionnement des différentes zones maculaires [15, 16].

### Les potentiels évoqués visuels : PEV

Les PEV par damiers alternants sont spécifiques de la fonction des différentes zones maculaires si la conduction le long de l'ensemble des voies visuelles est normale.

### Contraintes et limites

Le P-ERG et le mf-ERG sont deux examens électrorétinographiques spécifiques de la fonction des différentes zones maculaires. Ils présentent cependant des contraintes et des limites. Par exemple, pour le P-ERG, la réfraction portée par le sujet doit être optimale pour que l'image du test structuré soit bien focalisée sur la rétine ; de plus,

l'amplitude normale du signal P-ERG est faible (de l'ordre de quelques microvolts) et parfois difficile à bien discerner du bruit de fond. Pour le mf-ERG, la fixation de la cible par le sujet doit être parfaitement stable et fovéolaire pour que les différentes zones maculaires stimulées successivement soient toujours les mêmes. Les PEV par dalmiers alternants nécessitent aussi une bonne focalisation du test structuré sur la rétine (même contrainte que pour le P-ERG). La réponse évoquée, recueillie en regard des aires occipitales, combine le signal issu des différentes zones maculaires et la conduction de ce signal le long de l'ensemble des voies visuelles, depuis la rétine jusqu'à l'aire visuelle primaire ; la conduction doit être présumée normale. Cet examen est rarement mis en œuvre dans ce cadre de surveillance à la recherche de dysfonctionnement maculaire induit par toxicité, mais aucun argument scientifique ne s'y oppose.

Les résultats de ces trois tests électrophysiologiques maculaires sont à interpréter à la lumière de ceux de l'ERG-flash (test global).

## LES TESTS GLOBAUX

Jusqu'ici, pour la surveillance de la prise au long cours des APS, les tests électrophysiologiques mis en œuvre étaient des tests globaux à savoir l'ERG-flash et l'EOG. Ils doivent évoluer vers de nouvelles méthodes, mieux adaptées à une surveillance plus spécifique des différentes zones maculaires.

L'ERG-flash est, en effet, le reflet du fonctionnement des photorécepteurs et des couches internes de toute la surface rétinienne. Seul un dysfonctionnement portant sur une large surface rétinienne peut en modifier de façon significative les résultats. De même, l'EOG est-il la traduction du fonctionnement global de l'épithélium pigmentaire, si la fonction rétinienne est

normale. Ces deux examens sont indispensables pour détecter ou quantifier un trouble préexistant de la fonction rétinienne et/ou de l'épithélium pigmentaire ; ils entrent dans le cadre du bilan initial des patients présentant des anomalies rétiniennes avant la mise sous traitement (voir ci-dessous patients dits « à risques, avec risques visuels initiaux »).

Ces deux examens (ERG-flash et EOG) appréciant le fonctionnement global rétinien, ne sont pas les mieux adaptés au dépistage précoce de la survenue progressive d'un dysfonctionnement des différentes zones maculaires ou d'une maculopathie. En effet, une atteinte rétinienne maculaire débutante n'a qu'une traduction minime sur leurs résultats, proche de la variation aléatoire normale constatée d'une session à l'autre entre des résultats effectués régulièrement, pouvant laisser passer inaperçu un dysfonctionnement périfovéolaire débutant.

La mise en œuvre d'examens électrorétinographiques maculaires (P-ERG et/ou mf-ERG) semble être un bon compromis entre les mécanismes supposés de l'intoxication par APS, la localisation d'un dysfonctionnement initial et les nouvelles techniques mises à la disposition des praticiens effectuant des examens complémentaires en électrophysiologie.

## SURVEILLANCE AU LONG COURS

En pratique, que peut-on proposer aux patients pour la surveillance ophtalmologique lors d'un traitement par antipaludéens de synthèse au long cours ? En s'appuyant tant sur leur expérience d'ophtalmologistes et de praticiens d'examens complémentaires que sur les recommandations américaines récemment publiées sur le sujet [17, 18], les co-auteurs proposent des lignes directrices, développées ci-dessous, pour que les ophtalmo-

logistes praticiens effectuent une surveillance raisonnable en tenant compte à la fois de l'intérêt des patients et des impératifs économiques actuels.

