

Intoxication rétinienne sévère aux anti-paludéens de synthèse

I. Ingster-Moati (1, 2), E. Bui Quoc (2), M. Crochet (3), C. Orssaud (2), J.-L. Dufier (2), O. Roche (2)

(1) Hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

(2) Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

(3) Cabinet d'Ophtalmologie, Creil, France.

Correspondance : I. Ingster-Moati, Explorations Fonctionnelles Neuro-Visuelles, Service de Biophysique, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France. E-mail : isabelle.ingster-moati@lrh.ap-hop-paris.fr

Ce texte a fait l'objet d'une communication affichée lors du congrès de la SFO 2005 avec présentation orale. Il n'y a aucun lien financier pouvant faire l'objet d'un conflit d'intérêt.

Reçu le 7 juillet 2005. Accepté le 19 décembre 2005.

Severe chloroquine- and hydroxychloroquine-induced retinopathy

I. Ingster-Moati, E. Bui Quoc, M. Crochet, C. Orssaud, J.-L. Dufier, O. Roche

J. Fr. Ophtalmol., 2006; 29, 6: 642-650

Introduction: Antimalarial drug-induced retinopathy was first described in the 1950s. Irreversible retinal damage still occurs 50 years later, despite knowledge of the phenomenon. This raises several questions: How aware are physicians of this problem and do they inform their patients? What efficient prevention strategies should be advocated and what are the legal aspects? We present four cases of severe chloroquine- and hydroxychloroquine-induced retinopathy to try to understand what led to these situations.

Case reports: The first case, a male patient born in 1956, had chloroquine therapy for lupus initiated in 1987, at a dose ranging from 3 to 6mg/kg per day. In 1992, no toxicity was clinically or electrophysiologically noted. In 1997, macular abnormalities were diagnosed; chloroquine treatment was nevertheless continued. In 2002, the electroretinogram and central visual field examinations were abnormal. Chloroquine treatment was discontinued. In 2005, abnormalities of full-field and multifocal electroretinograms, electro-oculogram, color vision, and visual field confirmed the maculopathy. The second case, a female patient, born in 1956, had chloroquine therapy for rheumatoid arthritis beginning in 1993, at a dose of 5mg/kg per day. In 1999, 2000, and 2001, electroretinograms were reported as normal. Clinical maculopathy occurred in 2003 and treatment was continued. In January 2004, the central visual field was found abnormal; treatment was discontinued in July 2004. The third case, a female patient born in 1931, had chloroquine therapy for malaria prevention initiated in 1975, at a dose of 1.7mg/kg per day. No exams were performed after 1983. In 2001, she complained of a left unilateral vision loss. Bilateral maculopathy was clinically found, and confirmed by full-field and multifocal electroretinograms. The fourth case, a female patient born in 1944, had hydroxychloroquine therapy for lupus initiated in 1982 at a dose of 6.9mg/kg per day. In 2000 and 2002, full-field electroretinograms were reported as normal despite low amplitudes. In 2004, clinical examination was normal, whereas electroretinogram, electro-oculogram, color vision, and central visual field examinations proved severe damage; the treatment was discontinued.

Discussion: Retinal damage in these cases was caused by several factors. Treatment was not stopped despite clinically obvious maculopathy in cases 1 and 2. In case 3, no ophthalmologic examinations were performed between 1983 and 2001. In case 4, despite a high cumulative dose, therapy was not discontinued, as also seen in cases 1 and 2, in which ophthalmologic monitoring was not increased. Higher doses than the maximal recommended daily dose occurred in cases 1, 2, and 4.

Conclusion: Antimalarial drug therapy still requires intensive monitoring to avoid severe retinal damage that can lead to legal blindness. Appropriate examinations should be performed regularly in order to decide whether to taper or stop when damage is still mild, preclinical, or reversible.

Key-words: Hydroxychloroquine, chloroquine, maculopathy, retinal toxicity.

INTRODUCTION

L'intoxication rétinienne aux anti-paludéens de synthèse (APS) que sont la Nivaquine® (chloroquine) et le Plaquénil® (hydroxychloroquine) a été décrite pour la 1^{re} fois dans les années 50 [1, 2]. La toxicité rétinienne est estimée à 4 % des patients sous APS au long cours [3]. Tous les auteurs insistent sur la nécessité d'une surveillance ophtalmologique clinique et para-clinique afin de dépister les premiers signes d'altération de la fonction rétinienne à un stade encore réversible [4-6]. En effet, à un stade plus sévère d'intoxication rétinienne, l'altération de la fonction visuelle demeure irréversible et peut conduire à la cécité légale. Plusieurs questions restent d'actualité : Quels sont les examens complémentaires à pratiquer et à quel rythme doit-on les réaliser ? Un relatif consensus a vu le jour en France en 2005 [7]. Ainsi, l'examen du champ visuel sur les 10 degrés centraux (CV) couplé au test de la vision des couleurs au test 15 Hue désaturé de Lanthony (VC) doivent être associés à l'examen clinique de tout patient sous APS au long cours. Un bilan électrophysiologique associant un électrorétinogramme (ERG) global, un électro-oculogramme (EOG), un ERG pattern et un ERG multifocal devrait être pratiqué au moins au début du traitement et ainsi que chez les patients réalisant difficilement les tests

Intoxication rétinienne sévère aux anti-paludéens de synthèse

Introduction : L'intoxication rétinienne aux anti-paludéens de synthèse (APS) est connue depuis les années cinquante. Malgré tous les efforts d'information, cette intoxication irréversible,

sévère, cécitante reste une réalité en France en 2005, ce qui soulève plusieurs questions : celle de l'information des patients comme des médecins, celle des moyens de surveillance ophtalmologique afin d'assurer une prévention efficace et celle de l'aspect médico-légal. Nous présentons quatre cas d'intoxication rétinienne sévère aux APS afin de tenter de comprendre les raisons qui ont conduit à ces situations.

