

MEDICAMENTS

TOXICITE RETINIENNE : l'exemple des Antipaludéens de Synthèse

NEUROPATHIE OPTIQUE TOXIQUE

Dr X. ZANLONGHI,
Clinique Sourdille, Nantes
Fondation Rothschild, Paris

PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- Atteinte de la rétine
- Atteinte du nerf optique
- Que faire ?
- Pharmacovigilance
- Problème médicolégaux

PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- Atteinte de la rétine
- Atteinte du nerf optique
- Que faire ?
- Pharmacovigilance
- Problème médicolégaux

Physiopathologie d'une intoxication médicamenteuse

- Mécanisme toxique : atteinte des métabolismes et du fonctionnement enzymatique comme par ex atteinte du rétinol
- Mécanisme de surcharge : ex affinité des phénothiazines pour la mélanine. Accumulation sous forme de corps lamellaire intracytoplasmique ex acide oxalique
- Mécanisme ischémique : atteinte de la microcirculation rétinienne : ex talc cisplatinium

Physiopathologie d'une intoxication médicamenteuse

- Mécanisme pharmacologique : atteinte de l'innervation oculaire motrice, sensitive, orthosympathique, parasympathique, les neuromédiateurs : ex vigabatrin
- Mécanisme d'intolérance : immuno-allergique

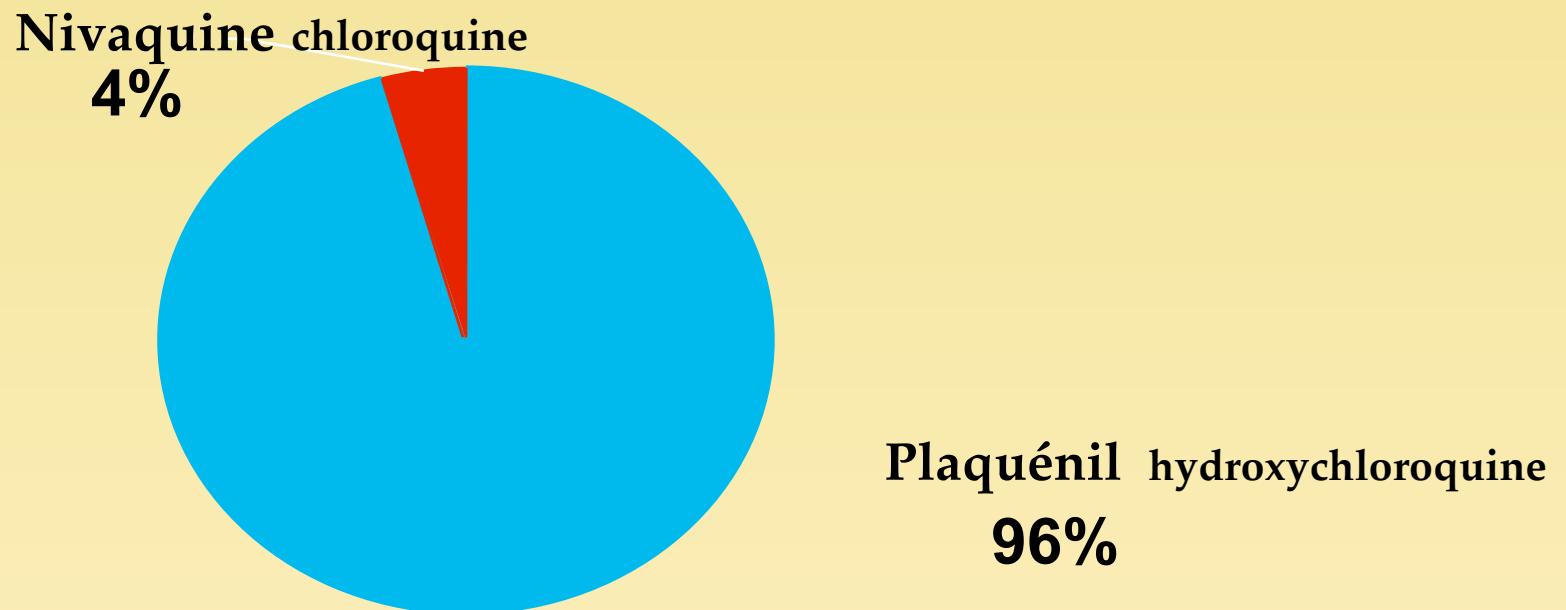
Les antipaludéens de synthèse

- sulfate de chloroquine (Nivaquine)
- sulfate hydroxychloroquine (Plaquénil)
- Indications principales :
 - traitement du lupus érythémateux et de la polyarthrite rhumatoïde,
 - prévention des lucites
 - prophylaxie du paludisme.

Physiopathologie

- affinité pour les cellules mélانيques.
- tendance à s'accumuler
 - dans l'épithélium pigmentaire
 - et surtout dans la région périfovéolaire (entre 2 et 10 degrés autour de la fovéola) où la densité de pigments est la plus grande.
- Mécanisme de la toxicité mal connu
 - Altération des lysosomes de l'EP (phagocytose des PR)
 - Atteinte du corps des cellules Gg \leftrightarrow PR

Pharmacologie des APS



*d'après Ingster-Moati I et al. 2005
Étude sur 917 patients*

Pharmacologie des APS

Absorption

- demi-vie d'absorption : 4 +/- 1.3h
- absorption incomplète (70% de la dose en moyenne)
- mais grande variabilité interindividuelle: 25 à 100% de la dose ingérée
- administrer pendant les repas

Pharmacologie des APS

Métabolisme

- essentiellement hépatique
- alkylation et glycuroconjugaison

Pharmacologie des APS

Distribution (1)

- fixation protéique 50% environ
- principalement sur albumine et $\alpha 1$ -glycoprotéine
- volume de distribution très important
 - ✓ accumulation au niveau des tissus contenant de la mélanine
 - ✓ accumulation au niveau des lysosomes

Pharmacologie des APS

Distribution (2)

- concentration sanguine d'hydroxychloroquine plus basse chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde (PR) active que chez les patients avec une PR non active
- Nouveau : concentration thérapeutique déterminée
- diff. entre chloroquine et hydroxychloroquine.

Pharmacologie des APS

Elimination

- demi-vie d'élimination terminale de l'HCQ : supérieure à 40 jours
- clairance totale : 96 ml/mn
- clairance rénale : 21 ml/mn

Pharmacologie des APS

Pharmacodynamique

- 1/ Le mode d'action anti-parasitaire est connu alors que le mode d'action anti-inflammatoire n'est pas encore compris.**
- 2/ Les études de la toxicité oculaire chez l'animal**

Pharmacologie des APS

Il existe une très grande variabilité d'absorption et de distribution des APS : intérêt de la mesure du taux sanguin d'HCQ

Etude de Nathalie Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2006

Faut-il doser l'hydroxychloroquine chez les patients lupiques ?
N. Costedoat-Chalumeau, Z. Amoura, J.S. Hulot *et al.*
La Revue de Médecine Interne 2006, 27, 655-57

Pharmacologie des APS

Il existe une très grande variabilité d'absorption et de distribution des APS ----- mesure du taux sanguin d'HCQ

Etude de N. Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2006

- 143 patients Lupus, tous traités par 400mg/j depuis au moins 6 mois
- taux sanguins d'HCQ quantifiés par chromatographie liquide de haute performance
- taux sanguins mesurées sur le sang total

Pharmacologie des APS

Il existe une très grande variabilité d'absorption et de distribution des APS ----- mesure du taux sanguin d'HCQ

Etude de N. Costedoat- Chalumeau *et al.*, 2006

Résultats :

1/ le tx sg d'HCQ = $1017+/- 532$ ng/ml

2/ les tx sg d'HCQ ont une grande variabilité inter-individuelle

3/ les tx sg d'HCQ ont peu de variabilité intra-individuelle

Pharmacologie des APS

Il existe une très grande variabilité d'absorption et de distribution des APS ----- mesure du taux sanguin d'HCQ

Etude de N. Costedoat- Chalumeau *et al.*, 2006

Résultats :

4/ la demi-vie terminale de l'HCQ est d'env. 40 jours

5/ L'hydroxychloroquinémie n'est PAS correlée ni au poids corporel ni à l'indice de masse corporelle.

6/ La variabilité de l'hydroxychloroquinémie n'est pas due à la compliance au trt (id. sujets sains).

Pharmacologie des APS

Etude de N. Costedoat- Chalumeau *et al.*, 2006

La variabilité du taux sanguin d'HCQ est multifactorielle :

- Environnement**
- Génétique**
- Déterminants de la maladie**

Paramètres pharmaco-cinétiques individuels

Seuil d'efficacité : 1000 ng/ml

Pharmacologie des APS

Etude de N. Costedoat- Chalumeau *et al.*, 2006 Faut il doser l'hydroxychloquinine chez les patients lupiques La revue de médecine interne, 655-657.

- Utilité du dosage sanguin pour adapter la posologie
 - Dosage peu coûteux
- Conséquence : Posologie qui va augmenter et être au – dessus de la dose toxique rétinienne reconnue de 6,5 mg/kg/j

Et donc NECESSITE de RENFORCER la SURVEILLANCE OPH chez un certain nombre de patients

PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- **Atteinte de la rétine**
- Atteinte du nerf optique
- Que faire ?
- Pharmacovigilance
- Problème médicolégaux

Catalogue rétine – médicaments

Rapport SFO 1997

Intoxications et pathologie iatrogène

TABLEAU 6-1. — ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

Noms	Symptômes rétiniens	Commentaires
Amodiaquine [252]	atteinte vision couleur et ERG	rare, traitement de courte durée pour le paludisme, sinon risque de rétinopathie
Aspidium [47, 223]	œdème pôle postérieur rétrécissement calibre artères pigmentation rétinienne disséminée	anthelmintique dérivé de la fougère male intoxication assez semblable à la quinine NC
Broxyquinoléine, [48, 525]	maculopathie en œil de bœuf comparable à celle des A.P.S.	1 cas, automédication pendant 3 ans
Canthaxanthine*	rétinopathie péricamulaire en paillettes d'or	retentissement fonctionnel faible
Carbamazépine [393, 543]	diminution sensibilité aux contrastes pigmentation rétinienne	2 cas après 7 ans de traitement
Carmustine [157, 497, 583]	atteinte des vaisseaux rétiniens ischémie rétinienne majeure	nitroso-urée, 2 cas sur 50 par traitement IV, 7 cas sur 10 lors traitement par injection intracardiaenne
Chloroquine*	maculopathie « en œil de bœuf »	évolution vers rétinopathie pigmentaire grave
Chlorpromazine*	coloration brûnâtre macula rétinopathie pigmentaire incertaine	surtout en cas d'association avec d'autres phénothiazines
Ciclosporine [220, 401]	rétinopathie ischémique, parfois la seule complication lors d'une transplantation médullaire	rôle adjuvant de l'irradiation, du cyclophosphamide, du busulfan régression à la diminution du traitement
Cisplastine*	occlusions vasculaires pigmentation maculaire	souvent associé à d'autres antinéoplasiques
Clofazimine*	maculopathie en œil de bœuf	si dose totale > 40 g
Clomifène [449]	photopsies scintillantes parfois scotome central	régressif en quelques jours, lieu d'action non précis
Contraceptifs oraux*	atteintes vaisseaux rétiniens	non prouvée
Corticostéroïdes*	choriorétinopathie séreuse centrale	facteur favorisant probable
Dapsone [318]	ischémie rétinienne	anémie hémolytique, surdosage
Déferroxamine*	dispersion pigmentaire fine au pôle postérieur; parfois maculopathie en œil de bœuf	vitesse perfusion doit être inférieure à 15 mg/kg/heure
Epinéphrine [398]	œdème maculaire avec hémorragies	2 cas après injection IV pour réaction allergique. Rôle de l'HTA
Ergotamine [373]	spasmes artères rétiennes occlusion artère centrale	usage répété, surdosage
Fer [530]	rétinopathie pigmentaire à début périphérique	très rare, après multiples transfusions ou prises de fer
Fluméquine	décollement séreux bulleux du neuro-épithélium maculaire	en cas d'insuffisance rénale entraînant une concentration sérique élevée
Fluphenazine [428]	œdème maculaire jaunâtre	photosensibilisation et soudure à l'arc chez un patient traité depuis 10 ans. Evolution favorable
Glucosides cardiotoniques*	illusions lumineuses colorées principalement jaune-orange	action sur les photorécepteurs
Hydroxychloroquine*	maculopathie en œil de bœuf	semble moins toxique que la chloroquine évolution vers rétinopathie pigmentaire grave

22

De la physiopathologie au syndrome

TABLEAU 6-I. — (suite)

Noms	Symptômes rétiniens	Commentaires
Indométacine*	pigmentation pommelée sur fond atrophique principalement de la région maculaire	toxicité à partir de 45g par an
Interféron Alpha*	rétinopathie ischémique	pronostic assez favorable, rôle du complément C5a
Iodate de soude [117]	œdème rétinien puis rétinopathie pigmentaire sévère	NC depuis 1935, utilisé en expérimentation
Iodoquinol [175]	rétinopathie pigmentaire à amas fins	après traitement long, N.C.
Isotrétinoïne*	héméralopie, diminution de l'ERG puis baisse acuité visuelle photopique	apparition des troubles ERG entre 1 et 3 mois de traitement
Méthotrexate [262, 369]	modifications discrètes maculaires	par voie carotidienne associé à cyclophosphamide IV
Méthoxyflurane [67, 396]	lésions punctiformes blanc-jaunâtres disséminées dans toutes les couches de la rétine	gaz anesthésique provoquant une oxalose secondaire chez des insuffisants rénaux
Nalidixique (acide)*	illusions lumineuses colorées principalement en violet-rose	action sur les photorécepteurs
Nicotinique (acide)*	maculopathie cystoïde avec angiographie normale	baisse visuelle modérée, pronostic favorable
Oxygène*	rétinopathie du prématuré scotomes centraux	action vasoconstrictive
Pénicillamine*	altération de l'épithélium pigmentaire	rare, 4 cas décrits
Pipéridylchlorophénothiazine ou NP 207 [561]	rétinopathie pigmentaire à début périphérique, 1 ^{er} cas décrit parmi les phénothiazines	évolution fonctionnelle peut être favorable à l'arrêt du traitement, NC
Quinine*	œdème rétinien rétréissement des vaisseaux	séquelles visuelles dans 12 % des cas
Radio-opaques (produits) [220]	hémorragies rétiniennes embolie artère centrale	mobilisation de fragments de plaque d'athérome ou irritation par le produit
Sulfaméthoxazole et triméthoprime*	ischémie rétinienne avec hémorragies et nodules dysoriques	association avec méningite aseptique, hypersensibilité de type III, évolution favorable
Tamoxifène*	opacités blanchâtres para-maculaires	apparition après dose cumulative de 10 g
Thioridazine*	pigmentation rétinienne à gros grains irréguliers confluant en plaques brun-noirâtres	prévention : dose quotidienne inférieure ou égale à 600 mg
Tilorone [262, 579, 583]	pigmentation maculaire, rétréissement du calibre des artères rétiennes	antinéoplasique pour tumeurs non sensibles à la radiothérapie, régression possible, NC
Trifluopérazine [412]	rétinopathie pigmentaire	très rares cas

* Voir étude analytique. NC : non commercialisé

Les APS

- Antipaludéens de synthèse (APS)
 - hydroxychloroquine (Plaquénil®)
 - chloroquine (Nivaquine®)
- Largement utilisés pour traitement de maladies inflammatoires chroniques.
- Traitement au long court = risque de cécité par atteinte rétinienne maculaire irréversible et bilatérale.
- Concerne 40 000 personnes en France

Les 4 stades d'intoxication rétinienne aux APS

- Stade « préclinique » correspondant :
 - examen clinique normal (AV, FO)
 - mais altérations possibles de différents examens explorant la fonction visuelle : examens électrophysiologiques ou périmétriques, CV, VC.
- Stade « clinique » de maculopathie aux APS
- Maculopathie en Œil de boeuf
- Cécité

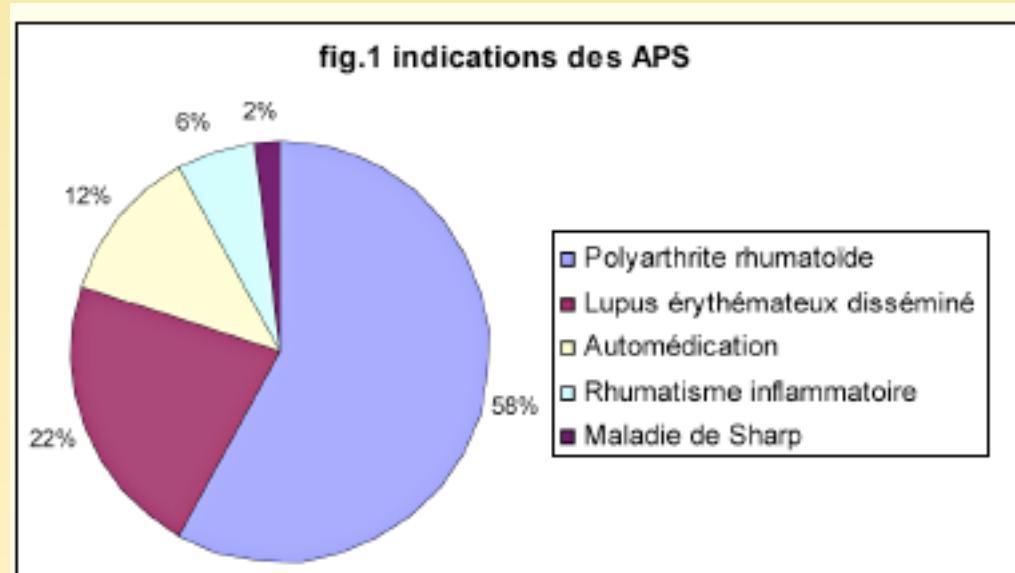
- Méthodes de dépistage de l'intoxication préclinique aux APS = pas de consensus
 - méconnaissance de la physiopathologie de l'intoxication
 - existence de multiples examens d'exploration de la fonction visuelle qui n'explorent pas tous les mêmes étages fonctionnels de la rétine (examens globaux et examens maculaires)
 - variabilité des critères d'évaluation des différents examens
 - absence d'examen de référence définissant le stade d'intoxication préclinique
 - absence de données sur d'éventuelles relations entre les concentrations sanguines d'hydroxychloroquine et la survenue d'une toxicité rétinienne

Intoxication rétinienne aux APS ?