## Classer les patients

La stratégie, le mode et le rythme de la surveillance ophtalmologique vont dépendre du niveau initial de risques du patient. Les patients peuvent être classés initialement en trois niveaux de risques, patients « à faibles risques », « à risques, sans risques visuels initiaux » ou « à risques, avec risques visuels initiaux ». Cette classification est à effectuer par l'ophtalmologiste à l'aide des informations générales qui lui seront fournies par le médecin prescripteur (dont la dose quotidienne d'APS prescrite) et des résultats du bilan ophtalmologique pré-thérapeutique. Cette classification peut évoluer par la suite.

## Informations générales

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 quotidienne des APS prescrite.

## Dose d'APS maximale recommandée

La dose d'APS prescrite doit être comparée à la dose maximale recommandée pour que le risque de survenue de complications oculaires soit faible ou dose dite « à risques visuels faibles ». Toutes les études s'accordent pour donner les valeurs de la dose maximale à prescrire afin de diminuer le risque de survenue d'une complication oculaire comme étant de 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) et 3 mg/kg/j pour la chloroquine (Nivaquine®), rapportée à la masse maigre du sujet, c'est-à-dire à son poids effectif.

Le poids effectif d'un patient correspond à son poids idéal, calculé à partir de sa taille (exprimée en mètre) et de l'indice de masse corporelle (IMC) moyen normal correspondant<sup>1</sup>, si son poids réel est supérieur ou égal à son poids idéal, ou bien il correspond à son poids réel, si ce dernier est inférieur à son poids idéal. Le *tableau I* permet l'évaluation du poids idéal du patient<sup>2</sup> en connaissant sa taille et facilite le calcul du nombre de comprimés d'APS à prescrire par semaine, rapporté à son poids effectif, pour que le risque iatrogène reste faible.

### Bilan pré-thérapeutique

Le bilan ophtalmologique pré-thérapeutique doit être effectué par l'ophtalmologiste praticien, avant le début du traitement ou, au plus tard, dans les trois mois qui suivent la première prise du médicament. Il va ou non mettre en évidence des risques visuels initiaux.

Ce bilan doit au moins comprendre pour tous les patients un examen clinique qui comporte la mesure de l'acuité visuelle de près et de loin avec la meilleure correction, une bio-microscopie à la recherche d'une thésaurisose cornéenne, ou d'un début de cataracte, un examen du fond d'œil avec pupille dilatée pour une observation maculaire approfondie.

L'examen clinique est associé à au moins deux examens complémentaires appréciant le fonctionnement des différentes zones ma-

culaires. Ils pourront, par exemple, être choisis parmi les suivants : vision des couleurs par test Panel D15 désaturé, champ visuel central automatisé (des 10 à 15° centraux), électrorétinographie maculaire (P-ERG et/ou mf-ERG). Le choix de deux examens complémentaires conditionne le suivi ultérieur qui devra être effectué régulièrement à l'aide de ces deux mêmes examens (voir ci-dessous). C'est la comparaison de leurs résultats d'un bilan à l'autre qui sera significative, plus que la multiplication des examens complémentaires.

Le résultat de ce bilan ophtalmologique pré-thérapeutique permet de déterminer si tout est initialement normal ou si le patient présente des anomalies rétinienne susceptibles de majorer les risques maculaires liés à la prise des APS. Des anomalies peuvent être découvertes à l'occasion de ce bilan ou être déjà connues dans les antécédents du patient, leur retentissement en étant précisé.

Selon la nature des anomalies éventuellement mises en évidence ou précisées au cours de ce premier bilan, il peut être légitime d'effectuer des compléments d'examens 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).

Cependant, toute pathologie maculaire préexistante à la prise d'APS devrait être une contre-indication à ce traitement à moins que la pathologie en cause n'engage le pronostic vital. Dans ce cas, la responsabilité de la prescription d'APS incombe au médecin prescripteur qui doit informer son patient des bénéfices du traitement mais aussi des risques pour la fonction visuelle.

### Niveaux initiaux de risques

Les informations générales ainsi que les résultats du bilan pré-thérapeutique permettent de classer le patient en trois niveaux initiaux de risques.