Observations : Le premier cas, un homme né en 1956, était traité pour lupus depuis 1987 par chloroquine à une dose variant de 3 à 6 mg/kg/j. En 1992, son premier bilan ophtalmologique ainsi que son ERG global étaient normaux. En 1997, l'examen de son fond d'œil révéla des altérations maculaires. Le traitement fut néanmoins poursuivi avec des bilans successifs considérés « normaux ». En 2002, le bilan électrophysiologique et le champ visuel central étant altérés, l'arrêt du traitement fut imposé. En 2005, la maculopathie a été objectivée par les altérations du champ visuel (scotome annulaire), de l'ERG ISCEV, de l'EOG, de la vision des couleurs, de l'ERG multifocal. Le deuxième cas est une femme née en 1956, traitée pour polyarthrite rhumatoïde depuis 1993 par chloroquine à la dose de 5 mg/kg/j. En 1999, 2000 et 2001, les ERG globaux avaient été considérés comme « normaux ». Une maculopathie apparut en 2003. Le traitement fut néanmoins poursuivi. En janvier 2004, le champ visuel central montra un scotome annulaire caractéristique, mais le traitement ne fut arrêté qu'en juillet 2004. Le troisième cas, une femme née en 1931, était traité depuis 1975 par chloroquine à la dose de 1,7 mg/kg/j, pour prévention du paludisme. Aucun suivi n'a été réalisé entre 1983 et 2000. En 2001, il était noté une baisse d'acuité visuelle gauche à 1/20°. L'examen clinique révéla une maculopathie en œil-de-bœuf bilatérale, objectivée par de nettes diminutions des amplitudes de réponses de l'ERG global et de l'ERG multifocal. Le quatrième cas est une femme née en 1944, traitée depuis 1982 par hydroxychloroquine à la dose de 6,9 mg/kg/j pour lupus. En 2000 et 2002 les ERG avaient été qualifiés de normaux. En 2004, l'ERG photopique, l'EOG, la vision des couleurs, et l'examen du champ visuel montrèrent des anomalies qui motivèrent l'arrêt du traitement.

Discussion : À l'analyse de ces quatre cas, on peut retrouver plusieurs causes à ces intoxications aux APS. Le traitement a été poursuivi après la découverte de la maculopathie aux APS dans les cas 1 et 2. Dans le cas 3, il n'y a eu aucune surveillance préventive entre 1983 et 2001. Enfin, dans le cas 4, la dose cumulée était très importante et la surveillance n'a pas été renforcée. De plus, il existait un surdosage journalier dans les cas 1, 2 et 4. Malgré un suivi ophtalmologique, le diagnostic d'intoxication rétinienne est parfois difficile.

Conclusion : Les traitements par APS exigent toujours une attention rigoureuse pour éviter une pathologie iatrogène cécitante et irréversible. Une surveillance attentive doit, grâce à des examens appropriés, permettre d'adapter la posologie ou de préconiser le cas échéant l'arrêt du traitement par APS, à un stade « pré-clinique », c'est-à-dire lorsque l'intoxication débutante est encore réversible.

Mots-clés : Hydroxychloroquine, chloroquine, maculopathie, toxicité rétinienne.

psycho-physiques subjectifs que sont le CV et la VC. La surveillance doit être d'autant plus attentive que des facteurs de risque sont présents : traitement de plus de cinq ans, sujet âgé de plus de 65 ans, pathologie lupique, pathologie rétinienne concomitante, pathologie ophtalmologique pré-existante. Malgré tous les efforts d'information, cette intoxication irréversible, sévère, cécitante reste une réalité en France en 2005, reposant le problème de l'information, de la surveillance ophtalmologique et de l'aspect médico-légal. Nous présentons quatre cas d'intoxication rétinienne sévère aux APS.

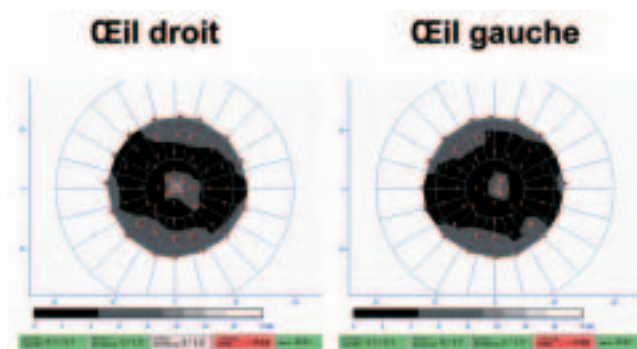
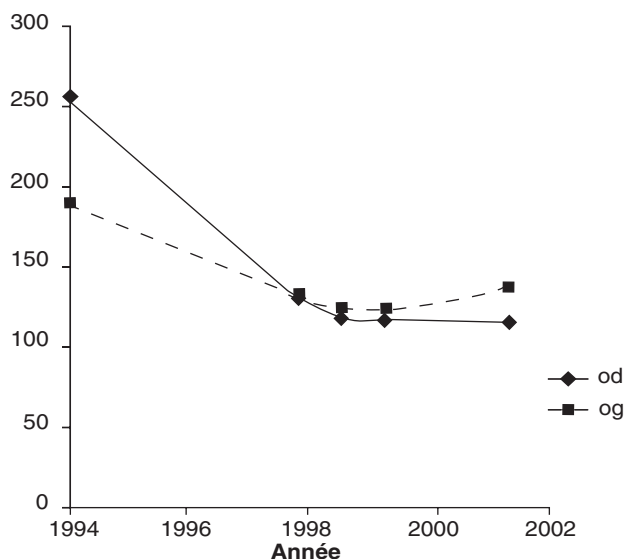
OBSERVATIONS

Nous avons relevé aux cours des années 2002 et 2003 les observations cliniques de quatre patients traités par APS (Nivaquine® dans trois cas et Plaquénil® dans un cas) qui ont été adressés dans notre laboratoire pour explorations fonctionnelles visuelles.

Cas n° 1

Le patient, né en 1956, était traité pour lupus par Nivaquine® à la dose de 3 à 6 mg/kg de poids idéal/j depuis 1987. Cette posologie est supérieure à la dose maximale recommandée (DMR) qui pour la Nivaquine® est de 3 mg/kg de poids idéal/j. En 1992, le premier bilan ophtalmologique et l'ERG étaient normaux. En 1997, soit après 10 ans de traitement et une dose cumulée de Nivaquine® comprise entre 365 et 730 g (1 à 2 cp selon les périodes), l'examen clinique de son