- L'histoire naturelle
 - Acuité visuelle et plainte fonctionnelle
 - Champ visuel
 - Couleur
 - FO
 - Angio
 - OCT
 - HRA
 - EOG sensoriel
 - ERG
 - MERG

Série Nantaise Clinique Sourdille

- 40 femmes et 9 hommes âgés en moyenne de 64 ans (31-90) lors du diagnostic ont pu être inclus, 26 (54%) avaient plus de 65 ans. La majorité est traitée par hydroxychloroquine
- (84%) pour un rhumatisme dans le cadre de l'AMM. Six patients résidant en Afrique ont utilisé la chloroquine en automédication contre le paludisme.



fig,4 : Répartition selon les doses cumulées (en grammes) d'hydroxychloroquine

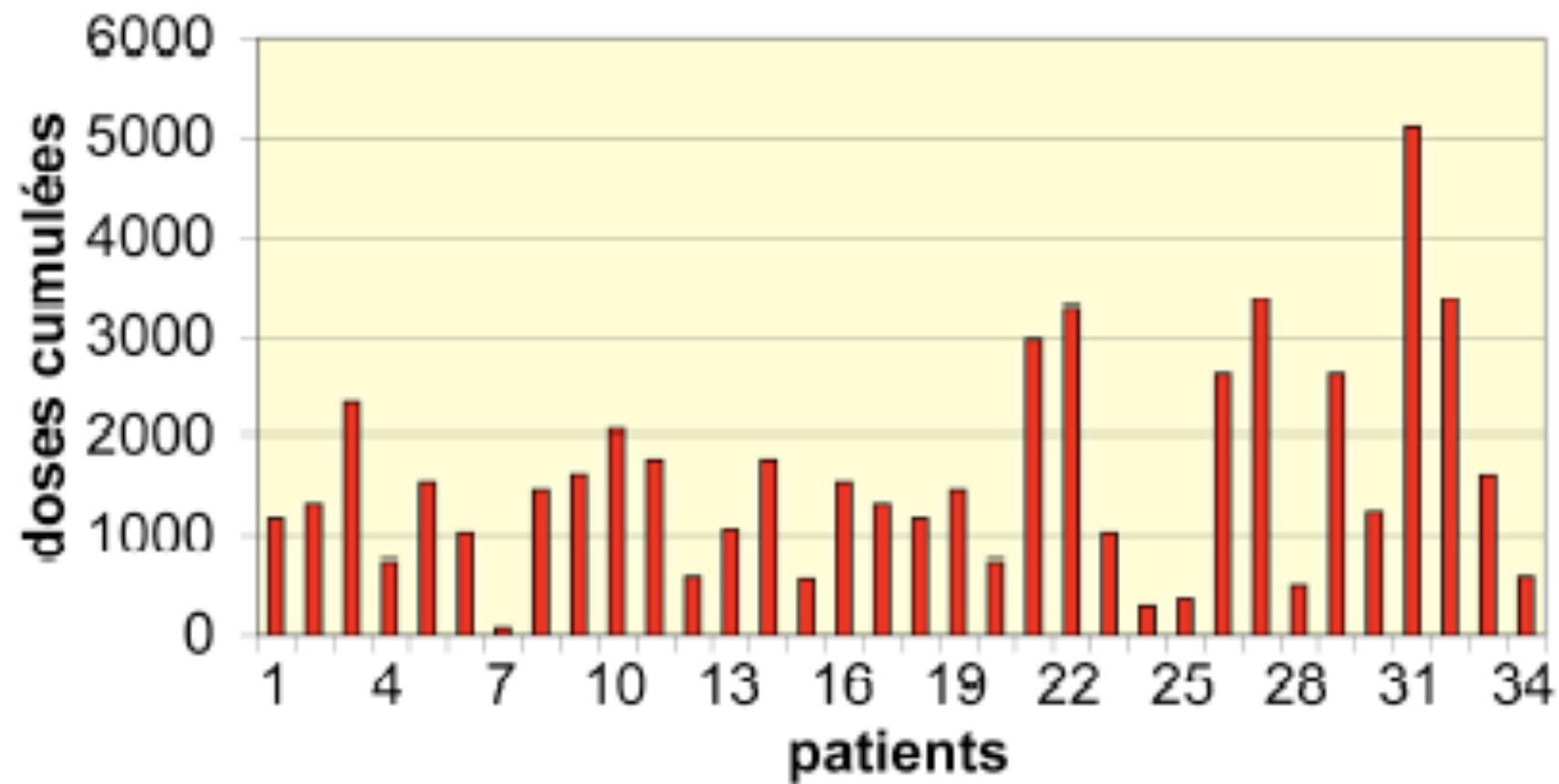


fig.2 : Type d'atteinte en fonction du médicament antipaludéen

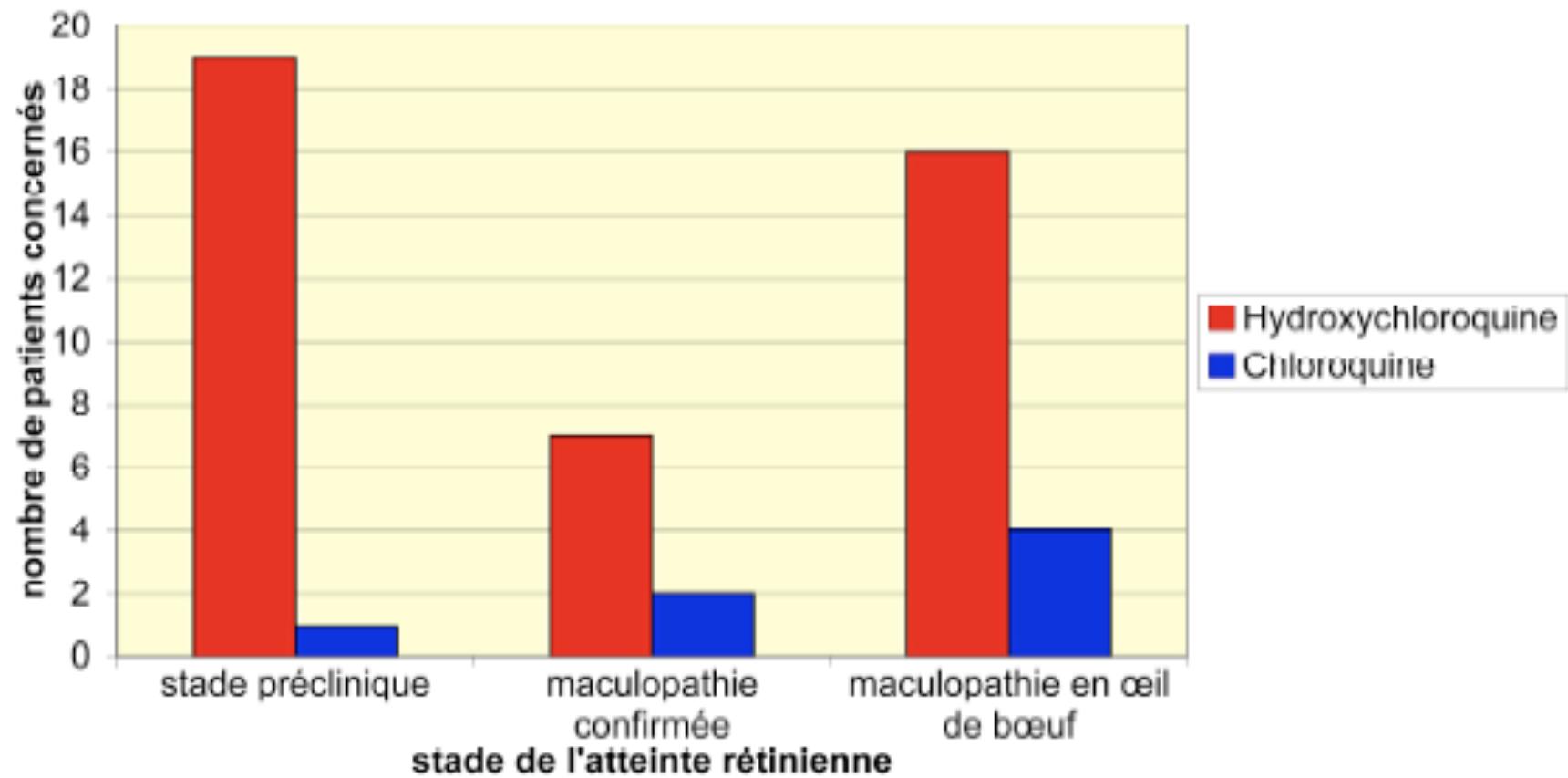
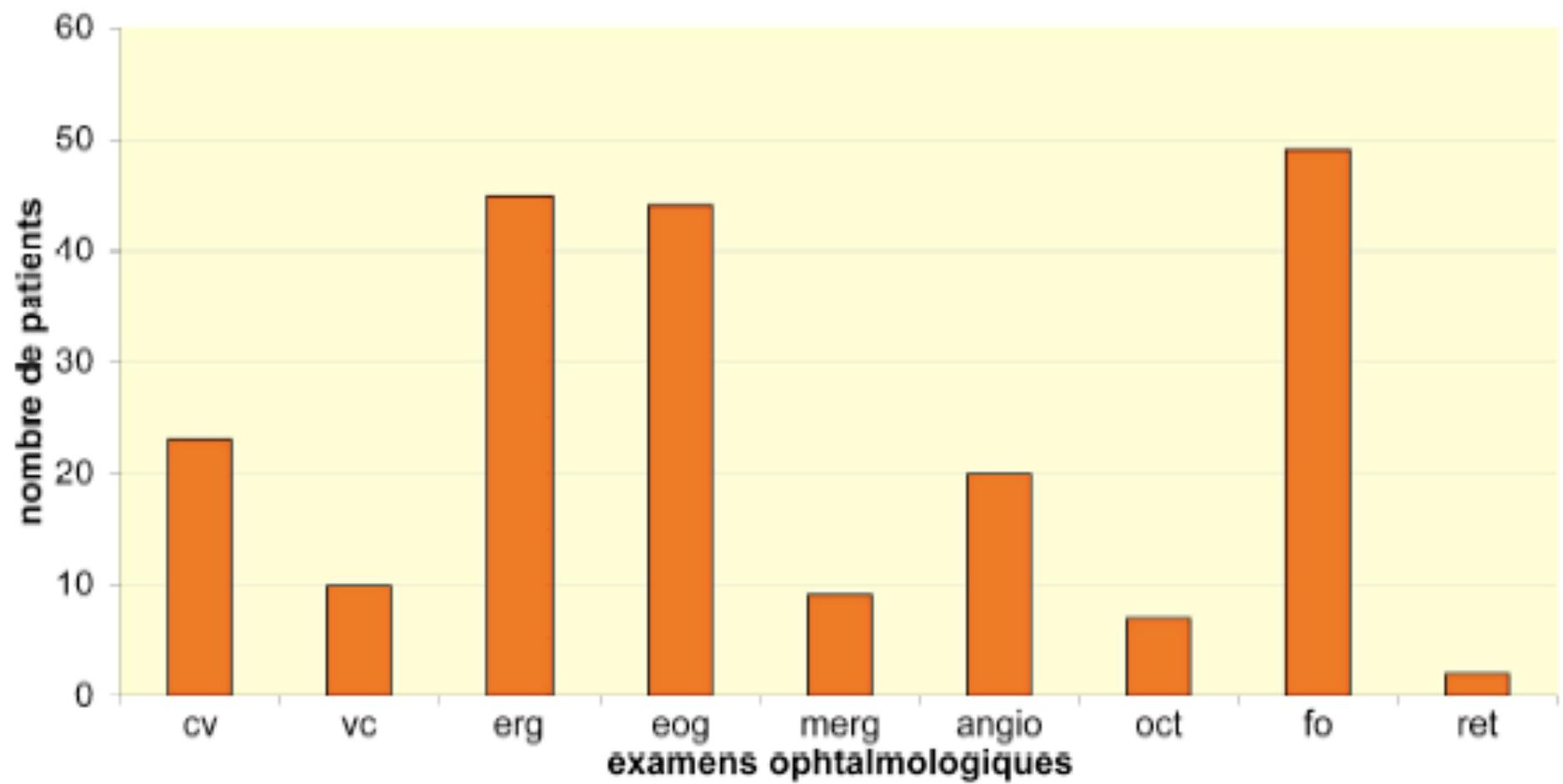


fig. 3 : Examens réalisés le jour du diagnostic

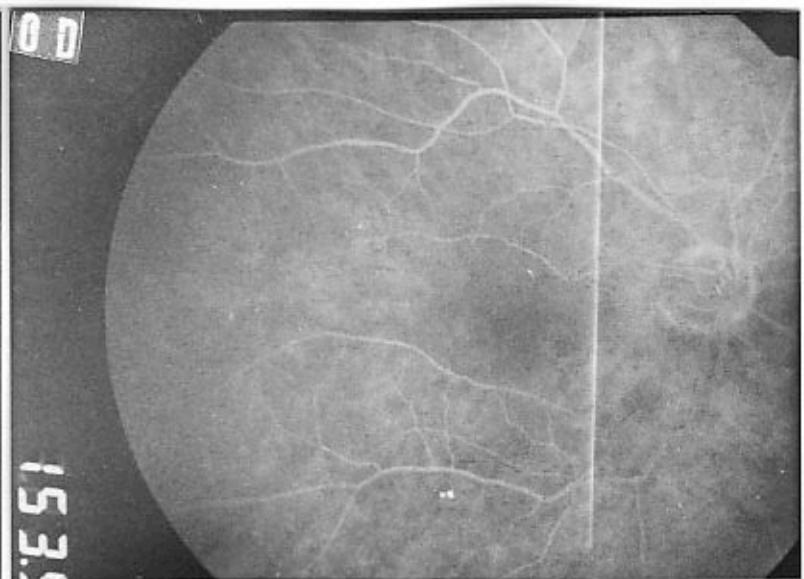
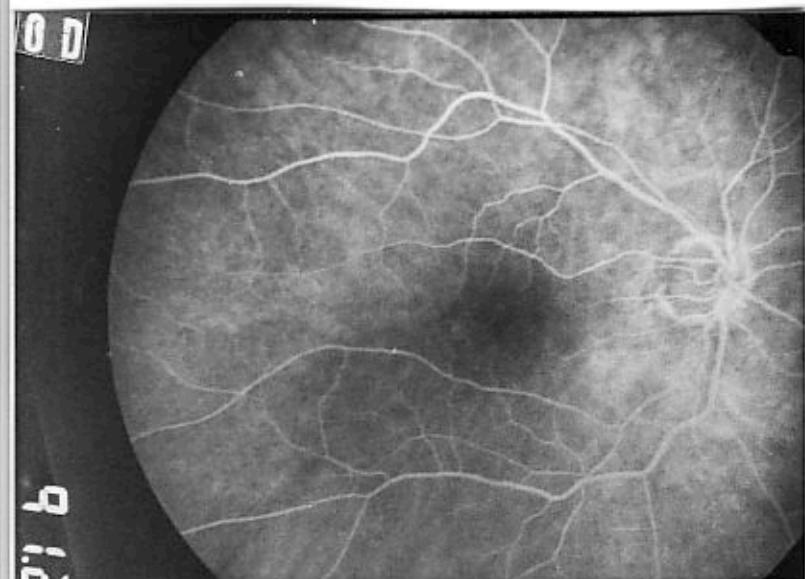
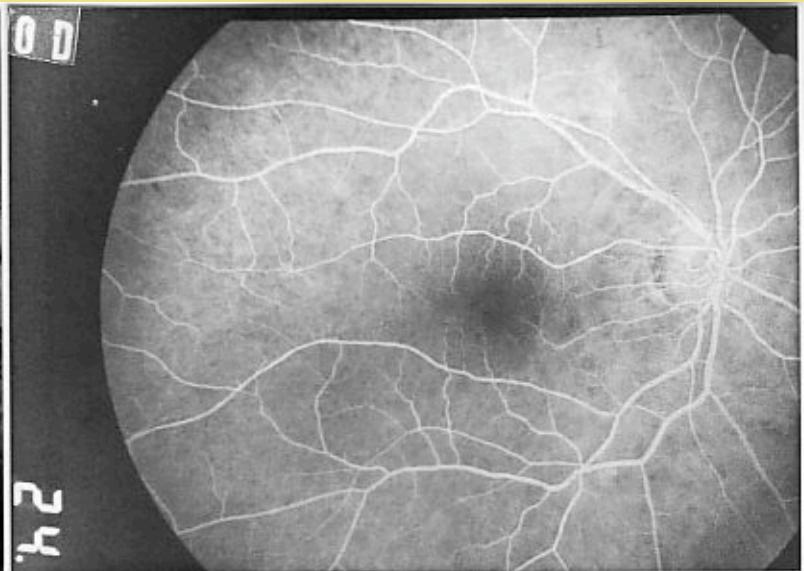