Un patient est considéré comme étant « à faibles risques » si l'ensemble des conditions suivantes sont réunies : âge inférieur à 65 ans en début de traitement, pas de traitement antérieur par APS, dose quotidienne prescrite ne dépassant pas la dose maximale recommandée, absence d'anomalies associées de la fonction rénale ou hépatique, absence de pathologie rétinienne préexistante connue ou révélée par le bilan ophtalmologique pré-thérapeutique.

Un patient est considéré comme étant « à risques, sans risques visuels initiaux » si une seule des conditions suivantes est présente en début de traitement : âge supérieur à 65 ans, traitement pour lupus érythémateux disséminé, traitement antérieur par APS durant plus de 5 ans, dose quotidienne prescrite dépassant la dose maximale recommandée, fonctions rénales ou hépatiques anormales.

Un patient est considéré comme étant « à risques, avec risques visuels initiaux » si le bilan pré-thérapeutique a mis en évidence une atteinte rétinienne préexistante. Dans ce cas, les risques pour la fonction visuelle peuvent être tels qu'ils fassent discuter de l'opportunité de la mise en route du traitement ou de sa poursuite si le traitement vient d'être instauré.

### Mode et rythmes de surveillance

Les mode et rythmes de la surveillance ophtalmologique au long cours doivent être bien compris et bien acceptés par les patients. Ils sont un compromis entre les contraintes créées par les examens à effectuer et les risques encourus par le traitement. Ils sont adaptés au patient selon ses risques initiaux. Cependant, un patient qui, au début de son traitement, est classé comme étant « à faibles risques », peut devenir « à risques » si son âge devient supérieur à 65 ans en cours de traitement, si le traitement dure plus de 5 ans ou si la dose hebdomadaire prescrite,

<sup>1</sup> Il est rappelé que l'indice de masse corporelle (IMC) d'un sujet est le rapport entre son poids réel (PR exprimé en kg) et sa taille (T exprimée en mètre) au carré  $IMC = PR/T^2$ . La valeur moyenne normale de l'IMC est de 22,4 pour un homme et de 22,7 pour une femme. Une valeur d'IMC comprise entre 19 et 27 reste normale, une valeur comprise entre 27 et 30 caractérise un surpoids, une valeur supérieure à 30 une obésité et inférieure à 19 une maigreur.

<sup>2</sup> La valeur utilisée de l'IMC pour le calcul est la valeur moyenne normale soit 22,4 pour un homme et 22,7 pour une femme.

**Tableau I**

Dose hebdomadaire d'APS pour des risques visuels faibles en fonction du poids effectif du patient.

| Taille (m) | Poids idéal (kg)<br>calculé en fonction de la taille en m |       | Poids effectif (kg) | Plaquénil®<br>(1 cp = 200 mg)<br>Nb cp/semaine | Nivaquine®<br>(1 cp = 100 mg)<br>Nb cp/semaine |
|------------|---|-------|---------------------|--|--|
|            | 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 à poids idéal ; - poids réel si poids réel inférieur à poids idéal.

rapportée à son poids effectif pour que le traitement soit efficace, dépasse la dose recommandée dite à risques visuels faibles. De même, l'évolution de sa vision, la survenue de pathologies visuelles ou générales intercurrentes (en particulier l'apparition de complications rénales et/ou hépatiques) peuvent également faire passer un patient de la catégorie « à faibles risques » dans celle d'un patient « à risques ». De ces différentes possibilités d'évolution dépendent les mode et rythmes de surveillance qui devront être adaptés. Quelques grandes lignes sont suggérées.

#### **Patients « à faibles risques »**

Pour ces patients, il est conseillé d'effectuer, tous les 18 mois, un bilan ophtalmologique identique à celui pratiqué au cours du bilan pré-thérapeutique, à savoir un examen clinique approfondi et les deux examens complémentaires de surveillance choisis initialement parmi la vision des couleurs, le champ visuel central automatisé ou l'électrorétinographie maculaire (P-ERG et/ou mf-ERG). Si les résultats restent normaux et qu'aucune pathologie rénale et/ou hépatique n'interfère, mais si le traitement dure depuis plus de cinq ans, il est conseillé de poursuivre une surveillance identique de façon plus rapprochée, par exemple tous les ans, le patient devenant alors un patient « à risques ».