fond d'œil révéla une maculopathie en cocarde bilatérale, l'acuité visuelle étant conservée à 8/10° à l'œil droit et 10/10° à l'œil gauche. Le traitement fut néanmoins poursuivi avec des bilans ophtalmologiques cliniques et des examens électrophysiologiques réguliers considérés « normaux ». Cependant, la comparaison des amplitudes successives de l'onde « b » de l'ERG global montrait une nette diminution entre le premier bilan pratiqué en 1994 et les bilans suivants (*fig. 1*). En juin 2002, le patient signala une gêne visuelle, l'acuité visuelle étant conservée et la vision des couleurs au test 15 Hue désaturé de Lanthony étant strictement normale. En revanche, le bilan électrophysiologique en revanche était anormal. L'arrêt du traitement fut imposé, ceci après 15 ans de traitement et une dose cumulée de Nivaquine® comprise entre 547 et 1 095 g. En octobre 2002, un CV central automatisé a montré un scotome annulaire bilatéral caractéristique (*fig. 2*). En 2003, le bilan clinique était stable, le CV central montrait toujours le scotome annulaire et l'ERG pratiqué avec le protocole de l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology in Vision) mettait en évidence des réponses du système scotopique et du système photopique nettement inférieures à la normale (*fig. 3*). En 2005, le CV central était relativement stable, l'EOG et l'ERG global ISCEV toujours très anormaux. La vision des couleurs au test 15 Hue désaturé de Lanthony montrait la présence d'un axe tritan et ce, 3 ans après l'arrêt du traitement. Les réponses à l'ERG multifocal (ERG mf) confirmèrent l'atteinte fonctionnelle maculaire (*fig. 4*). Les rétinophotographies ont été réalisées en 2005, elles confirmèrent le diagnostic (*fig. 5*).



1 | 2
3a | 3b

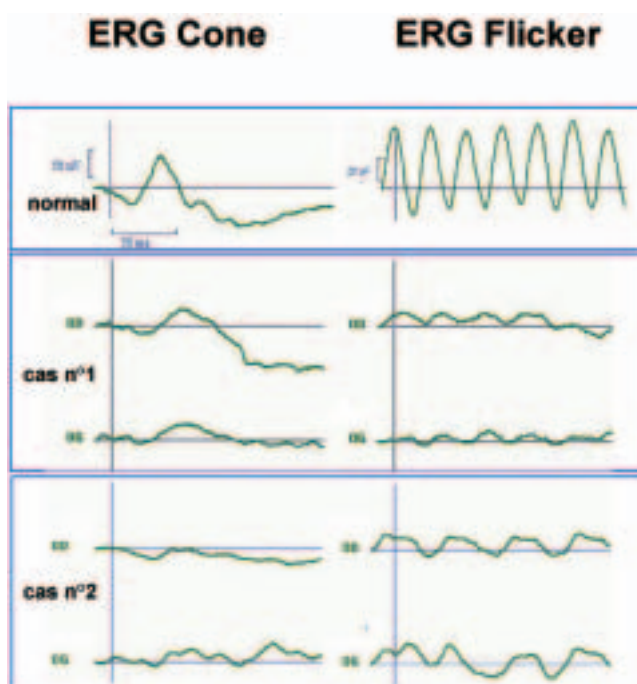
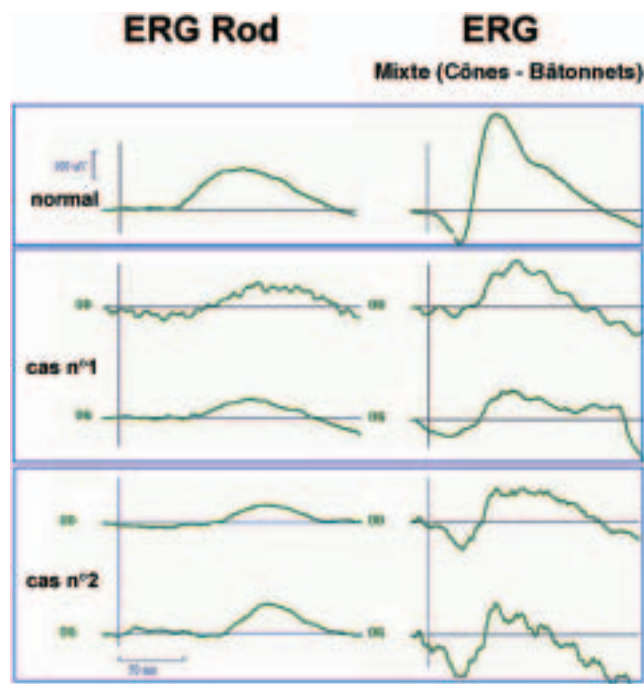


Figure 1 : Cas n° 1 : Évolution de l'amplitude de l'onde « b » de l'ERG.

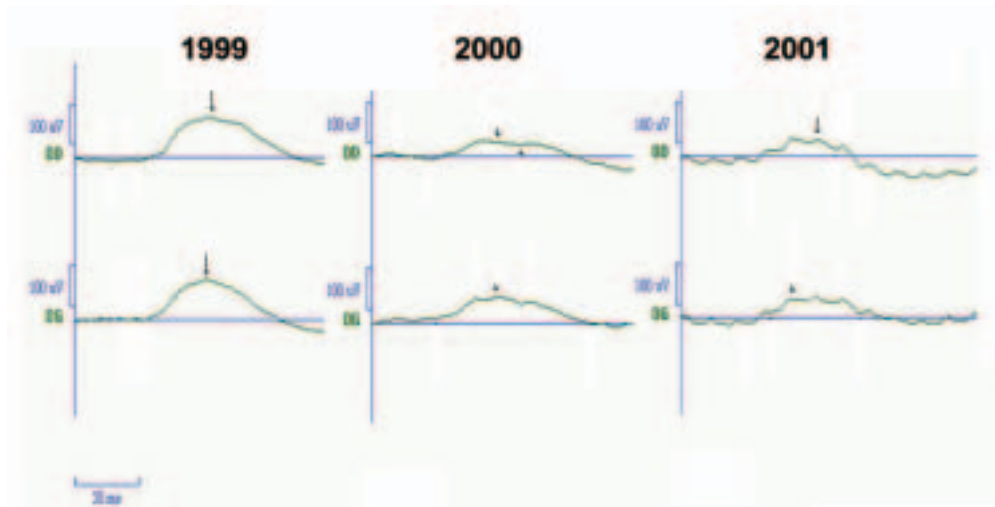
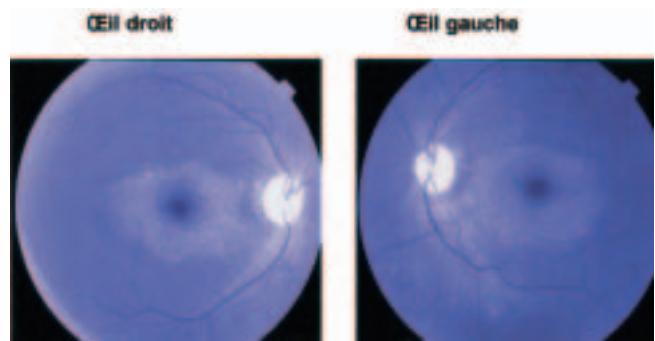
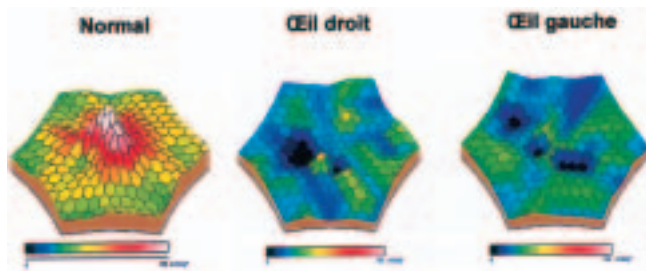
Figure 2 : Cas n° 1 : Champ visuel central.