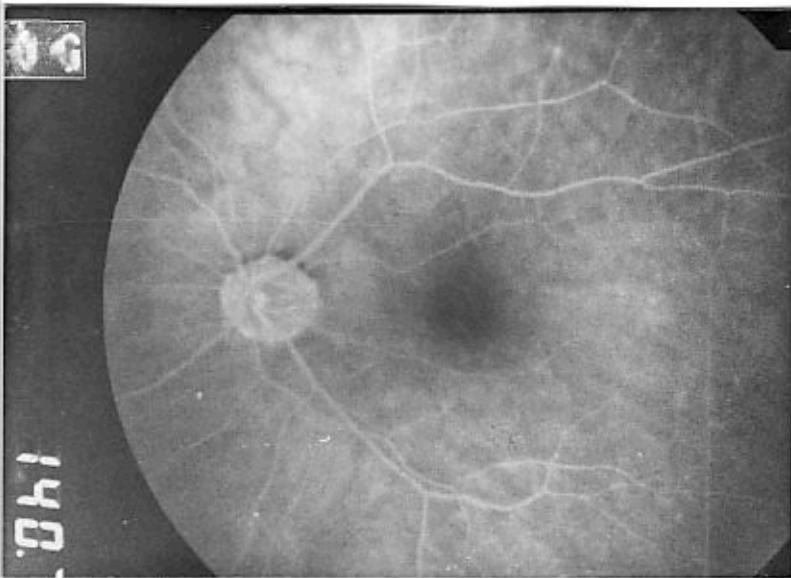
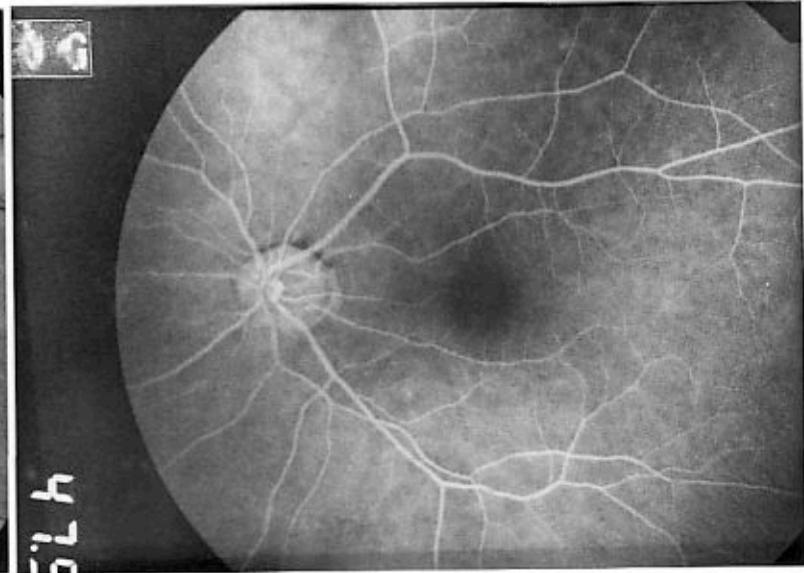
- Un suivi régulier chez 29 patients a montré une stabilité des lésions 21 fois (10 au stade maculopathie et 11 au stade d'imprégnation), avec une poursuite du traitement à doses plus faibles cependant dans 5 cas. Une aggravation a été constatée 7 fois malgré l'arrêt de l'APS avec 5 cas de cécité ou malvoyance majeure, l'une chez un patient au stade d'imprégnation. Une seule amélioration a été constatée.
- La prise en charge ophtalmologique avant le diagnostic, en terme de rythme et de choix des examens a été jugée correcte pour 4 patients. Elle était absente ou inadaptée 24 fois, impossible à apprécier 14 fois et à l'origine de diagnostics erronés 7 fois.
- Moins d'un quart des patients a conscience de la nécessité et de l'importance du suivi.

Cas clinique N° 1

Intérêt de l'EOG sensoriel 72ans, 1300 g, 9,3 mg/kg/j

- Stade Préclinique
- Atteinte EOGs qui passe de 250% à 145% sur 7 ans
- Atteinte ERG
- CV reste normal
- 15hue subnormal





CAS CLINIQUE N°2

Gêne fonctionnelle tardive

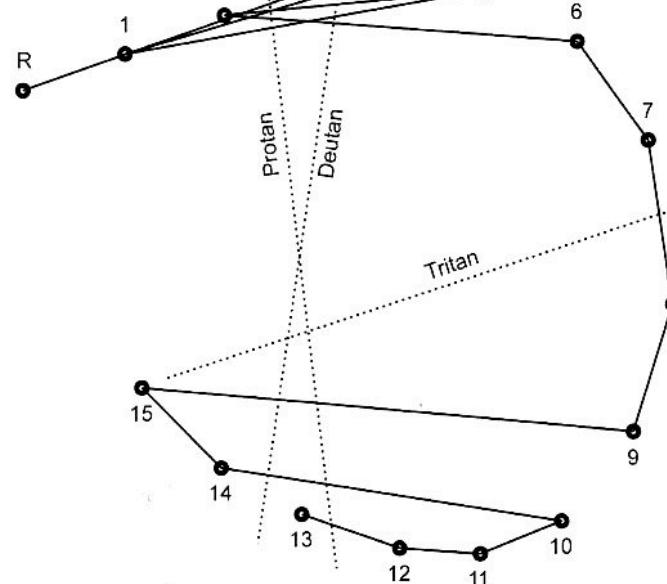
PR, 60 ans, 1600g,
12 ans plaquenil

- Gêne pour la lecture et pour la marche depuis 1 an
- Maculopathie en Œil de boeuf

15 hue désaturé

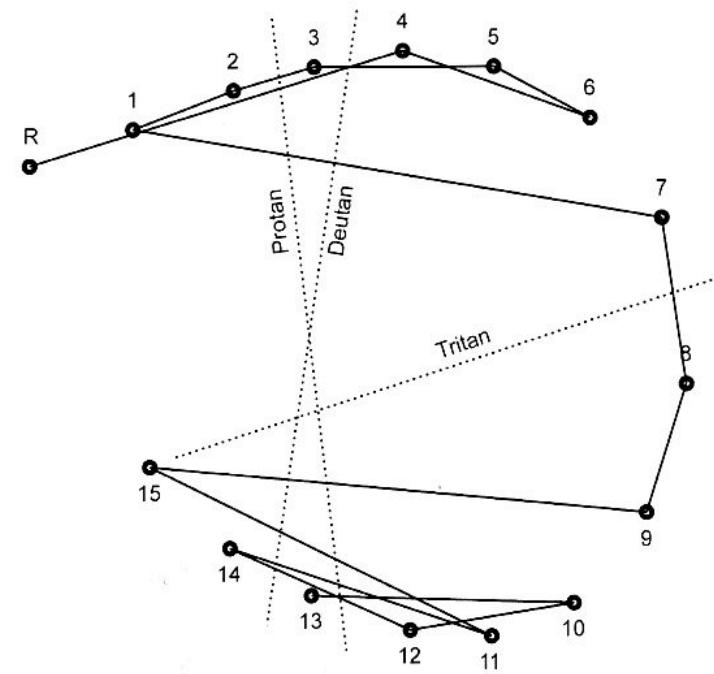
Order of color caps entered:

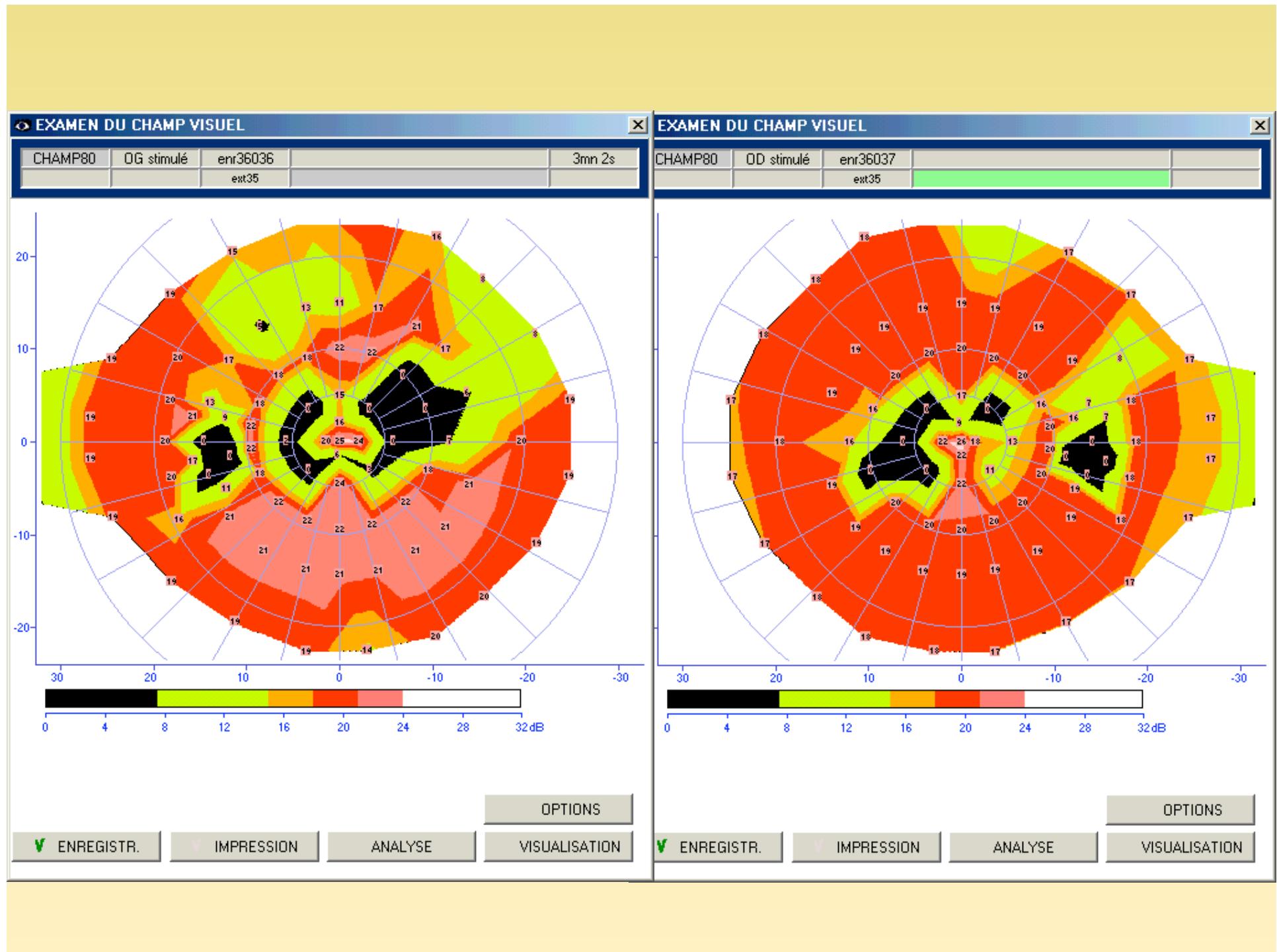
3, 4, 1, 5, 2, 6, 7, 8, 9, 15, 14, 10, 11, 12, 13

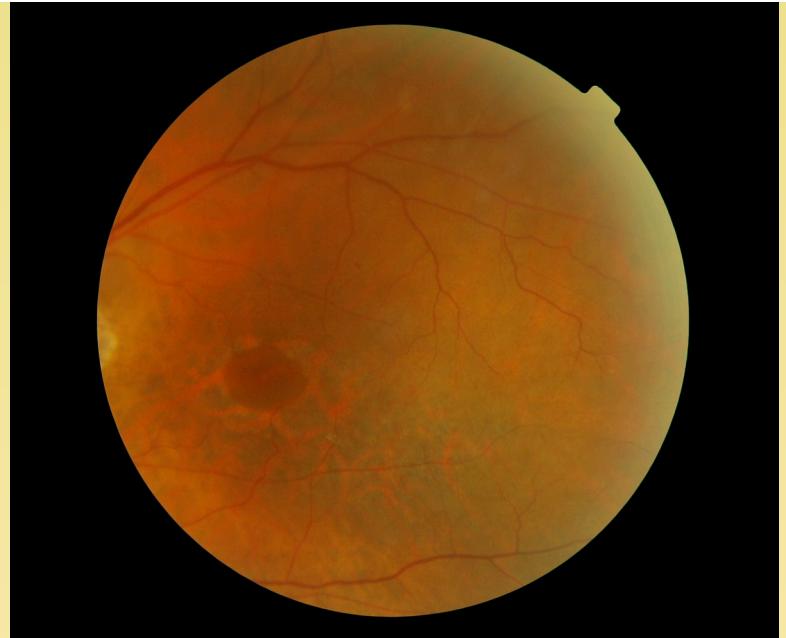
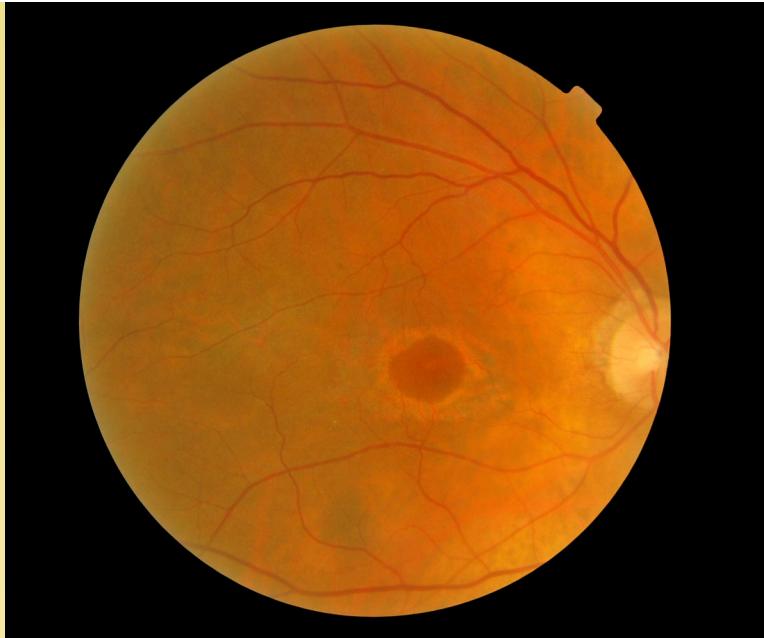


Order of color caps entered:

4, 6, 5, 3, 2, 1, 7, 8, 9, 15, 11, 14, 12, 10, 13





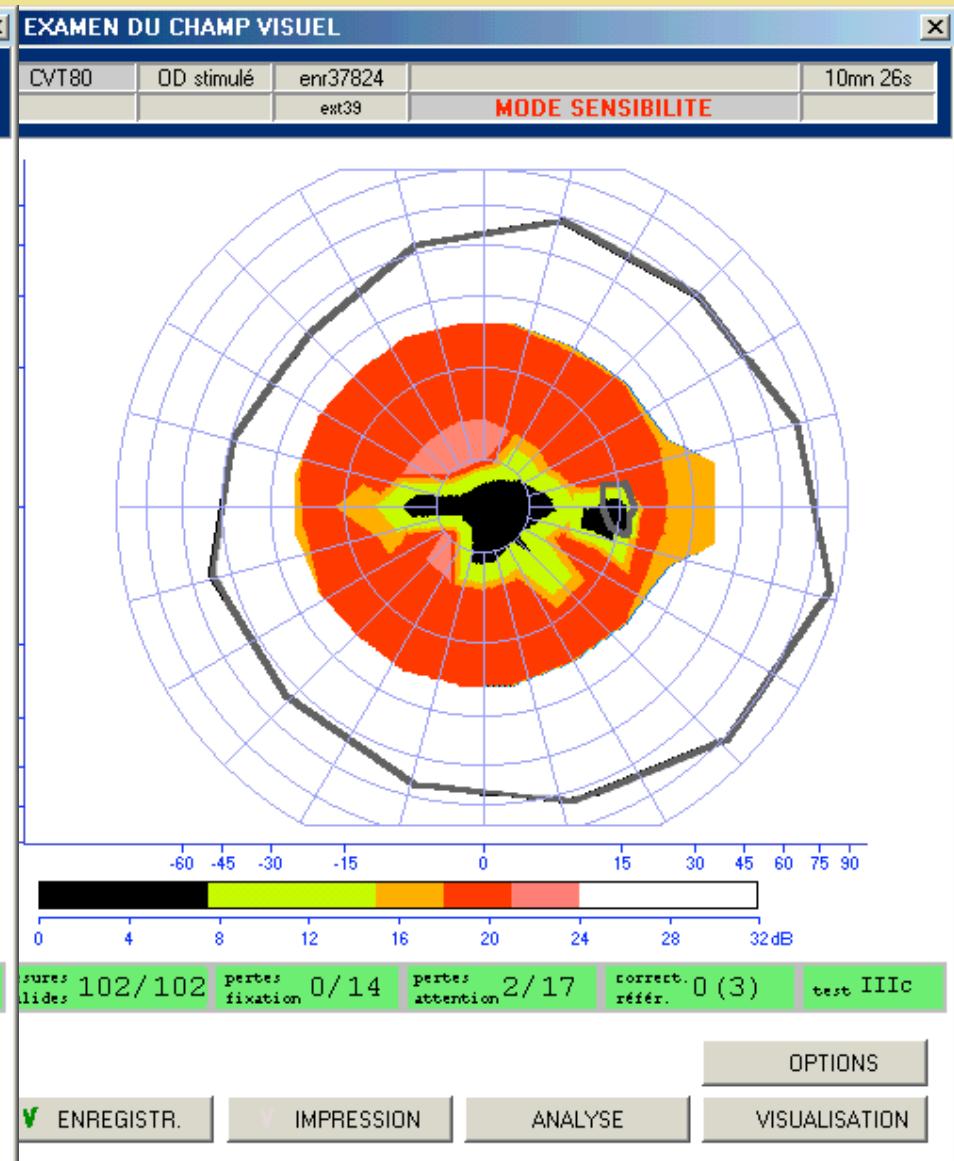
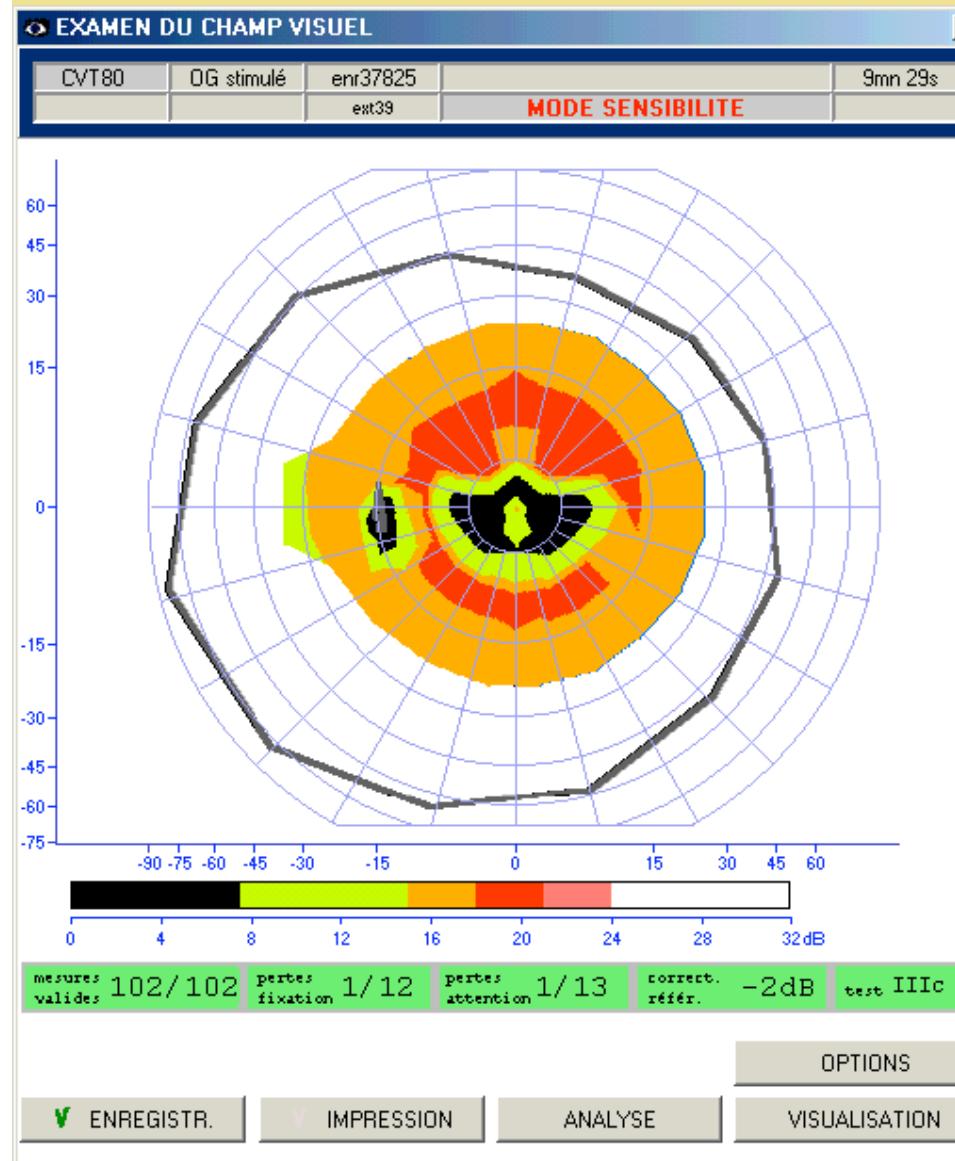


CAS CLINIQUE N°3

OPHTALMOSCOPIE DIFFICILE

PR, 75 ans, 1500g, de 11,32 à
7,55 mg/kg/j

- Gêne visuelle surtout lors de la lecture apparue il y a 3 ans

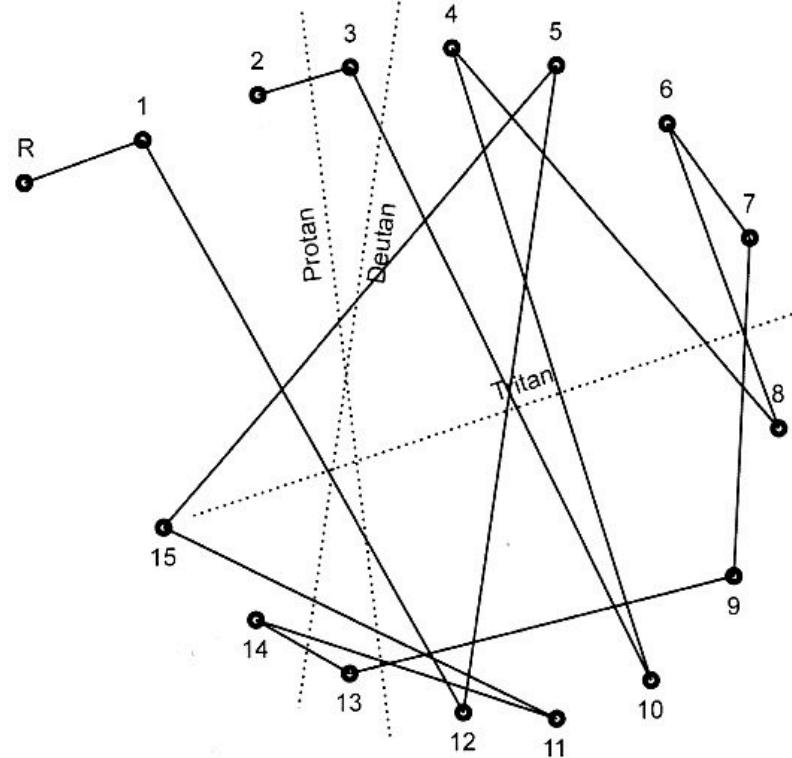


15 hue désaturé

OD OG

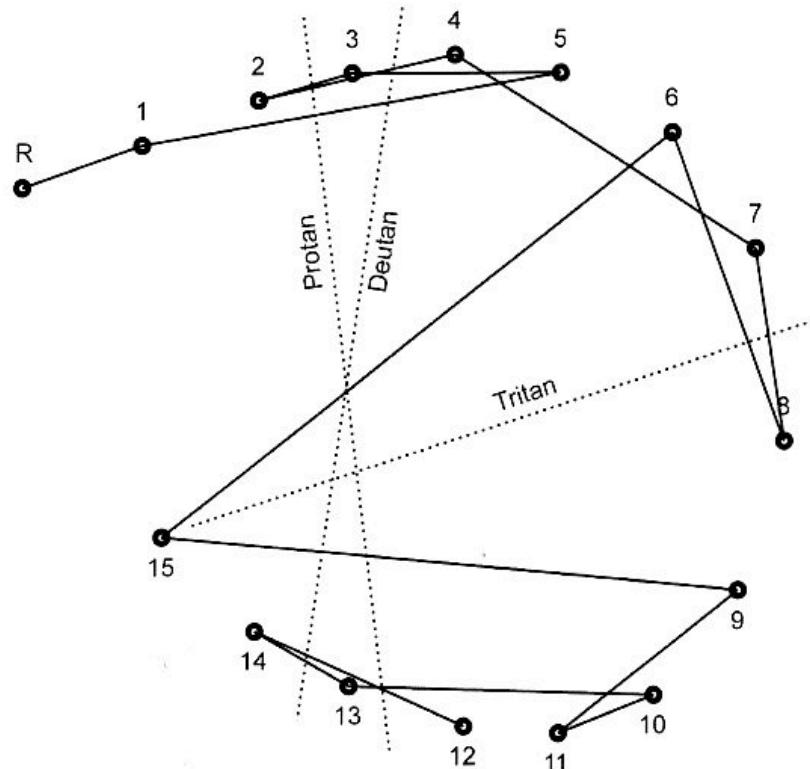
: of color caps entered:

1, 12, 5, 15, 11, 14, 13, 9, 7, 6, 8, 4, 10, 3, 2



: of color caps entered:

1, 5, 3, 2, 4, 7, 8, 6, 15, 9, 11, 10, 13, 14, 12

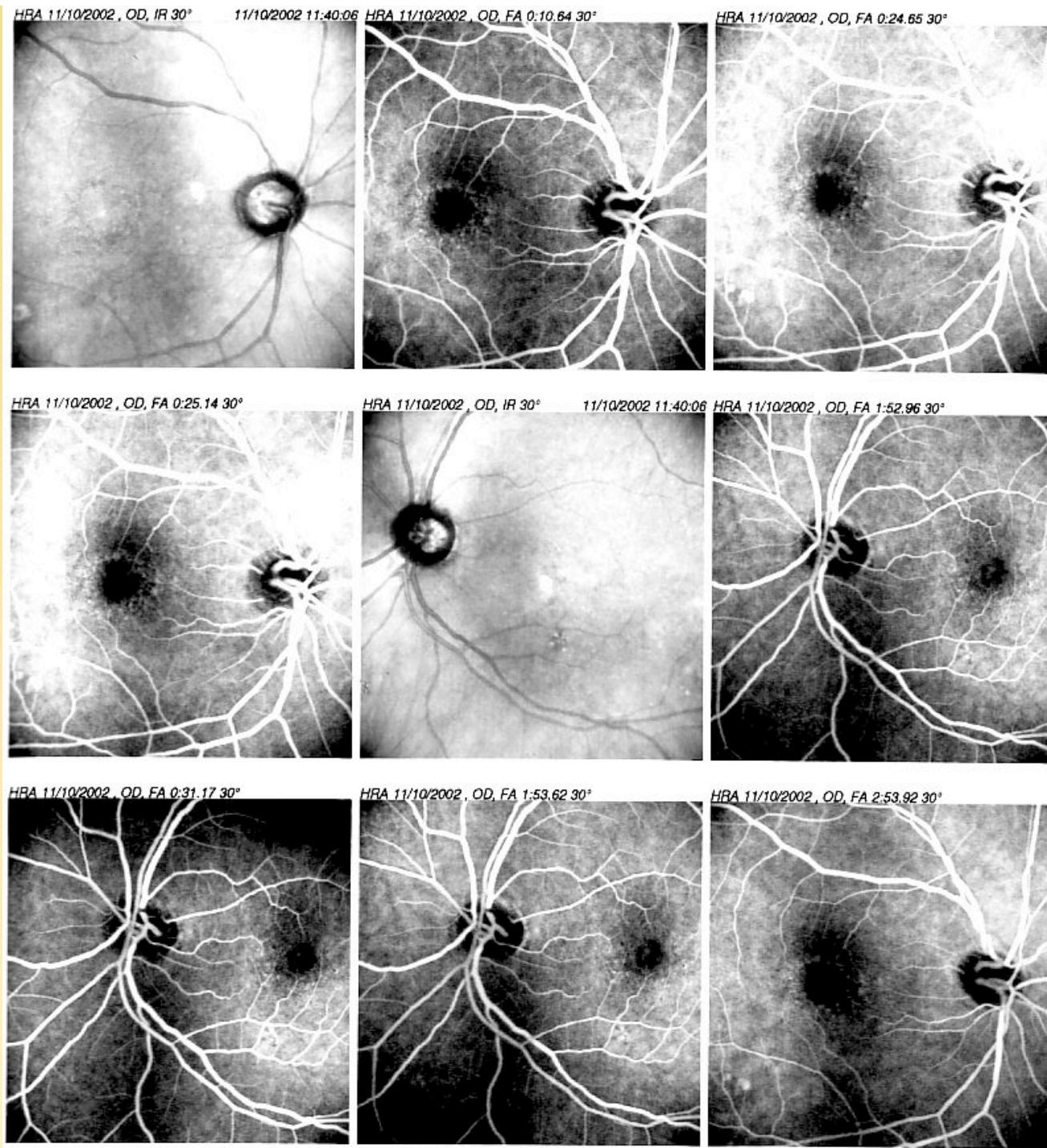






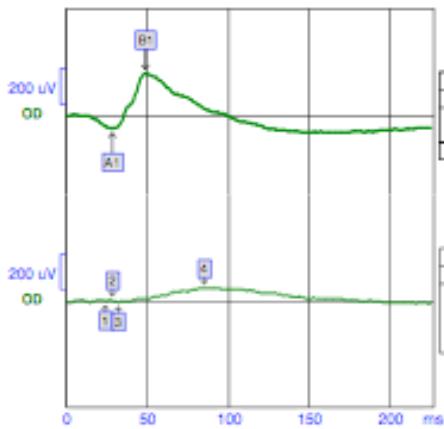
VIDEO du FO en fichier séparé





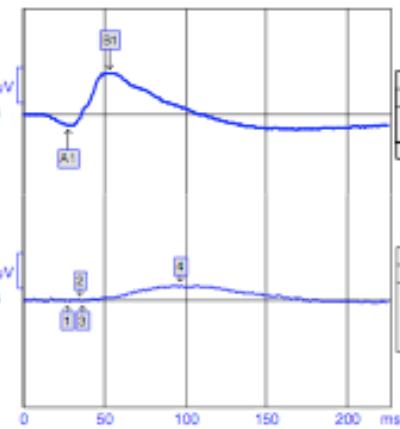
• Œil de boeuf

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE



ERGBCot

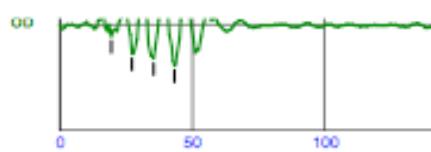
OO			
N°	ms	uV	%
A1	27,4	-66,2	99
B1	47,8	289	99
B/A	4,4		