#### **Patients « à risques »**

Pour les patients classés « à risques, sans risques visuels initiaux » le ou les facteurs qui sont à l'origine des « risques » doivent être considérés selon qu'il s'agit initialement de l'âge du patient (> à 65 ans) ou si le patient, initialement plus jeune, est traité pour lupus et/ou présente une atteinte rénale et/ou hépatique. Ces derniers facteurs sont en effet plus importants pour le risque potentiel de survenue d'une maculopathie car la mauvaise élimination des APS augmente leur concentration dans l'organisme.

Pour ces patients, il est conseillé d'effectuer, tous les ans, un bilan ophtalmologique identique à celui effectué au cours du bilan pré-thérapeutique : examen clinique approfondi et les deux examens complémentaires choisis initialement.

Après dix années de traitement et si les résultats des bilans ophtalmologiques successifs sont restés normaux, il est conseillé de rapprocher les bilans qui sont alors effectués selon les modalités conseillées pour les patients initialement « à risques, avec risques visuels initiaux », c'est-à-dire tous les six mois. Pour les patients âgés de plus de 80 ans, la surveillance par examens complémentaires subjectifs est plus difficile à mettre en œuvre, elle se fera davantage à l'aide des examens objectifs appropriés.

Pour les patients classés « à risques, avec risques visuels initiaux » si, malgré les risques visuels initiaux, il a été décidé que le patient pouvait entreprendre un traitement par APS d'un commun accord entre l'ophtalmologiste praticien et le médecin prescripteur, après informations fournies au patient des risques visuels encourus, la surveillance de ces patients doit être très attentive. Elle doit s'effectuer tous les six mois, par un examen clinique approfondi et au moins deux examens complémentaires choisis initialement et tous les ans, par une angiographie et une électrophysiologie explorant la fonction globale la rétine (ERG-flash et EOG). Toute modification constatée d'un bilan à l'autre doit reposer la question de la poursuite ou de l'arrêt du traitement. Pour ces patients, les risques de survenue d'une maculopathie sont réels quelle que soit la durée de la prise d'APS. De nouvelles molécules étant à la disposition du praticien traitant, il est probablement préférable de se tourner vers ces nouveaux traitements plutôt que de déployer cette stratégie de surveillance visuelle coûteuse en temps et en moyen, qui n'est pas

une garantie absolue contre la majoration des risques visuels initiaux et la survenue ou majoration d'une maculopathie.

#### **Faire face aux anomalies**

Plusieurs situations anormales peuvent se présenter chez des patients initialement classés « à faibles risques » ou « à risques, sans risques visuels initiaux », alors que l'ensemble du bilan ophtalmologique (examens clinique et complémentaires) effectué au cours du précédent contrôle était normal, ces patients étant surveillés respectivement tous les 18 mois et tous les ans durant les cinq premières années de leur traitement. Des « conduites à tenir » possibles sont suggérées selon diverses situations, les anomalies constatées chez des patients « à risques, avec risques visuels initiaux » ayant été évoquées ci-dessus.

#### **Examen clinique normal...**

##### **Et un examen complémentaire anormal**

L'examen clinique reste normal mais est associé à une anomalie d'un des deux examens complémentaires choisis pour la surveillance. La conduite à tenir peut être la suivante : vérifier l'absence de facteurs oculaires (cataracte, glaucome, modification de la réfraction etc.) et/ou généraux intercurrents, vérifier l'absence de surdosage, contrôler le résultat des deux examens complémentaires choisis après un délai de 6 mois.

Si, lors de ce second contrôle, l'examen clinique est toujours normal et que le même examen complémentaire reste anormal sans autre origine retrouvée que la prise des APS, il est conseillé d'effectuer un troisième contrôle 4 à 6 mois plus tard et de demander au médecin prescripteur s'il est possible de diminuer la posologie hebdomadaire.