Figure 3 : Cas n° 1 et Cas n° 2 : ERG global – partie A et partie B.

Cas n° 2

Une patiente née en 1956, atteinte de polyarthrite rhumatoïde (PR) était traitée par Nivaquine® à la dose de 5 mg/kg de poids idéal/j, soit une dose supérieure à la DMR, depuis 1993. Ses bilans électrophysiologiques successifs en 1999, puis en 2000 et 2001 furent considérés « normaux » ; en fait, leur relecture montre qu'ils étaient déjà très altérés en 2000 et 2001 par rapport à 1999 (fig. 6). En juin 2003, des altérations maculaires furent

constatées. L'angiographie rétinienne à la fluorescéine montrait une image en œil-de-bœuf bilatéral. La durée du traitement était alors de 10 ans et la dose cumulée de Nivaquine® avait atteint 730 g. Le traitement fut néanmoins poursuivi. En janvier 2004, la patiente signala une gêne visuelle. Le CV central révéla un scotome annulaire caractéristique (fig. 7). Le traitement fut néanmoins poursuivi à la même dose. En juillet 2004 devant l'atteinte du CV, il fut décidé d'arrêter immédiatement la Nivaquine®, après 11 ans de traitement et une dose



4	5
6	
7	

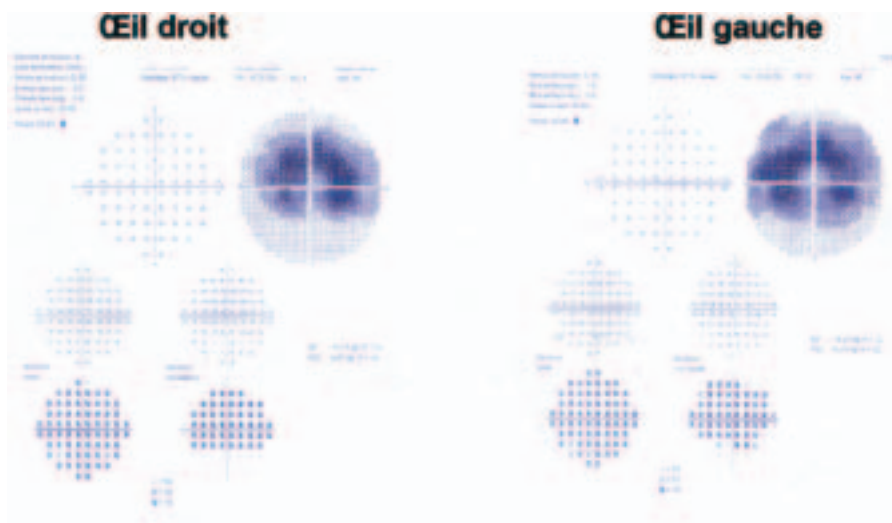


Figure 4 : Cas n° 1 : ERG multifocal.

Figure 5 : Cas n° 1 : Rétinophotographies.

Figure 6 : Cas n° 2 : Évolution de l'amplitude de l'onde « b » de l'ERG.

Figure 7 : Cas n° 2 : Champ visuel central.

cumulée de 800 g. Les autres examens complémentaires confirmèrent le diagnostic : présence de très nombreuses erreurs d'axe tétartan au test 15 Hue désaturé de Lanthony, atteinte du système scotopique et du système photopique à l'ERG global (fig. 3) et at-

teinte sur les anneaux correspondant respectivement aux 2 à 5 et 5 à 10 degrés centraux à l'ERG multifocal (fig. 8). Des rétinophotographies réalisées en 2005 ont montré l'œil-de-bœuf caractéristique de cette atteinte toxique.

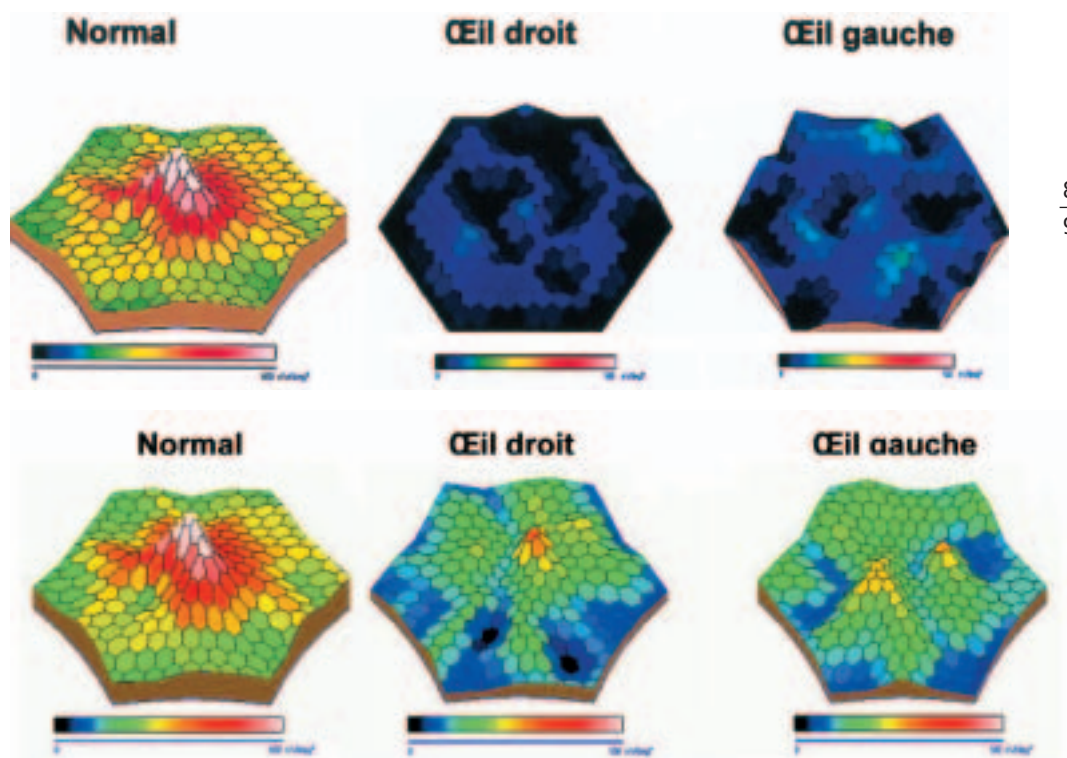
8
9

Figure 8 : Cas n° 2 : ERG multifocal.