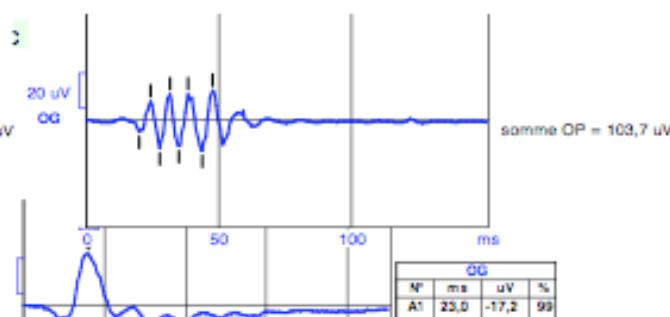
ERG-25dB

OO			
N°	ms	uV	%
1	23,0	3,0	0
2	27,4	9,3	0
3	31,0	-3,1	0
4	84,1	68,7	0

OO			
N°	ms	uV	%
A1	26,6	-57,4	99
B1	52,2	275	99
B/A	4,8		



somme OP = 124,1 uV



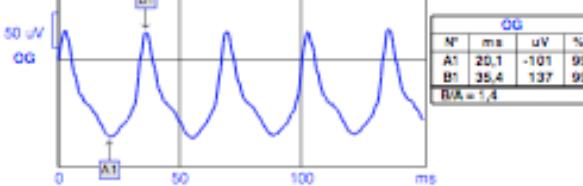
somme OP = 103,7 uV

OO			
N°	ms	uV	%
A1	23,0	-17,2	99
B1	39,0	85,8	99
B/A	5,0		



ERGflick

OO			
N°	ms	uV	%
A1	21,8	-98,4	99
B1	36,0	131	99
B/A	1,3		



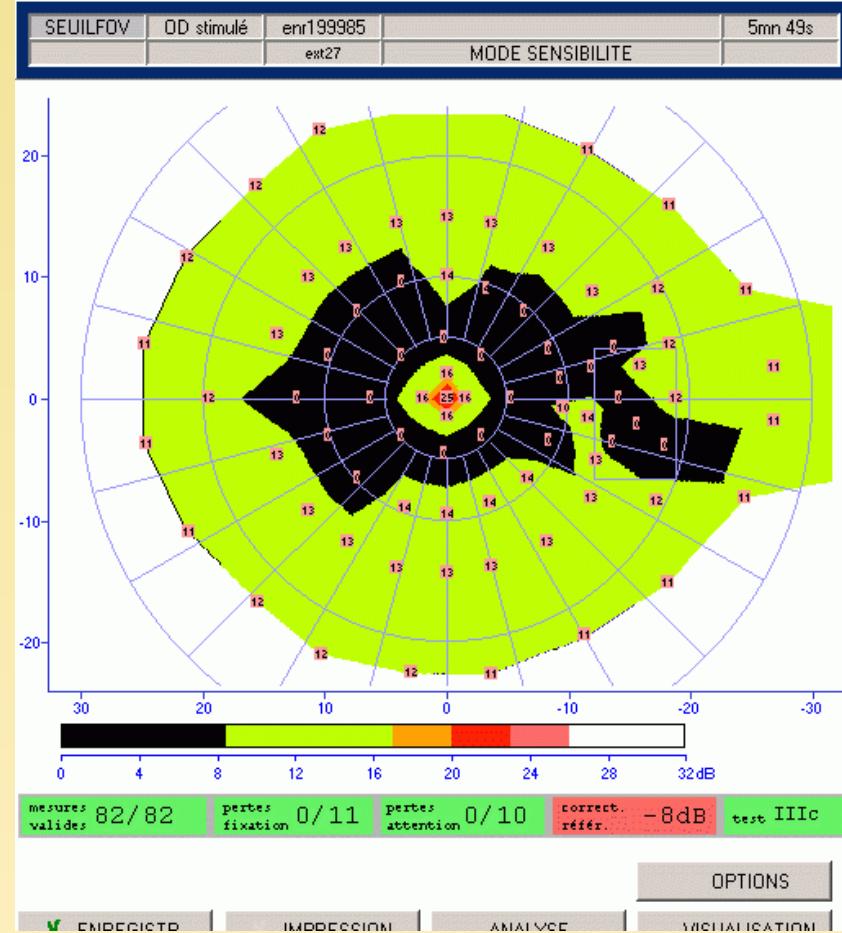
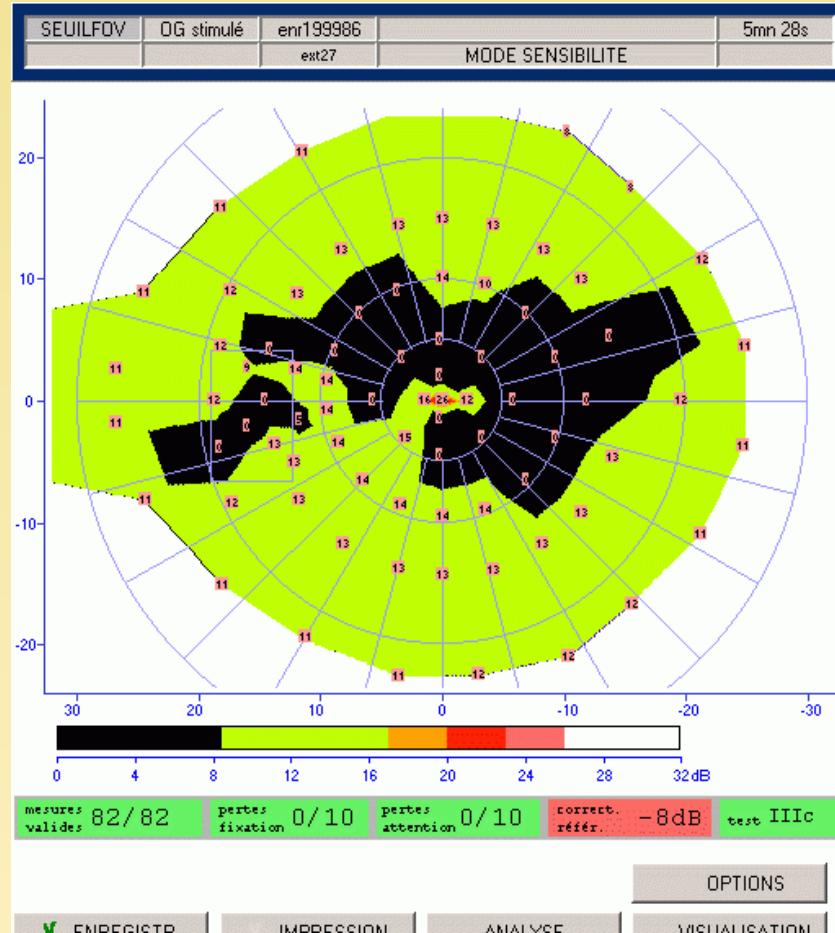
OO			
N°	ms	uV	%
A1	20,1	-101	99
B1	35,4	137	99
B/A	1,4		

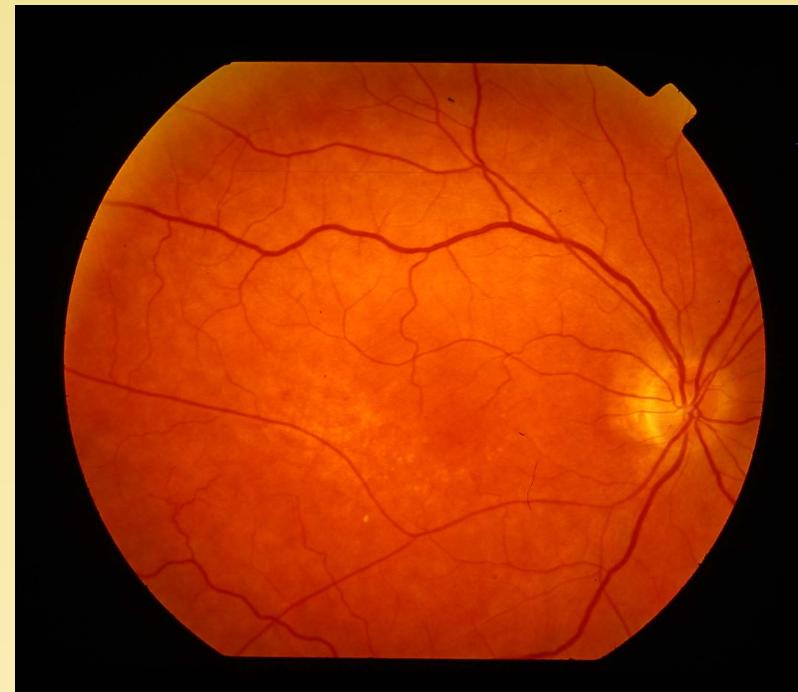
ERG
Normal
Mais
Dégradation
par rapport
aux
précédents

CAS CLINIQUE N°4

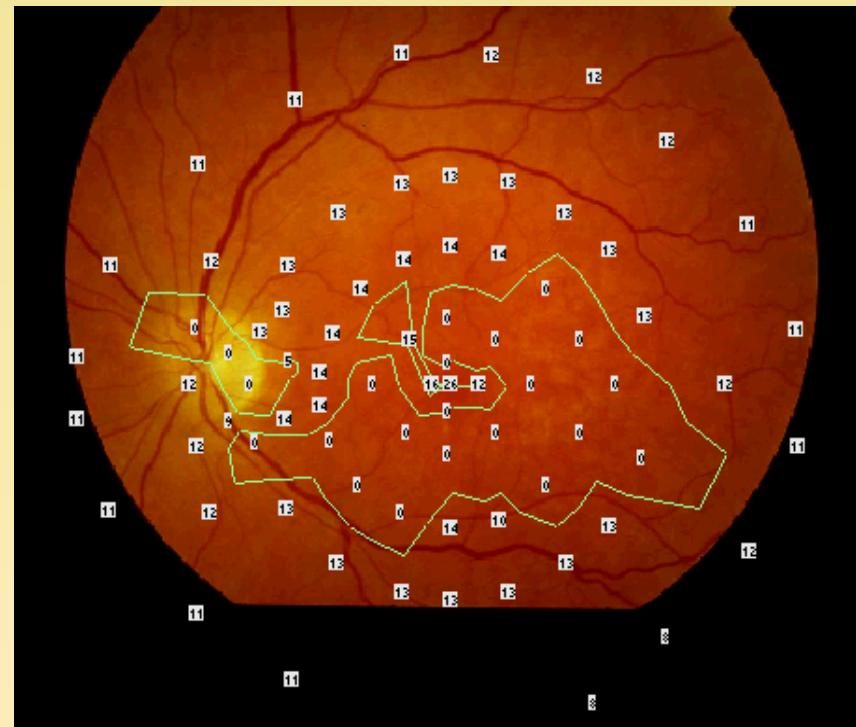
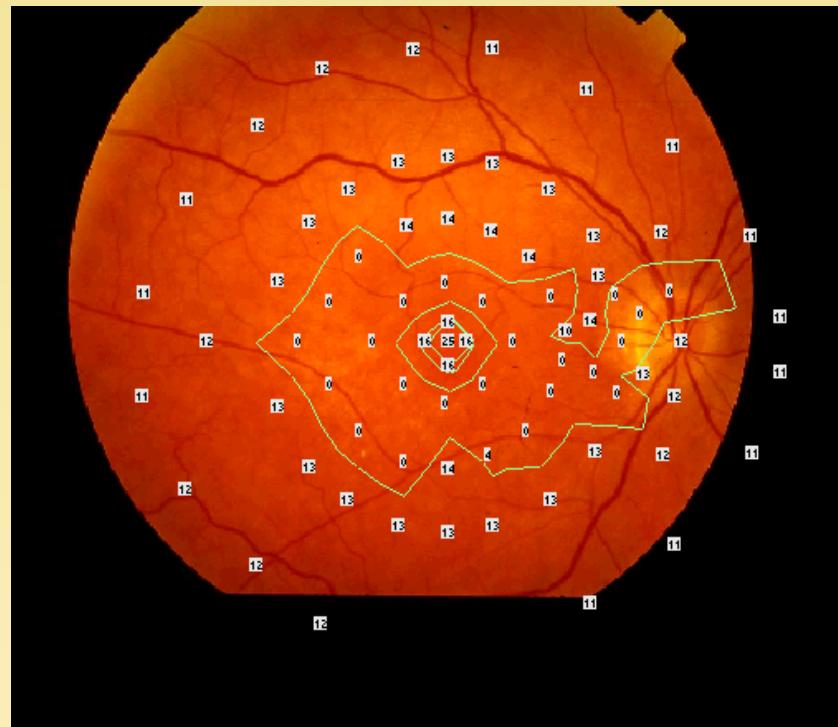
OPHTALMOSCOPIE DIFFICILE

PR, 60 ans, 10 ans de
Plaquenil sans surveillance
ophtalmologique

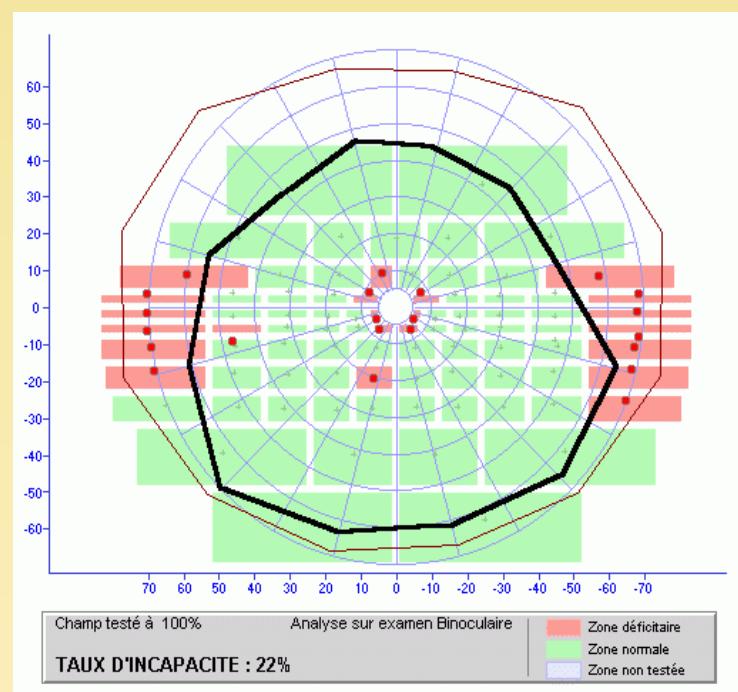
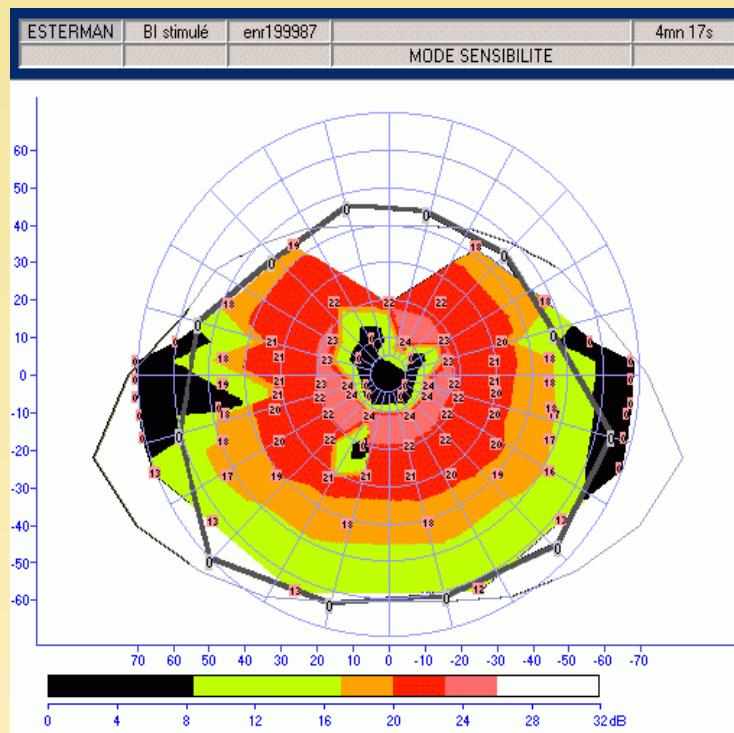




Micropérimétrie



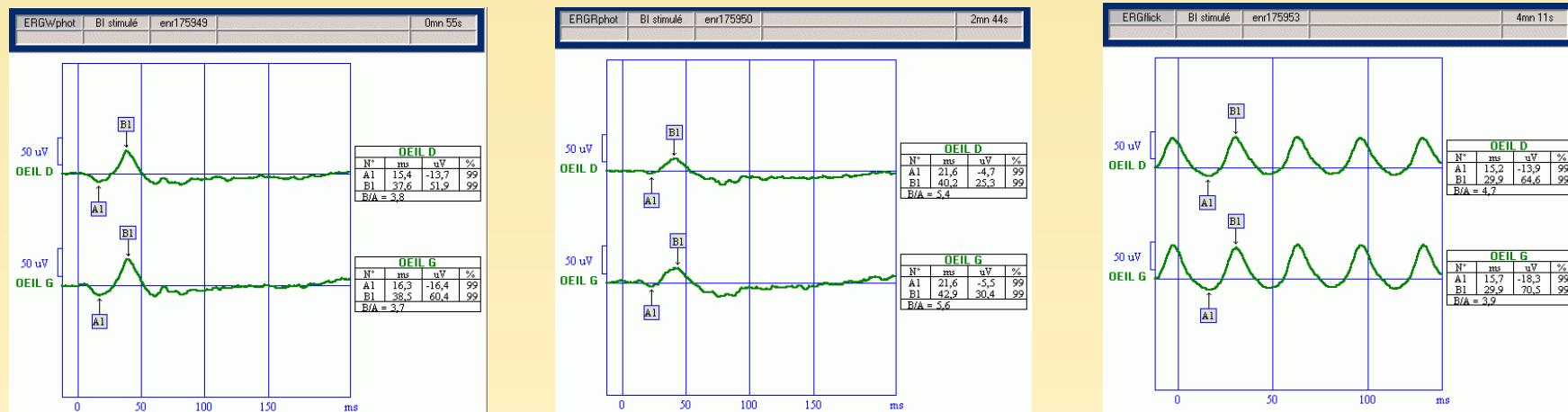
CV Binoculaire



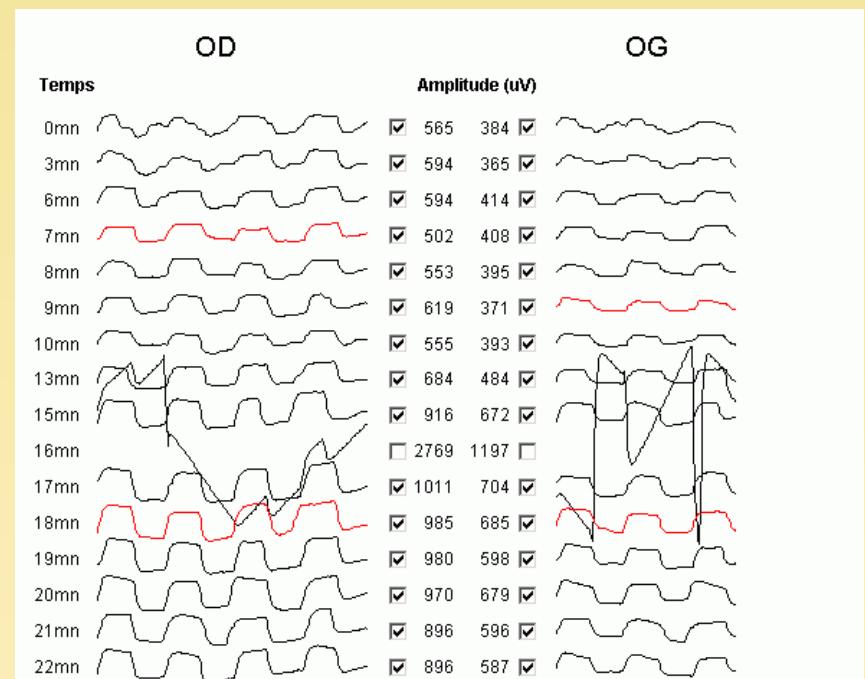
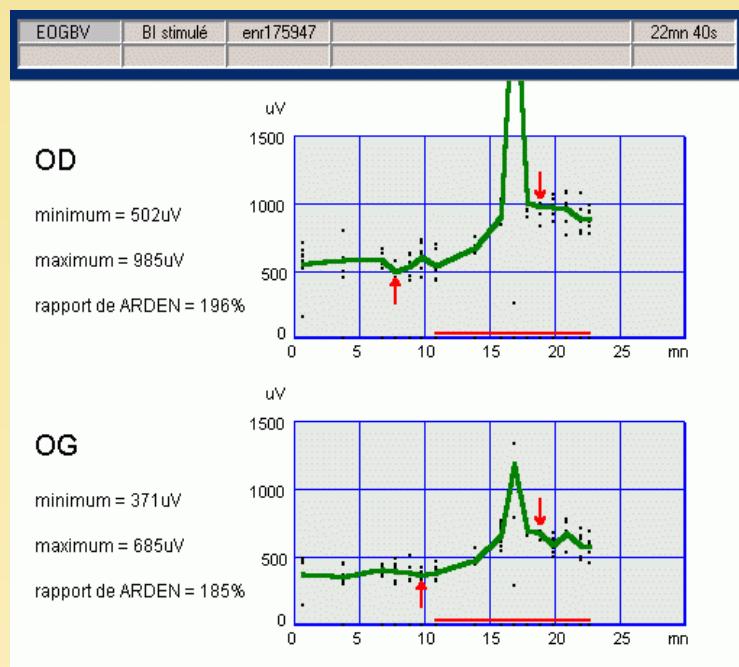
ERG Scotopique