Si lors du second contrôle, sans autre cause oculaire intercurrente possible, l'examen clinique est toujours normal mais que les deux

examens complémentaires choisis pour la surveillance sont anormaux, il est conseillé de faire une angiographie. Si l'angiographie est anormale montrant des altérations dans la zone maculaire, un arrêt du traitement est demandé. Si l'angiographie est normale, une diminution de la posologie ou bien un arrêt temporaire du traitement peut être envisagé avec un contrôle des examens ayant impliqué cette modification, soit 4 mois après la diminution de la posologie, soit avant toute reprise du traitement si celui-ci a été suspendu.

### Et deux examens complémentaires anormaux

L'examen clinique reste normal mais est associé à une anomalie des deux examens complémentaires choisis pour la surveillance. Si seuls les APS semblent la cause possible de ces anomalies, il est prudent de contrôler le résultat de ces deux examens complémentaires environ 4 mois après et d'effectuer, si possible avant cette date, une diminution de la posologie hebdomadaire en accord avec le médecin prescripteur des APS.

Si lors de ce second contrôle, l'examen clinique est toujours normal et qu'un seul de ces deux examens complémentaires est de nouveau anormal, un troisième contrôle est à envisager environ 4 à 6 mois plus tard.

Si lors de ce second contrôle, l'examen clinique est toujours normal et que les deux examens complémentaires sont toujours anormaux sans autre cause visuelle retrouvée que les APS, il est logique de chercher à mettre en évidence une atteinte périfovolaire infra-clinique (ou intoxication pré-clinique) en faisant une angiographie. La conduite à tenir a été décrite ci-dessus selon les résultats possibles de l'angiographie.

### Examen clinique anormal...

L'examen clinique initialement normal, devient anormal. Comme précédemment, il faut s'interroger sur la dose cumulée, l'absence

de surdosage, l'existence de facteurs visuels ou généraux intercurrents. L'examen clinique doit être confronté aux résultats précédents (modification subite, progressive...) et à ceux de l'évolution des deux examens complémentaires choisis pour la surveillance. Une angiographie doit être faite. Si elle est normale, il est logique de contrôler les résultats de tout le bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après ; si elle est anormale, il est licite de recommander la suspension ou l'arrêt du traitement au médecin prescripteur.

## CONCLUSION

Les complications visuelles liées à la prise d'antipaludéens de synthèse sont rares surtout lorsque la dose est bien adaptée au poids effectif et que la durée du traitement est inférieure à 5 ans.

La surveillance ophtalmologique peut être effectuée au cabinet par l'ophtalmologiste praticien (examens clinique et complémentaires). Ses rythmes et mode suggérés ci-dessus semblent correspondre à une attitude médicale « raisonnable » avec des contraintes acceptables pour un patient traité au long cours. Ils paraissent être un bon compromis, dans l'état actuel des connaissances, entre une détection précoce de la survenue possible d'anomalies périfovolaïres débutantes pour éviter une évolution ultérieure vers une maculopathie cécitante et la réalisation abusive d'examens inutiles et coûteux. Ils doivent cependant être adaptés à chaque patient, le rôle de l'ophtalmologiste praticien étant au cours de cette surveillance, primordial.

**Remerciements :** Au Professeur Michael F. Marmor (US) pour les échanges fructueux effectués sur le sujet, à Kate Grieve (UK) pour son aide à la mise en forme anglaise du résumé, à Christiane Lestrade et Delphine Leyrit pour leur participation à l'organisation du 7<sup>e</sup> séminaire « Actualités en Exploration de la Fonction visuelle » en septembre 2002, sur le thème « Sur-

veillance de la prise au long cours des APS : nouvelles pistes ».