Figure 9 : Cas n° 3 : ERG multifocal.

646

Cas n° 3

Une patiente, née en 1931, était traitée par Nivaquine® à la dose de 1 comprimé par jour (c'est-à-dire 1,7 mg/kg de poids idéal/j, soit une posologie inférieure à la DMR) depuis 1975, pour prévention du paludisme dont elle a été tout de même atteinte en 1992. Elle a pris également de la Flavoquine® et du Quinimax®, tous deux à une posologie et pendant une durée qui n'ont pu être précisées. Une angiographie rétinienne à la fluorescéine pratiquée en 1983 s'était révélée normale. En 2001, elle consulta pour une baisse d'acuité visuelle unilatérale sévère : l'acuité visuelle de l'œil gauche était inférieure à 1/20° et l'acuité visuelle de l'œil droit était égale à 8/10°. L'examen clinique révéla une maculopathie en œil de bœuf bilatérale plus marquée à gauche. En 2002, un ERG global et un ERG multifocal ont montré (fig. 9) une diminution importante de l'amplitude des réponses. Le diagnostic d'intoxication fut confirmé par une angiographie rétinienne à la fluorescéine (fig. 10). La durée du traitement par Nivaquine® était de 26 ans et la dose cumulée de 547 g.

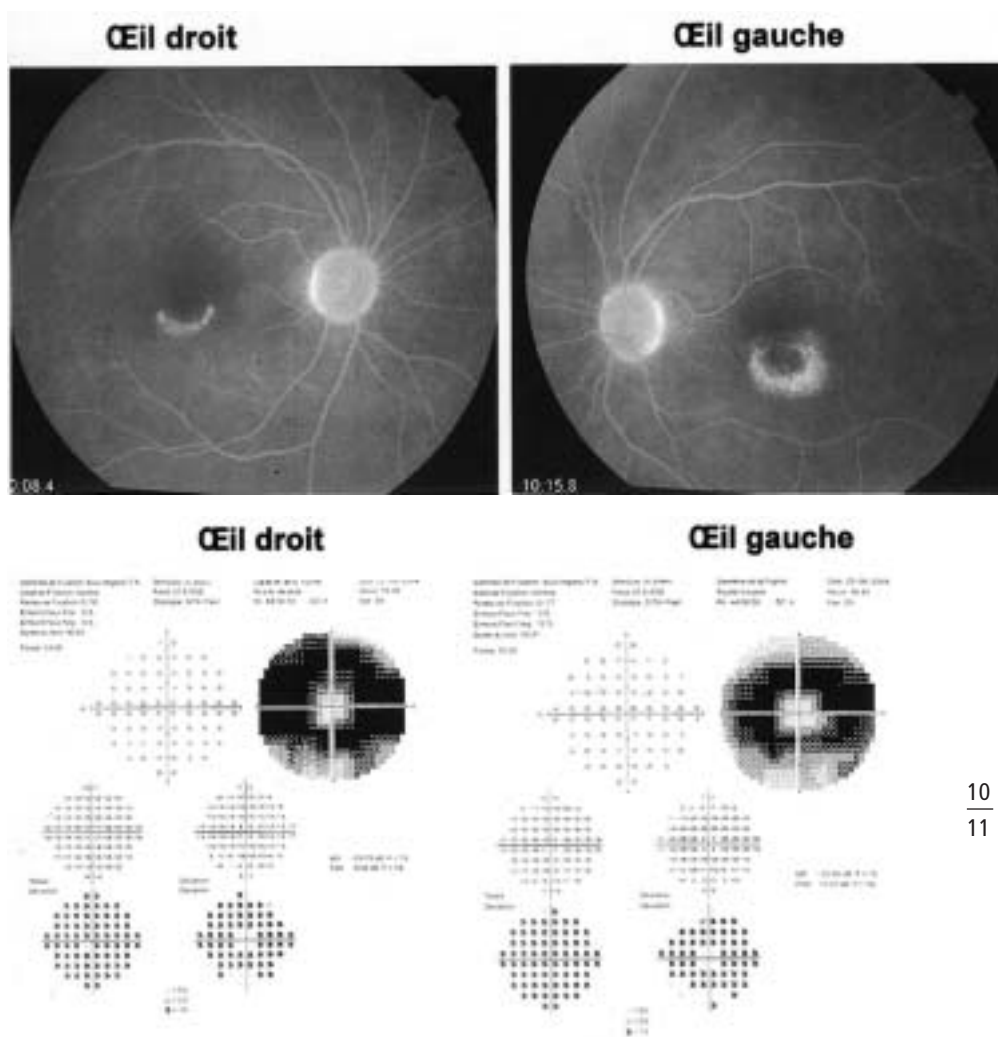
Cas n° 4

Une patiente née en 1944, était traitée pour un lupus par Plaquénil® depuis 1982 à la posologie de 6,9 mg/kg de poids idéal/j (soit une dose supérieure à la DMR qui est pour le Plaquénil® de 6,5 mg/kg de poids idéal/j). Son suivi était régulier depuis 1998. En 2000 et en 2002, l'ERG

global était qualifié de « normal » alors que les amplitudes étaient très faibles par rapport aux précédents. En 2004, elle se plaignit d'une gêne visuelle. L'examen clinique, l'ERG photopique, l'EOG (sans EOG antérieur pouvant permettre une comparaison), la vision des couleurs au test 15 Hue désaturé de Lanthony étaient normaux. En revanche, le CV central 10-2 mit en évidence un scotome annulaire bilatéral très marqué (fig. 11), signe d'une intoxication rétinienne au Plaquénil®. La durée du traitement avait atteint 12 ans et la dose cumulée de Plaquénil® avait atteint 3 200 g. L'arrêt immédiat du Plaquénil® fut demandé. L'angiographie rétinienne à la fluorescéine confirma le diagnostic. L'ERG mf réalisé en 2005 montra une persistance de l'atteinte fonctionnelle majeure de la rétine centrale et ce, malgré l'arrêt du traitement.