ERG Photopique



EOG Sensoriel



CAS CLINIQUE N°5

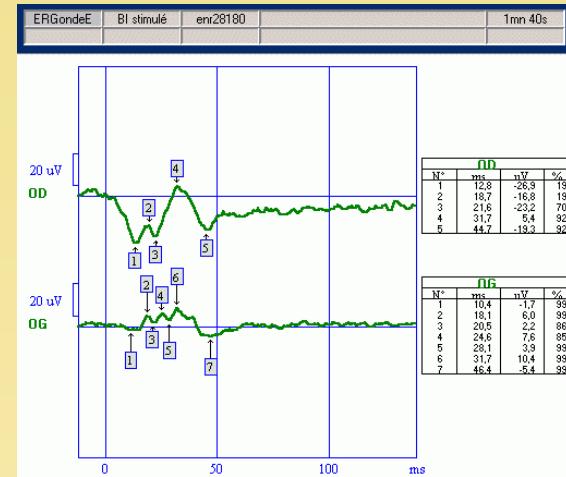
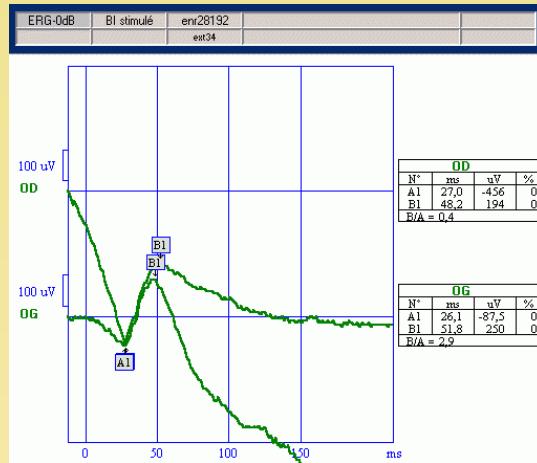
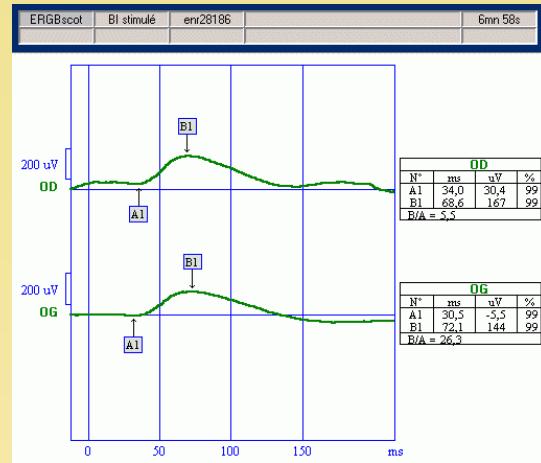
60 ans PR

Se plaint d'une BAV de loin de de
près depuis quelques mois

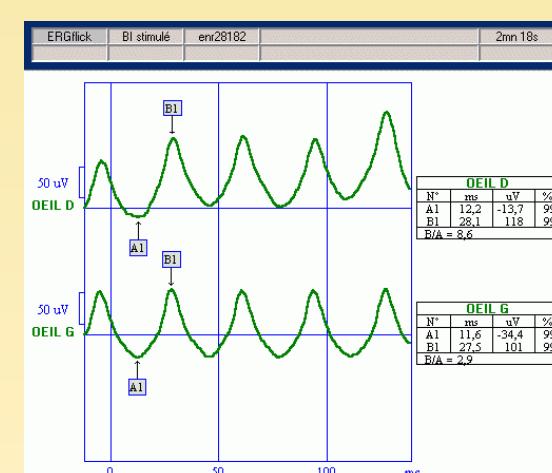
Demande un autre avis médical

22 ans de plaquenil

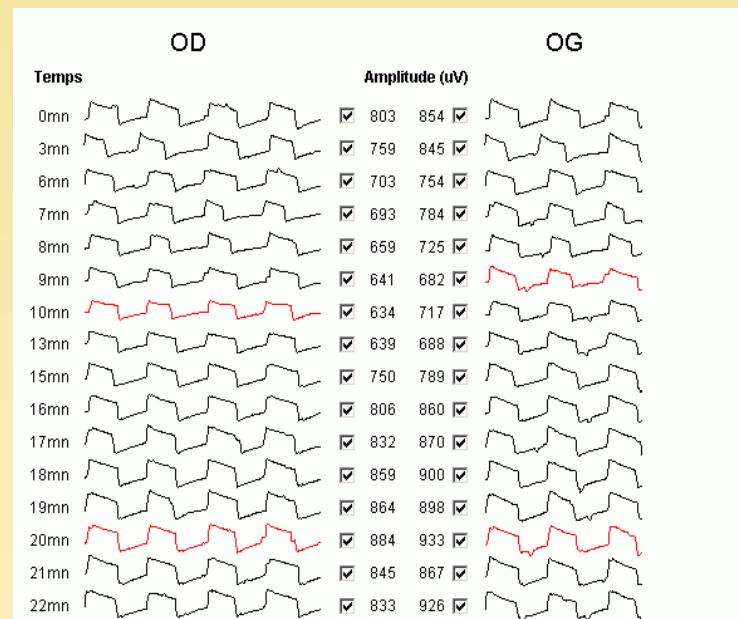
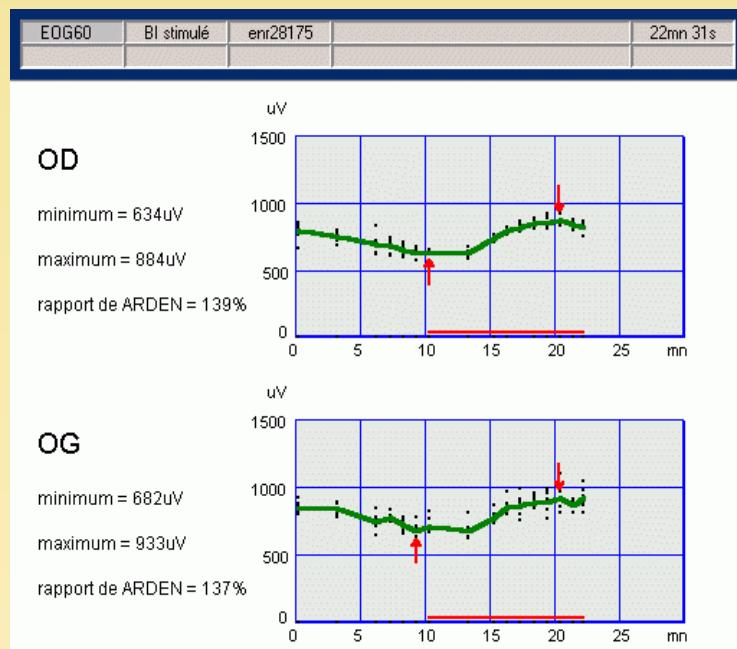
ERG Scotopique



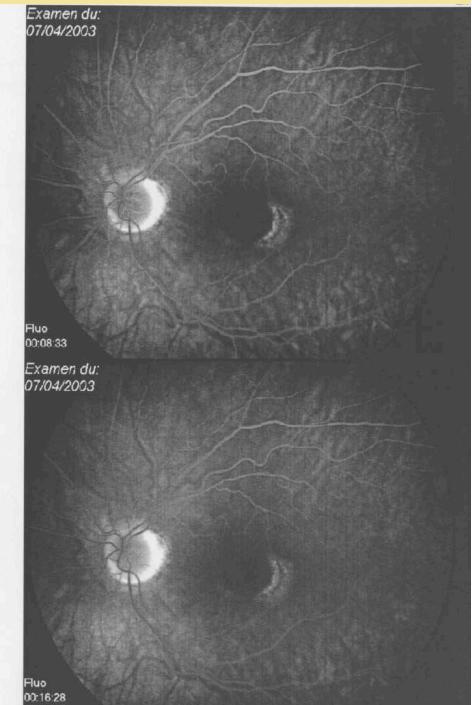
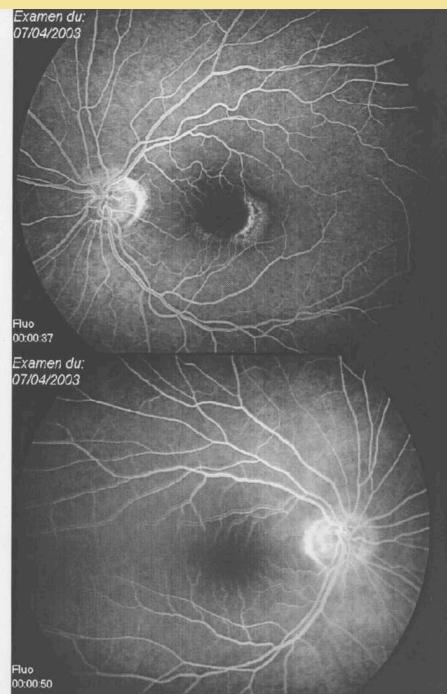
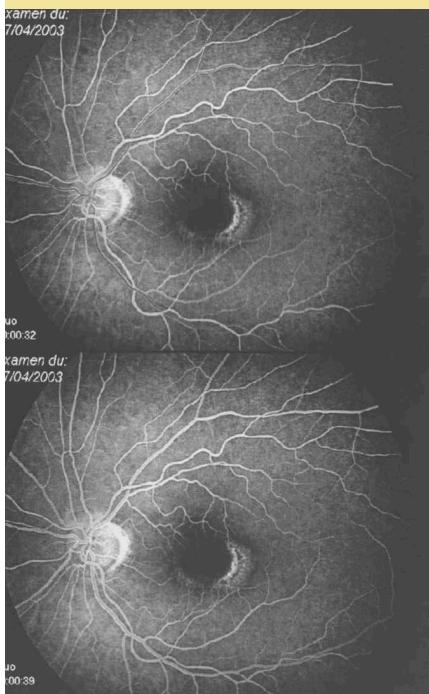
ERG Photopique



EOG Sensoriel

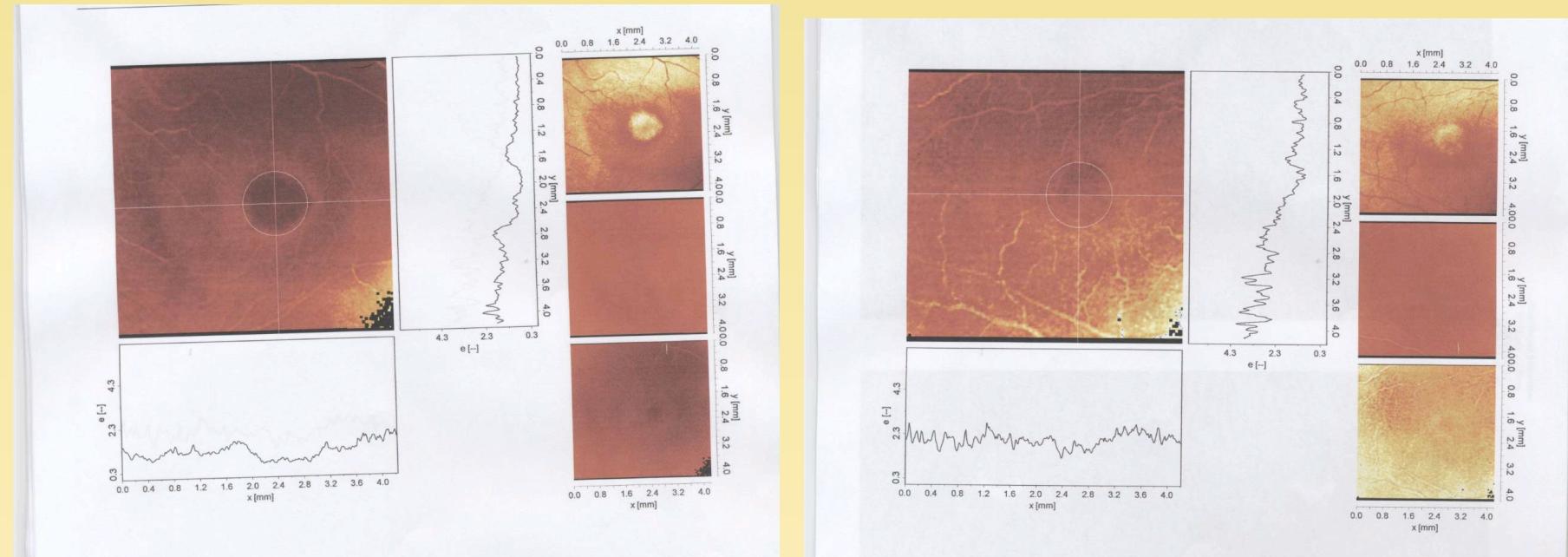


Angiographie



HRA module rétine

OG 0D



PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- **Atteinte de la rétine**
 - En dehors des APS
- Atteinte du nerf optique
- Que faire ?
- Pharmacovigilance
- Problème médicolégaux

Interferon alpha

- Propriétés antivirales et anti-mitotiques
- **Deux formes :**
 - forme classique
 - « forme LP » = PEG-interferon
- Indications :
 - Hépatite C (en association avec la ribavirine)
 - Diverses affections cancéreuses
- Effets indésirables oculaires
 - Rétinopathie
 - NOIAA

Interferon alpha

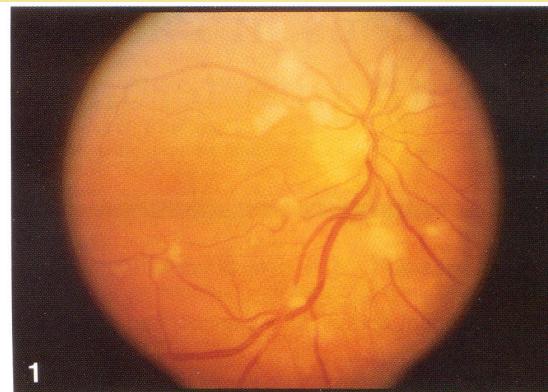
- Rétinopathie :
 - Nodules cotonneux
 - Hémorragies
 - Autres : œdème papillaire, œdème maculaire
- Atteinte parfois sévère (**ischémie** rétinienne sévère nécessitant une **PPR**)
- Eliminer autre cause (carotide, diabète, HTA)
- Association avec HTA et diabète : pas évidente

Interferon alpha

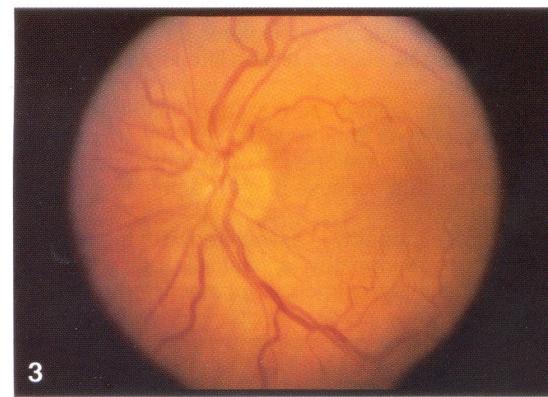
- L'atteinte commence le plus souvent entre 15 jours et 3 mois après le début du traitement
- Effet de la dose possible
- Fréquence de l'atteinte **très variable** :
 - 27/42 patients (69%) pour Schulman et al. sur une cohorte de patients traités pour hépatite C par INF alpha + ribavirine. Trois atteintes sévères (2 cas = nodules cotonneux; 1 cas = NOIAA)
 - Seulement 4/25 patients (16%) pour Cuthbertson et al. sur une cohorte de patients traités pour hépatite C par PEG-INF + ribavirine. Aucune atteinte sévère
- Suivi systématique? A priori **oui si INF standard** et non si PEG-INF. Faire cs initiale puis à 1 mois puis tous les 2 à 3 mois

Interferon alpha

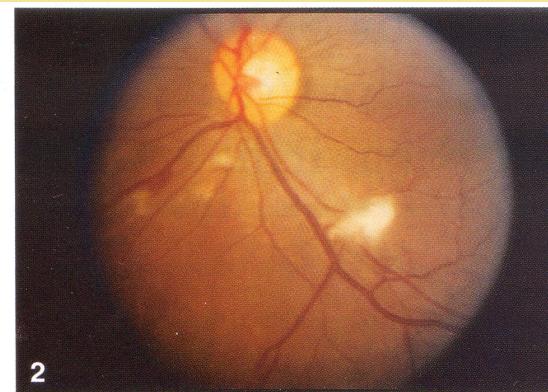
Nodules cotonneux



Flou du bord nasal supérieur papillaire



Nodules cotonneux + hémorragie



Diffusion péri-papillaire

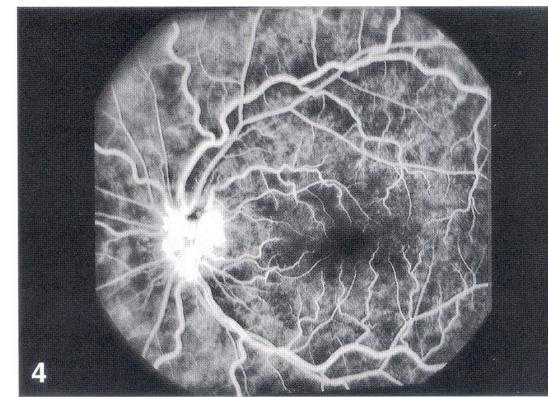


Figure 1. Forty-three-year-old male on interferon, 3 million units daily, developed multiple cotton-wool spots.