## RÉFÉRENCES

1. François J, De Rouck A, Cambie E, Zanen A. L'électro-diagnostic des affections rétinienues. Rapport Soc Belge Ophthalmol Masson, Paris 1974, p. 348.
2. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*, 1996;5(Suppl 1):11-5.
3. Thorne JE, Maguire AM. Retinopathy after long term, standard doses of hydroxychloroquine. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:1201-2.
4. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*, 2001;131:761-6.
5. El-Sayed NK, Abdel-Khalek LR, Gaafer KM, Hanafy LK. Profiles of serum proteins and free amino acids associated with chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 1998;76:422-30.
6. Meyniel G, Doly M, Millerin M, Braquet P. Implication du PAF (Platelet-Activating factor) dans la rétinopathie à la chloroquine. *CR Acad Sci III*, 1992;314:61-5.
7. Maenpaa H, Mannerstrom M, Toimela T, Salminen L, Saransaari P, Tahti H. Glutamate uptake is inhibited by tamoxifen and toremifene in cultured retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol Toxicol*, 2002;91:116-22.
8. Toimela T, Salminen L, Tahti H. Effects of tamoxifen, toremifene and chloroquine on the lysosomal enzymes in cultured retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol Toxicol*, 1998;83:246-51.
9. Ivana TA, Sakina NL, Lebedeva MN, Boravayagin VL. A Study of the mechanisms of Chloroquine retinopathy II Chloroquine Effect on Protein Synthesis of Retina. *Ophthalmic Res*, 1989;21:272-7.
10. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978;17:1158-75.
11. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:649-56.
12. Leid J. La vision des couleurs dans les maladies acquises de la rétine. In: Leid J. (coord.) Les Dyschromatopsies. Bull Soc Ophthalmol Fr, Rapport annuel 2001. Marseille : Imp. Lamy ; 2001 ; chap. 3-5 : pp. 229-32.
13. Hart WM Jr, Burde RM, Johnston GP, Drews RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy. Perifoveal patterns of

- visual field depression. Arch Ophthalmol, 1984;102:377-80.
14. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and integrated approach to visual pathway diagnosis. Prog Ret Eye Res, 2001;20:531-61.
15. So SC, Hedges TR, Schuman JS, Quireza ML. Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2003;34:251-8.
16. Kellner U, Kraus H, Foerster MH. Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000;238:94-7.
17. 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; 109: 1377-82.
18. Labetoulle M. Antipaludéens de synthèse : les conseils de l'American Academy of Ophthalmology relancent le débat. J Fr Ophtalmol, 2003;26:319-20.

## Annexe

### Mémo pour la surveillance ophtalmologique d'un traitement par antipaludéens de synthèse au long cours (actualisation 2003).

#### Préciser

Âge,  
 Taille et poids/poids idéal,  
 Pathologie traitée,  
 Anomalies rénales et/ou hépatiques associées,  
 Durée de la prise – antécédents de prise,  
 Dose journalière prescrite/dose à faibles risques visuels (6,5 mg/kg/j : Plaquénil® et 3 mg/kg/j : Nivaquine®),  
 Traitements associés,  
 Antécédents ou pathologies ophtalmologiques associés.

#### Examens de surveillance

- Bilan ophtalmologique initial  
 Examen clinique :
  - acuité visuelle ;
  - fond d'œil.
 Examens complémentaires, deux parmi les trois suivants :
  - vision des couleurs : test Panel D15 désaturé ;
  - champ visuel automatisé environ 10 degrés centraux ;
  - électrorétinographie maculaire (pattern-ERG : P-ERG, multifocal-ERG : mf-ERG).
- Si patient à risques rétinien ajouter :
  - angiographie ;
  - ERG-flash et EOG.
- Bilan ophtalmologique de surveillance régulière  
 Examens clinique et complémentaires
  - doivent être comparatifs ;
  - mode et rythme (18, 12, 6 ou x\* mois) selon leurs résultats comparés et successifs.

#### Conclusion

La mise en route (ou poursuite du traitement) est autorisée ou contre-indiquée.  
 Le traitement est :
 

- à suspendre temporairement,
- à poursuivre avec diminution de la dose.

 Un bilan ophtalmologique de contrôle est à pratiquer dans x\* mois.

#### Remarques

En France, la plupart des ophtalmologistes praticiens peuvent effectuer ce bilan ; les principaux centres d'ophtalmologie pratiquent les examens complémentaires plus spécialisés.  
 Aux États-Unis, l'American Academy of Ophthalmology (2002) préconise : un examen clinique, un champ visuel automatisé central (ou un grille d'Amsler), en option : la vision des couleurs (Panel D15 désaturé) ; pour les patients à hauts risques oculaires : une angiographie et un mf-ERG.