DISCUSSION

L'analyse de ces différentes observations permet de fournir plusieurs explications à la survenue de ces intoxications aux APS. Les cas n° 1, n° 2 et n° 4 recevaient des doses d'APS supérieures aux doses maximales recommandées (DMR). D'autre part, les doses cumulées pour ces quatre patients étaient très importantes : entre 550 et 1 000 g de Nivaquine® pour le cas n° 1, 800 g de Nivaquine® pour le cas n° 2, 550 g de Nivaquine® pour le cas n° 3 et enfin 3 200 grammes de Plaquénil® pour le cas n° 4. Enfin, et encore plus préoccupant,

10
11

647

Figure 10 : Cas n° 3 : Angiographie rétinienne.

Figure 11 : Cas n° 4 : Champ visuel central.

pour les cas n° 1 et n° 2, le traitement a été poursuivi après la découverte de la maculopathie aux APS. Dans le cas n° 3, il n'y a eu aucune surveillance préventive entre 1983 et 2001. Enfin, dans le cas n° 4, la dose cumulée était très importante (plus de 3 kg) et la surveillance n'a pas été renforcée. Les quatre cas ont été signalés au centre de pharmacovigilance de l'Île de France à l'hôpital Fernand Widal à Paris.

La description des 4 cas montre que l'intoxication rétinienne aux APS demeure une réalité en 2005 et qu'elle peut résulter soit d'un surdosage journalier (cas n° 1, n° 2 et n° 4) ou d'une dose cumulée trop importante (cas n° 1 à 4), soit d'une absence ou d'une faille du suivi ophtalmologique (cas n° 1 à 4). De plus, pour les cas n° 1 et n° 2, il y a eu une difficulté de coordination entre les médecins prescripteurs et les ophtalmologistes puisque malgré l'intoxication avaient été signalés par les ophtalmologistes, les traitements ont été tout de même poursuivis. Enfin, le cas n° 1 est, à notre connaissance, le plus jeune cas décrit ces dernières années, puisque ce patient n'avait que 41 ans lors de la découverte de sa maculopathie.

Depuis la première rétinopathie à la chloroquine décrite par Hobbs *et al.* en 1959 [1] et celle à l'hydroxychloroquine décrite par Shearer *et al.* en 1967 [8], cette pathologie iatrogène a fait l'objet de plus de 300 publications internationales. Les cas d'intoxication rapportés dans 8 derniers articles [3, 9-14] ont été résumés dans le *tableau I*. Puavilai *et al.* [15] ont également rappelé la survenue d'une toxicité rétinienne à la chloroquine chez 14,2 % des patients thaïlandais sous chloroquine au long cours ; leur étude statistique n'a pas trouvé de corrélation entre la rétinopathie et la dose journalière ou la dose cumulée. Dans l'étude de Bienfang *et al.* 2000 [10], les 6 cas d'intoxication rétinienne ont concerné des patientes régulièrement suivies sur le plan ophtalmologique clinique avec examens du CV par grille d'Amsler et/ou périmétrie centrale automatisée mais sans bilan électrophysiologique, prenant toutes des doses d'APS inférieures à la DMR et ne présentant ni insuffisance hépatique, ni insuffisance rénale. D'autre part, ces mêmes auteurs ont constaté la progression de l'atteinte visuelle malgré l'arrêt du traitement comme Warner *et al.* [11], Wei *et al.*

Tableau I

Résumé des quatre cas présentés et de la revue de la littérature récente.

	Âge (ans)	APS	Dose jour	Dose cumulée (g)	Durée du traitement
Cette étude (2005)					
Cas n° 1	41	CQ	Sup DMR	Entre 365 et 730	10 ans
Cas n° 2	47	CQ	Sup DMR	730	10 ans
Cas n° 3	70	CQ	Inf DMR	547	26 ans
Cas n° 4	60	HCQ	Sup DMR 6,9 mg/kg/j	3 200	12 ans
Maturi <i>et al.</i> (2004) [9]	45	HCQ	Inf DMR 3,5 mg/kg/j	876 g	6 ans
Bienfang <i>et al.</i> (2000) [10]					
Cas n° 1	66	HCQ	Inf DMR 4,4 mg/kg/j	803	11 ans
Cas n° 2	50	HCQ	Sup DMR 7 mg/kg/j	2 190	15 ans
Cas n° 3	64	HCQ	Sup DMR	1 600	11 ans
Cas n° 4	73	HCQ	Inf DMR	entre 2 600 et 5 200	36 ans
Cas n° 5	60	HCQ	Inf DMR	1 100	15 ans
Cas n° 6	75	HCQ	Inf DMR	365	5 ans
Warner (2001) [11]	43	HCQ	Inf DMR 5,9 mg/kg/j	*	8 ans
Wei <i>et al.</i> (2001) [12]	42	HCQ	Entre 4 et 8 mg/kg/j	657	°
Bertagnolio <i>et al.</i> (2001) [13]	°	CQ	°	125	8 ans
Herman <i>et al.</i> (2002) [14]					
Cas n° 1	67	HCQ	Inf DMR 3,5 mg/kg/j	*	17 ans
Cas n° 2	69	HCQ	Sup DMR 6,7 mg/kg/j	*	2 ans
Neubauer <i>et al.</i> (2003) [3]					
Cas n° 1	°	CQ	°	250	°
Cas n° 2	°	CQ	°	365	°
Cas n° 3	°	CQ	°	550	°
Cas n° 4	°	HCQ	°	1 500	°

* non précisé car poids non connu ; ° non précisé ; CQ = chloroquine ; HCQ = hydroxychloroquine ; DMR = dose maximale recommandée

[12] en 2001, et Herman *et al.* [14] en 2002. Même si les cas d'intoxications sont souvent expliqués par une posologie journalière dépassant la DMR ou par des doses cumulées trop importantes [14], il existe également des cas de survenue pour des doses cumulées très faibles, comme dans le cas décrit par Bertagnolio *et al.* en 2001 (8 ans de chloroquine et une dose cumulée de seulement 125 g), ou bien des posologies respectant la DMR [10].

L'analyse de la littérature et la présentation de ces 4 cas confirment que, même si les facteurs de risque sont pris en compte [7], si les posologies inférieures à la DMR sont respectées et si la dose cumulée n'est pas trop élevée, une intoxication rétinienne aux APS peut tout de même survenir. C'est pourquoi nous pensons que tous les patients sous APS doivent bénéficier d'examen complémentaires de leur fonction visuelle qui permettent de détecter l'intoxication à un stade pré-clinique encore réversible [5]. Une fois établie, cette intoxication rétinienne peut conti-

nuer d'évoluer malgré l'arrêt des APS et il n'existe actuellement aucun traitement à cette rétinopathie toxique.