Figure 2. Forty-five-year-old female on interferon, 3 million units daily, developed cotton-wool spots and retinal hemorrhage.

Figure 3. Forty-six-year-old white male developed disc edema and hemorrhage 1 month after treatment with interferon and ribavirin. Photograph shows obscuration of the disc margin mainly in the superior nasal quadrant.

Figure 4. Same patient as in Figure 3, demonstrating leakage from the disc on fluorescein angiogram.

Vigabatrin Sabril®

- Traitements d'épilepsies rebelles
- Lésions dues au vigabatrin : rétine interne?
- **Déficit concentrique ou bi-nasal** (ou nasal puis concentrique)
- Déficit : 30 à 40% des patients traités
- Déficit non lié à dose / durée du traitement

Vigabatrin sabril®

- Si déficit constitué :
 - Pas de détérioration supplémentaire si traitt poursuivi (plateau)
 - Pas de récupération en cas d'arrêt du traitement
- Bilan initial : ERG (autre atteinte rétinienne?) + EOG + CV périph (ex : Goldmann) et CV central (ex : Humphrey 30-2, ou bien Mixte de Métrovision)
- EOG :
 - Si rapport de Arden < 140% et CV normal : attention
 - Normalisation si arrêt du traitt ou diminution des doses
- Décision d'arrêt difficile (parfois seul traitt efficace)
- Problème spécifique de l'enfant cf Dr DEFOORT

Tamoxifène

- Antiestrogène utilisé dans le cancer du sein
- Initialement décrit chez des patientes prenant de fortes doses
- Opacités sub-épithéliales cornéennes possibles
- Petites **opacités réfringentes rétinien**nes centrales et parfois périphériques
- Dose cumulée pour rétinopathie : a priori 100 g ou plus = 13 ans de traitement à 20 mg/j

Tamoxifène

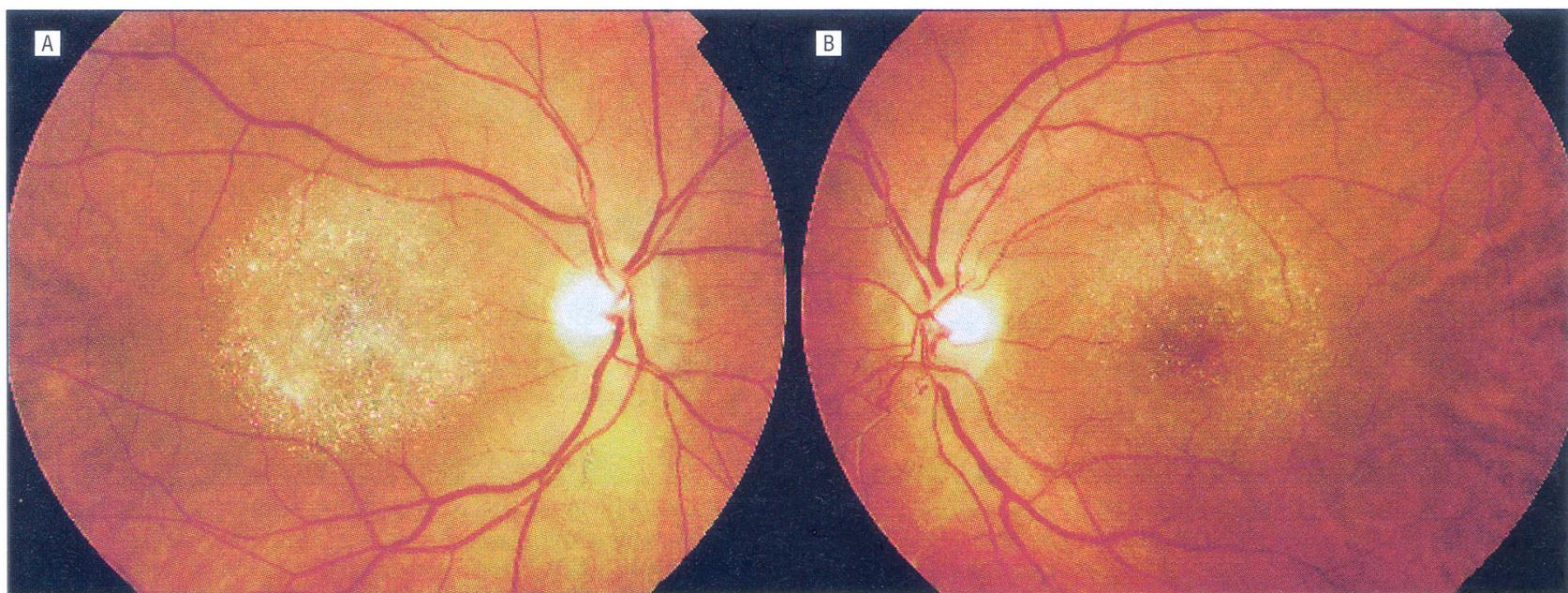
- Baisse d'acuité visuelle et altération de la vision des couleurs possibles
- Partiellement réversible dans les cas peu sévères
- Sinon, irréversible, voire détérioration supplémentaire après arrêt du traitement
- OMC parfois rapporté
- En OCT (sur deux cas) : espace cystoïde au centre de la fovéa + interruption de la ligne des photorécepteurs. Traduit plutôt des lésions atrophiques qu'œdémateuses (OMC décrit)

[Eye 1998;12:485-92] [Survey Ophthalmol 2006;6:535-49] [AJO 2005;140:757-58].

Tamoxifène

- Incidence très variable (0,3 à 12%). La plupart des cas sont de toute façon asymptomatiques
- Le **dépistage ne semble pas nécessaire**. Par contre, il faut examiner attentivement les patientes qui se plaignent
- Pas d'arrêt sans concertation avec les praticiens impliquées dans le traitement (oncologue, gynécologue)

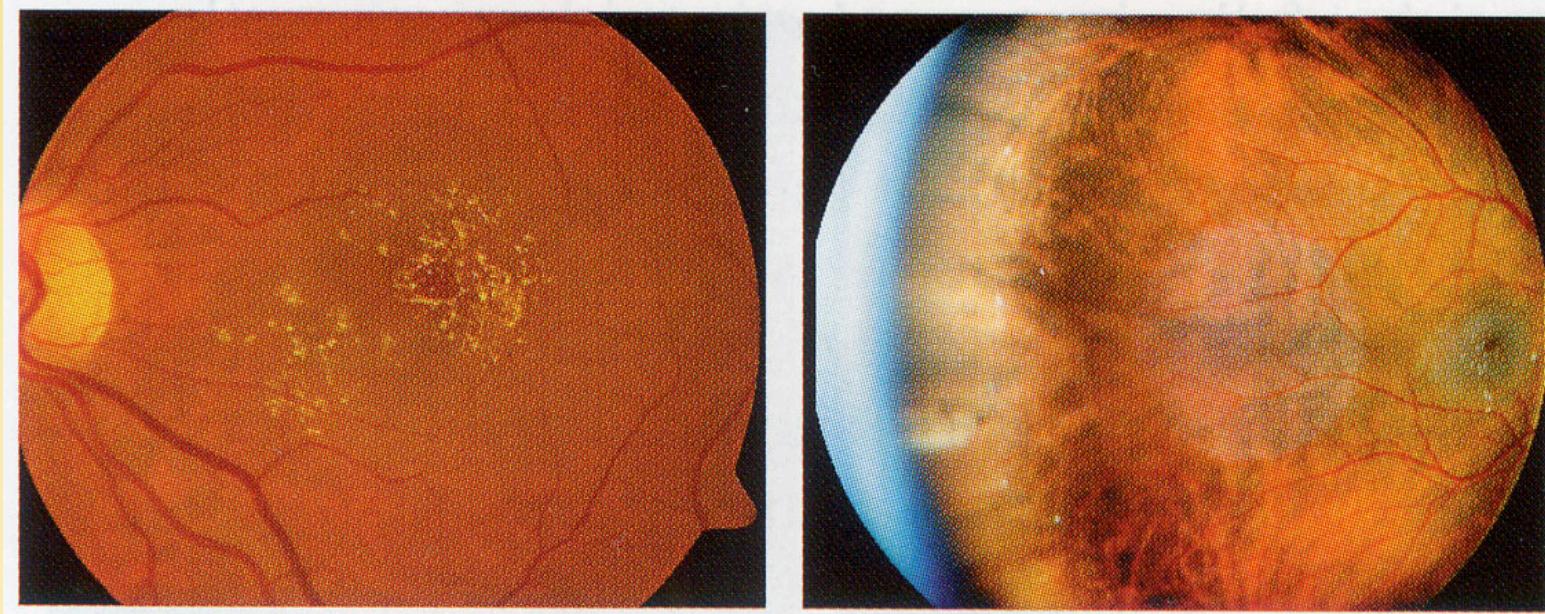
Tamoxifène



Color digital fundus photographs of the patient's right (A) and left (B) eyes showing intraretinal refractive retinal deposits characteristic of tamoxifen retinopathy.

Patiente 64 ans. Prise de tamoxifène pour cancer du sein (20 mg/j pendant 8 ans). AV = 3/10 (pas de récupération après arrêt du traitement)

Tamoxifène



Patient traité par tamoxifène à forte dose (120 mg/j) pour un glioblastome. Cristaux réfringents centraux et périphérique

[Survey Ophthalmol 2006;6:535-49]

Tamoxifène

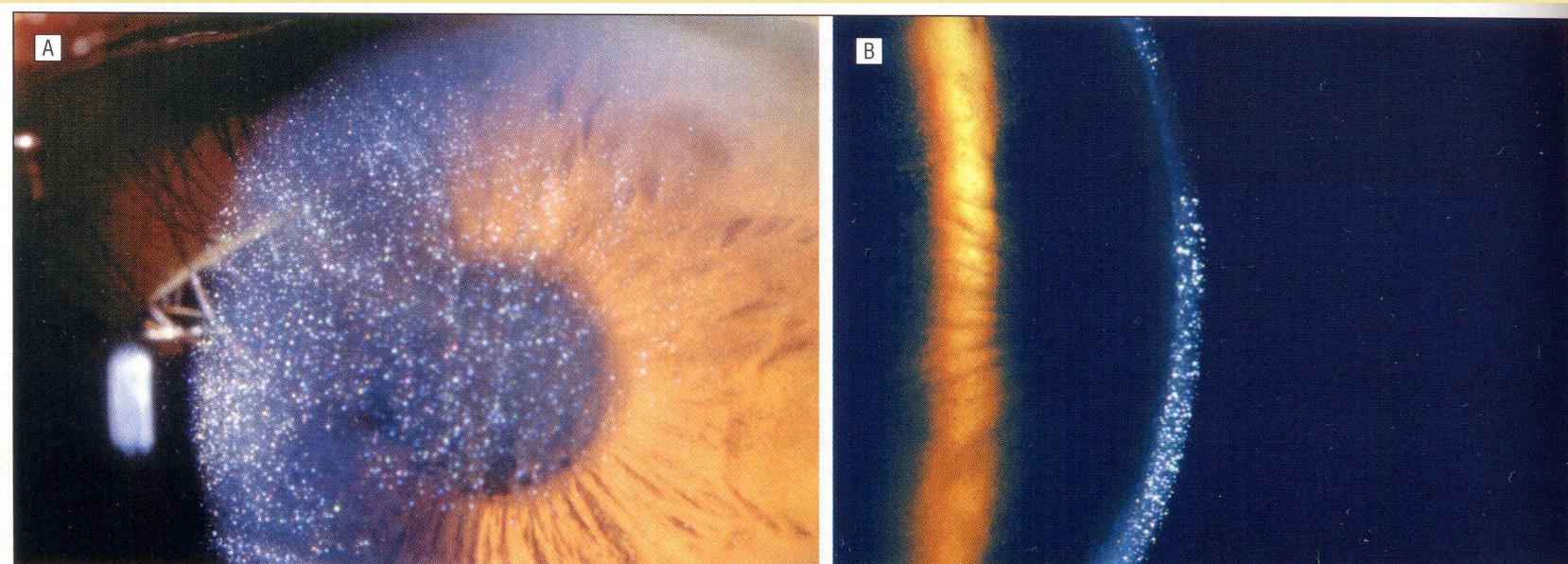


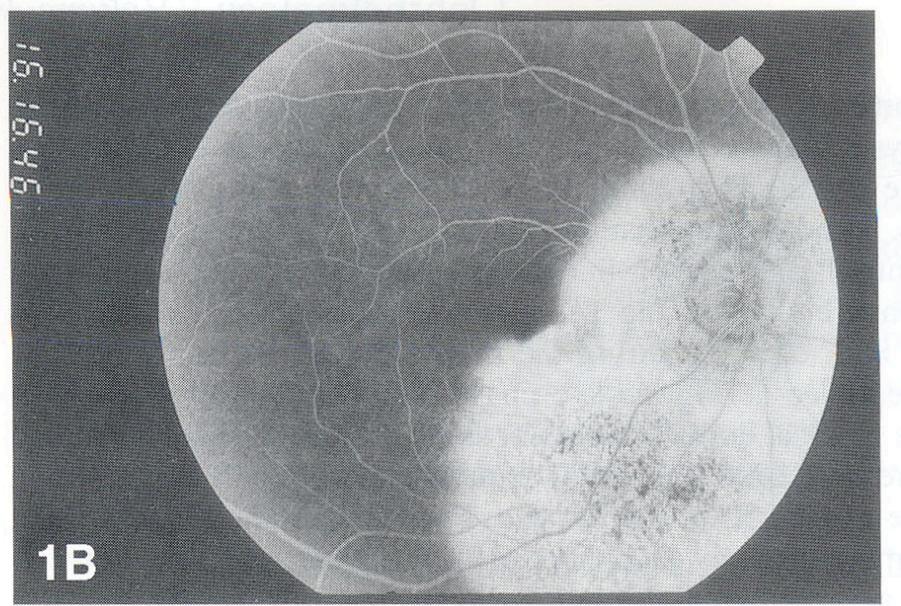
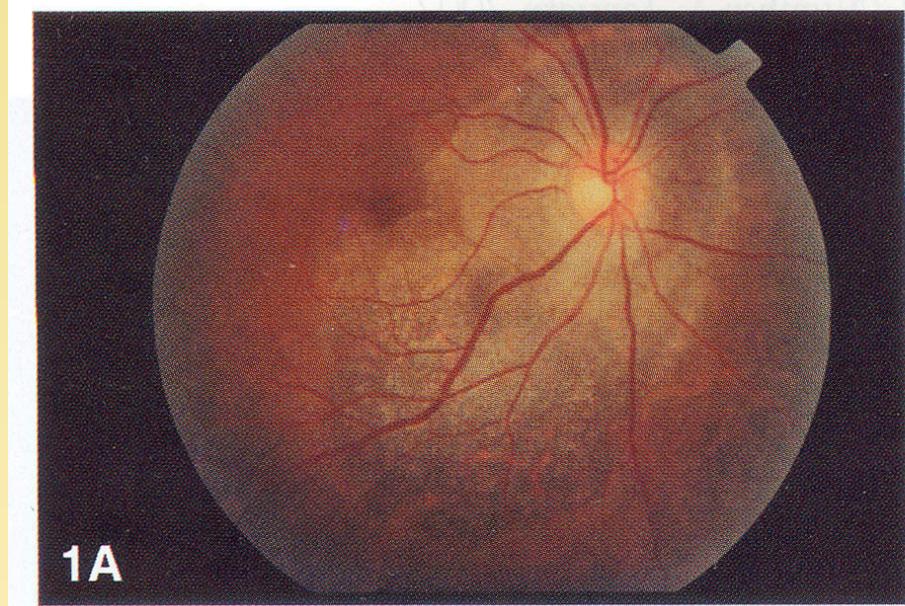
Figure 1. A and B, Slitlamp external photograph of the right eye shows subepithelial crystallin-like substance deposition in the cornea.