La difficulté de la prévention de cette rétinopathie provient sans doute, et en tout premier lieu, de la méconnaissance du mécanisme exact de sa survenue. Plusieurs pistes de recherche ont été envisagées. Le premier point à préciser est celui du mécanisme physiopathologique de cette atteinte : Mahon *et al.* [16] ont montré en 2004 sur une série de rats traités par la chloroquine que celle-ci altère le pH des compartiments intra-cellulaires et la fonction lysosomale de l'épithélium pigmenté et des neurones intra-rétiniens. Les rats traités ont présenté de nombreuses anomalies structurelles touchant essentiellement les corps cytoplasmiques membraneux au niveau des cônes et des cellules de l'épithélium pigmenté. Les données des expériences *in vitro* et *in vivo* laissent apparaître que la chloroquine a un effet « dramatiquement » délétère sur la capacité de dégradation lysoso-

male de l'épithélium pigmenté. Pour ces auteurs, il semble vraisemblable que l'action physiopathologique de cette drogue réside dans sa capacité d'altérer le pH lysosomal, et de ce fait, les conditions d'action des enzymes de dégradation. D'autres équipes travaillent sur une prédisposition génétique présumée [17] et sur la grande variabilité inter-individuelle du taux d'hydroxychloroquinémie [18]. Ces différentes recherches ne s'excluent évidemment pas les unes des autres mais pourraient bien, au contraire, se conjuguer pour expliquer la survenue de cette intoxication.

Par ailleurs, aucune étude n'a été menée à ce jour sur les interactions médicamenteuses possibles qui pourraient faciliter la survenue de cette intoxication. Or, la plupart de ces patients sous APS au long cours sont des patients polymédicamentés car atteints de polyarthrite rhumatoïde, de lupus ou d'une autre pathologie inflammatoire. Ils prennent en complément des APS, des anti-inflammatoires, des antalgiques divers, très souvent une corticothérapie orale au long cours associée à d'autres thérapeutiques type Salazopyrine®, Méthotrexate®, etc.

La question du mode de prévention de la rétinopathie aux APS demeure, et, parmi les différents examens pratiqués, il est difficile de définir celui qui est le plus sensible et le plus spécifique. Récemment, c'est l'ERG multifocal (ERG mf) qui semble être le plus prometteur, sachant que la préoccupation du clinicien est le dépistage le plus précoce possible. Plusieurs équipes ont montré depuis 2003 [19] que l'ERG mf pouvait détecter des diminutions précoces localisées de la fonction rétinienne chez des patients sous hydroxychloroquine au long cours. Pour Maturi *et al.* en 2004 [9], l'ERG mf semble détecter des changements rétinien plus précocement que la mesure de l'acuité visuelle, l'évaluation de la vision des couleurs ou même la grille d'Amsler. Ces auteurs pensent que «... l'ERG mf peut détecter des modifications de la fonction rétinienne beaucoup plus tôt que les autres méthodes électrophysiologiques en montrant le schéma classique d'une perte d'amplitude para-centrale avec augmentation des temps de culmination... ». Pour ces mêmes auteurs, l'ERG mf est le test le plus sensible pour la détection précoce de l'intoxication à l'hydroxychloroquine. Ils concluent également que l'ERG mf est un excellent test pour confirmer l'absence de toxicité rétinienne quand il existe des anomalies à la périmétrie ou aux autres tests et que ces anomalies ne sont pas dues à la prise des APS. Moshos *et al.* [20] en 2004 ont également souligné l'utilité de l'ERG mf dans cette prévention. Ils ont aussi montré chez 3 patients, qu'après 6 mois d'interruption du traitement, les réponses de l'ERG mf s'améliorent. Mais cet examen ne peut être réalisé actuellement dans tous les laboratoires.

Quel que soit l'examen pratiqué, toutes les études, des plus anciennes aux plus récentes, soulignent le fait que malgré la rareté apparente de l'atteinte irréversible, il est nécessaire de poursuivre les examens ophtalmologiques cliniques et para-cliniques réguliers chez tous

les patients sous APS au long cours et ce, d'autant plus qu'il n'existe aucun traitement à ce jour de cette toxicité rétinienne et qu'elle peut se poursuivre même après l'arrêt du traitement. Elle peut survenir pour des posologies inférieures à la DMR ou pour des doses cumulées faibles [10, 14]. L'intoxication peut également survenir chez des patients régulièrement suivis, aux posologies inférieures à la DMR, mais ayant des doses cumulées très importantes, et pour qui on aurait parfois tendance à espacer la surveillance puisque pendant des années ils n'ont présenté aucune sensibilité rétinienne particulière aux APS. On pourrait penser que leurs métabolismes hépatique et rénal leur permettent de prendre des APS sans danger et/ou qu'ils ne présenteraient pas de prédisposition génétique à cette atteinte. Les cas rapportés dans la littérature et ceux de cette étude nous incitent toujours à la plus grande prudence dans le suivi de ces patients. Or, il faut rappeler le fait évident que si la compliance à la prévention diminue, alors le risque de toxicité, lui, augmente et ceci a été confirmé dans une étude canadienne sur 195 patients effectuée en 2003 par Bernatsky *et al.* [21]. À noter que la compliance est d'autant mieux obtenue que le praticien prescripteur est convaincu de la nécessité de la surveillance et que celle-ci est réalisée à l'aide d'examens simples, mais subjectifs, dans les cabinets de proximité (du patient), étayés par des bilans électrophysiologiques objectifs dans des laboratoires où sont pratiqués EOG et ERG en attendant que l'ERG mf se généralise. Il faut rappeler que ces examens sont sujets à variations inter-individuelles et que le patient est son propre témoin, et donc que le bilan pré-thérapeutique et le respect de la dose maximale recommandée permettraient d'éradiquer l'atteinte avérée définitive par une adaptation du traitement, voire son arrêt, au stade pré-maculopathie (pré-clinique). D'autre part, la maculopathie peut survenir ou progresser même après arrêt des APS [11, 12, 14].

Il nous faut aussi insister sur le fait que le rapport bénéfique/risque demeure, toutefois, très en faveur de la prescription des APS et ce, malgré la nécessité de la surveillance ophtalmologique rigoureuse. En effet, les APS permettent d'éviter ou au moins de diminuer dans un bon nombre de cas la corticothérapie orale, thérapeutique alternative ou adjuvante dans ces maladies inflammatoires chroniques, dont les risques des effets secondaires sont bien connus, nombreux, majeurs et beaucoup plus fréquents que la rétinopathie aux APS. En résumé, pour les médecins prescripteurs des APS (rhumatologues, dermatologues, médecins internistes), la prise d'APS au long cours malgré sa contrainte de contrôles ophtalmologiques réguliers (en principe une fois par an) est préférable à la prise au long de la corticothérapie par voie orale nécessitant souvent des traitements adjuvants et la prévention de ces effets secondaires fréquents ophtalmologiques (cataracte et glaucome cortisonés) ou généraux comme l'ostéoporose.

Finalement et en dépit de ces quatre cas d'apparition d'une intoxication rétinienne sévère, qui soulignent la

difficulté du diagnostic et parfois de communication entre spécialistes, la prévention ophtalmologique demeure essentielle ; elle permet de dépister 4 à 5 % d'intoxication rétinienne « préclinique » réversible [22].

CONCLUSION

Les traitements au long cours par APS exigent toujours une attention rigoureuse de la part des ophtalmologistes et un dialogue efficace avec nos confrères prescripteurs pour éviter une pathologie iatrogène cécitante. La surveillance ophtalmologique aussi précise que possible doit permettre de dépister les cas d'intoxication rétinienne le plus précocement possible, au stade « pré-clinique » réversible, avant le stade clinique irréversible. Il faut donc à nouveau souligner le rôle capital de l'ophtalmologiste traitant et l'importance du suivi de l'acuité visuelle, du champ visuel central et du fond d'œil sous cycloplégie, en alternance et complément indispensable de l'électrophysiologie et insister auprès des ophtalmologistes sur leur rôle de sensibilisation du patient quant à l'importance cette surveillance régulière. Néanmoins, c'est au médecin prescripteur des APS au long cours que revient le devoir d'adresser les patients en précisant à l'ophtalmologiste la pathologie pour laquelle ce traitement est prescrit, la posologie ordonnée. En contrepartie, le médecin ophtalmologiste doit fournir au médecin prescripteur des résultats clairs quant à la poursuite possible ou non du traitement et il doit signaler par écrit au médecin prescripteur toute anomalie maculaire nécessitant une modification voire un arrêt du traitement. Nous proposons du point de vue pratique un examen ophtalmologique clinique complet avant mise sous traitement par APS au long cours, couplé éventuellement à des examens complémentaires (champ visuel et/ou examens électrophysiologiques) et une surveillance régulière. En l'absence de facteurs de risques et d'anomalie au bilan précédent, la surveillance est annuelle comprenant un bilan clinique associé à un bilan complémentaire (champ visuel et bilan électrophysiologique) à la recherche des anomalies infra-cliniques. Mais, il n'existe aucune règle absolue et la surveillance doit être adaptée à chaque patient en fonction de son âge, de ses antécédents ophtalmologiques, de la pathologie, de la dose cumulée. D'autre part, les nouveaux moyens diagnostiques mis à notre disposition, en particulier l'ERG multifocal, sont prometteurs. Enfin, les cas d'intoxications sévères avérées doivent être toujours déclarés aux centres de pharmacovigilance régionaux afin de pouvoir estimer de façon rigoureuse la prévalence de cet accident iatrogène en France et ne pas minimiser le danger de la prise d'APS au long cours.

Remerciements. À Cl. Douche, A. Erginay, F. Rigaudière, et aux relecteurs pour leurs remarques pertinentes.

RÉFÉRENCES

1. Cambiaggi A. Unusual ocular lesions in a case of systemic Lupus erythematosus *Amj Ophthalmol*, 1957;57:451-3.
2. Hobbs H E, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*, 1959;2:478-80.
3. Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lubetaen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:902-8.
4. Ingster-Moati I, Crochet M, Manchon, Lestrade C, Jacob A, Le Brun D, Albuissou E. Intérêt de la surveillance électrophysiologique lors des traitements par APS au long cours - Analyse d'une population de 925 patients. *J Fr Ophtalmol*, 2004;27:367-73.
5. Ingster-Moati I, Crochet M, Albuissou E. Influence de la variation de la posologie d'hydroxychloroquine (Plaquénil) sur l'Electrorétinogramme. *J Fr Ophtalmol*, 2004;27:1007-12.
6. Araiza-Casillas R, Cardenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*, 2004;13:119-24.
7. Rigaudière F, Ingster-Moati I, Hache JC, Leid J, Verdet R, Haymann P et al. Surveillance ophtalmologique de la prise des anti-paludéens de synthèse. *J Fr Ophtalmol*, 2004;27:191-9.
8. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *Am. J Ophthalmol*, 1967; 64:245-52.
9. Maturi R.K., Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol*, 2004,122:973-81.
10. Bienfang D, Coblyn JS, Liang MH, Corzillius M. Hydroxychloroquine retinopathy despite regular ophthalmologic evaluation: a consecutive series. *J. Rheumatol*, 2000;27:2703-6.
11. Warner AE. Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis Rheum*, 2001;44:1959-61.
12. 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.
13. 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.
14. Herman K, Leys A, Spileers W. (Hydroxy)-chloroquine retinal toxicity: two case reports and safety guidelines *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2002;284:21-9.
15. Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwon ST, Janwitayanujit S et al. Ocular Toxicity of chloroquine among Thai patients *Int J Dermatol*, 1999;38:934-7.
16. Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, Mac Farlane S, Archer DB, Stitt AW. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res*, 2004; 28:277-84.
17. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoguanidine retinopathy: is retinal toxicity to chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*, 2001;131:761-6.
18. Carmichael SJ, Charles B, Tett SE. Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis *The Drug Monit*, 2003;25:671-81.
19. Penrose PJ, Tzekov RT, Sutter EE, Fu AD, Allen AW Jr, Fung WE et al. Multifocal electroretinography evaluation for early detection of retinal dysfunction in patients taking hydroxychloroquine. *Retina*, 2003;23:503-12.
20. Moschos MN, Moschos MM, Apostolopoulos M, Mallias JA, Bours C, Theodossiadis GP. Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol*, 2004;108:47-53.
21. Bernatsky S, Pinaeu CA, Gans M, Clarke A. Adherence to guidelines for the monitoring of antimalarial-related retinal toxicity. *Rheumatology*, 2004;43:1058-9.
22. Bui Quoc E, Ingster-Moati I, Rigolet MH, Chosidow O, Bodaghi B. Prévention ophtalmologique de l'intoxication rétinienne induite par les anti-paludéens de synthèse. *Ann Dermatol Venerol*, 2005; 132:329-37.