Patiente traitée par tamoxifène à faible dose (20 mg/j pendant 5 ans) pour un cancer du sein. Cristaux cornéens sous-épithéliaux

Desferrioxamine (DESFERAL®)

- Chélateur du fer indiqué dans l'hémochromatose
- Atteinte rétinienne : extrêmement rare
- **Baisse d'acuité visuelle**
- Partiellement réversible
- Lié à dose?
- Rétinopathie : **remaniements de l'EP** avec imprégnation et diffusion sur l'angiofluorographie
- Autre lésions : cataracte, neuropathie optique
- Pas de dépistage nécessaire
- Décision d'arrêt pluridisciplinaire

Desferrioxamine (DESFERAL®)



AV = 5/10

Zone d'opacification granulaire de l'EP

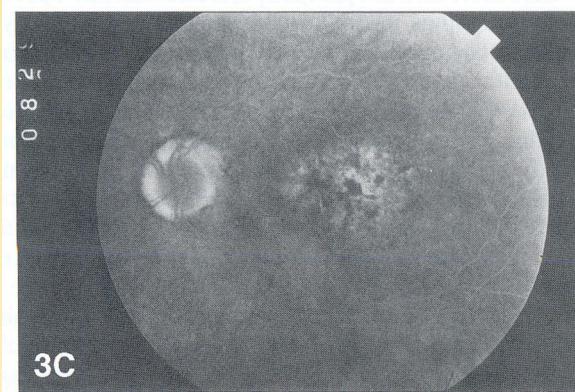
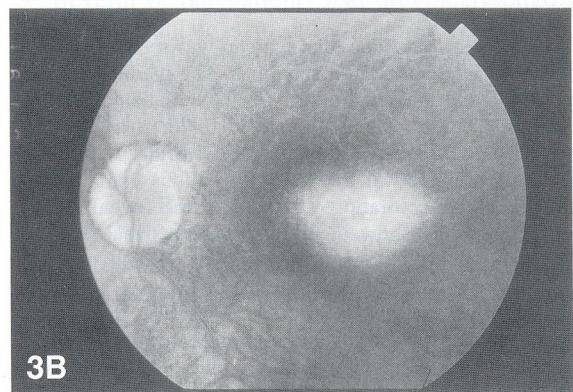
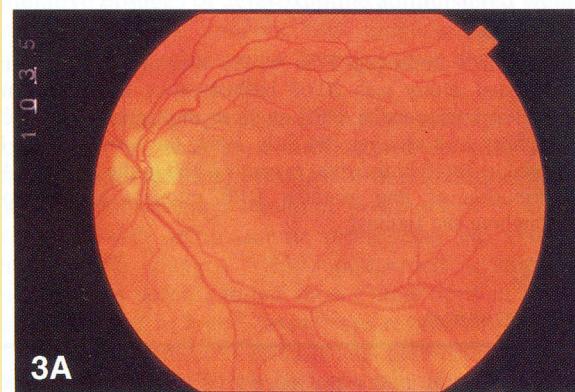
Angiofluorographie : imprégnation ++ aux temps tardifs

NB : aux temps précoce : effet masque

[Ophthalmology 2002;109:164-71]

Desferrioxamine (DESFERAL®)

Perte du réflexe
fovéolaire + fin
remaniements
punctiformes de
l'EP



Temps tardifs :
hyperfluorescence

4 mois après l'arrêt :
disparition de
l'hyperfluorescence

Desferrioxamine (DESFERAL®)

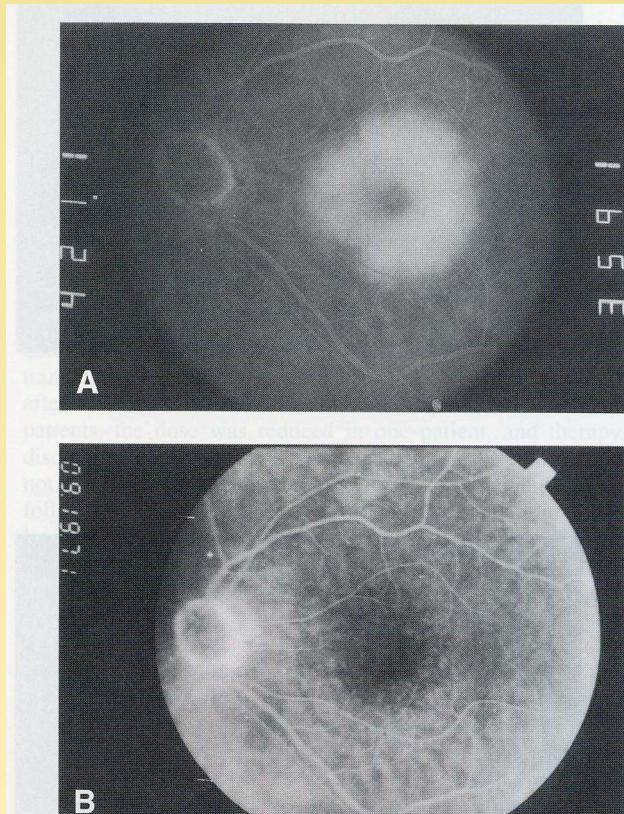


Figure 4. Case 5. A, Fluorescein angiogram shows late diffuse macular retinal pigment epithelium hyperfluorescence and late staining. B, Six weeks later (after deferoxamine was discontinued), there is fine perifoveal pigment mottling without leakage or late staining.

Temps tardif : imprégnation et diffusion

6 semaines après l'arrêt : plus d'imprégnation ni de diffusion

Glitazone

- Rosiglitazone AVANDIA® et pioglitazone ACTOS®
- Indiquées dans le diabète de type 2, en deuxième intention, en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant
- Effets indésirables : prise de poids; rétention hydro-sodée; hépatites
- **Pourraient aggraver un œdème maculaire diabétique pré-existant** (d'abord éliminer insuff cardiaque droite ou insuff rénale)
- Rechercher œdème des membres inférieur (peut être causé par une glitazone)

Glitazone

Œdème des membres inférieurs



Fig. 1. A 65-year-old man with a 40-lb weight gain and moderate pitting edema while taking pioglitazone.

Œdème maculaire

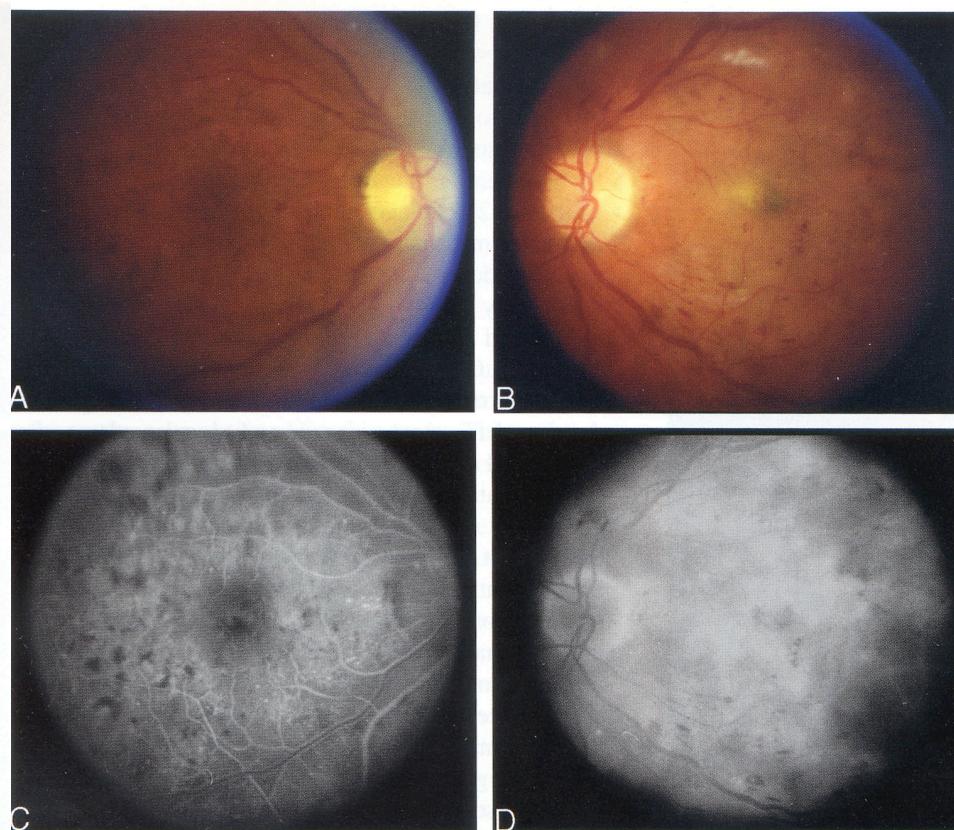


Fig. 2. A 61-year-old man taking pioglitazone who had a 30-lb weight gain and pronounced lower extremity edema. **A**, Color photograph of right eye; vision 20/200 and diffuse edema. **B**, Color photograph of left eye; vision 2/200 and severe diffuse edema. **C**, Transient-phase fluorescein angiogram of right eye showing telangiectasia and early leakage. **D**, Late-phase fluorescein angiogram of left eye showing severe diffuse leakage.

Glitazone

- Après arrêt du traitement, une perte de poids rapide est fréquente. L'œdème maculaire disparaît plus lentement
- Limites de l'étude sur 30 patients publiée dans Retina :
 - beaucoup de patients avaient eu un traitement par laser maculaire => pas facile de séparer les effets de l'arrêt du traitement par glitazone de ceux du laser
 - Pas d'OCT dans cette étude
- Donc résultats sujets à caution

Phénothiazines

- Thioridazine (MELLERIL®) :
 - Retirée du marché le 15/6/2005 (arythmie cardiaque).
 - Entraînait, à forte dose et après utilisation prolongée, une **BAV, une héméralopie** (susceptibles de diminuer après l'arrêt) et au FO des remaniements de l'EP (dépôts / atrophie à l'emporte-pièce)

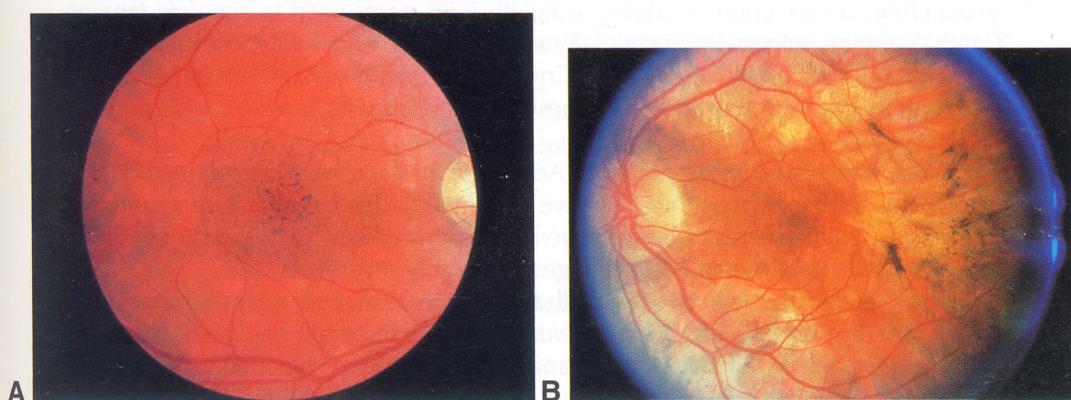


FIG X-10—Thioridazine toxicity. A, The initial change is a coarse, granular maculopathy. B, The degeneration evolves into a nummular pattern with patchy areas of hypo- and hyperpigmentation. (Photographs courtesy of Michael F. Marmor, MD.)

Sildenafil (VIAGRA®)

- Symptômes visuels décrits :
 - Vision bleutée
 - Vision floue
 - Impression que la lumière est plus brillante
- Perturbation transitoire et modérée de l'ERG est possible

Digoxine

- Symptômes en cas de surdosage =
 - Vision floue
 - «Vision jaune »
 - Scotome central
- Signes :
 - BAV
 - Perturbation de la vision des couleurs
- ERG photopique et scotopique anormal

Isotrétinoïne (ROACCUTANE®)

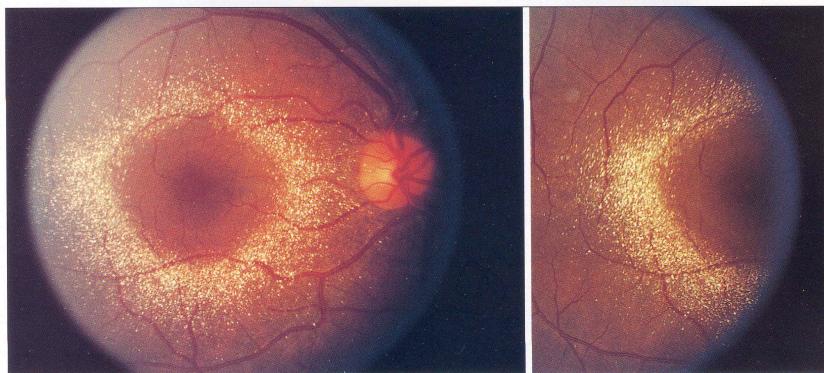
- Traitement de l'acné sévère
- Cause d'œil sec
- Symptômes possibles :
 - Héméralopie
 - Eblouissements nocturnes
- Perturbation possible de l'adaptation à l'obscurité et de l'ERG photopique et scotopique
- Réversible

Canthaxanthine

- Rétinopathie si prise prolongée d'agent bronzants
- Asymptomatique, bénin
- Bilatéral symétrique
- Multiples dépôts péri-fovéolaires en « paillette d'or », dans les couches superficielles de la rétine
- Adaptation à l'obscurité et ERG peuvent être un peu perturbés même si **affection asymptomatique** (si tamoxifène, ces examens sont normaux)
- Régression partielle possible plusieurs années après l'arrêt de la prise

Canthaxanthine

Dépôts en paillette d'or



Couronne péri-fovéolaire

Effet masque

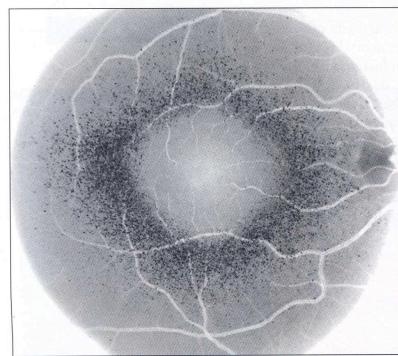


Figure 2. Red-free fundus photograph of the same eye as in Figure 1 demonstrating improved visualization of the crystalline retinal deposits as compared with color fundus photography.

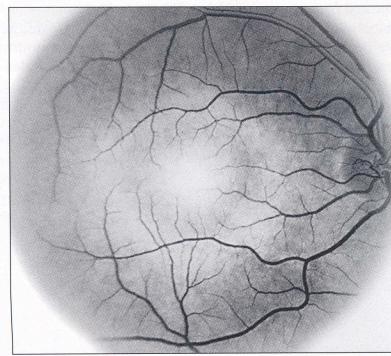


Figure 3. Fluorescein angiogram of the same eye as in Figure 1 revealing a subtle perifoveolar ring of intraretinal hypofluorescence presumably due to obstruction of the background fluorescence by the crystalline deposits in the nerve fiber layer.

PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- Atteinte de la rétine
- **Atteinte du nerf optique**
- Que faire ?
- Pharmacovigilance
- Problème médicolégaux

Atteinte du nerf optique

- Intoxications aiguës
- Neuropathie optique sont :
 - Progressives
 - Bilatérales
 - BAV, scotome centroceacal, plus rarement fasciculaire, concentrique, atteinte de la vision des couleurs, atteinte des PEV
 - L'atrophie optique, la perte en fibre sont tardives + ++ (plusieurs mois)
 - Atteinte directe du NO = atrophie
 - Atteinte indirecte du NO = œdème papillaire

Catalogue nerf optique – médicaments rapport SFO 1997

Intoxications et pathologie iatrogène

229

TABLEAU 6-IV. — ORIGINE MÉDICAMENTEUSE.

Noms	NOA	NORB	Commentaires
Acétarsol [422]	+	++	TT syphilis cong. enfant
Acétylarsan [499]		++	surtout insuffisance rénale et voie IV
Almitrine [44]		+	1 cas, régression partielle
Amiodarone*			HIC neuropathie périphérique
Amoproxan [468]		+	NCR, coronaro-dilatateur, quelques cas
Antimoine (tartrate potassique) [279]		+	NCR, AO
Arsanilique acide [220]		++	NCR, 5 cas, TT syphilis
Arsacétine [220]	+	+	NCR, quelques cas, TT syphilis
Aspirine [222]		+	HIC, 2 cas
Benoxyprofène* [190]	+++	++	AINS, HIC, NCR
Broxyquinoléine [220]		+	AO, après 27 j de TT à fortes doses
Carbromal [220]		+	NCR
Céphaloridine [25]	+		avec remaniements pigmentaires rétiniens
Chlorambucil [469]	+		1 cas, HIC
Chloramphénicol [210, 434]	+++	+	toxicité médullaire A.O. possible, polynévrite périphérique
Chlorpropamide [198]		+	2 cas, AO partielle
Ciclosporine [18]	+		quelques cas, régression à l'arrêt du TT
Ciprofloxacine [479, 566]		+	1 cas régressif à l'arrêt du TT
Cisplatine [298]	+++	+	atteinte rétinienne, cécité corticale
Clioquinol*	+++		NCR, myélo-cortico-neuropathie subaiguë (SMON)
Clomifène [485]		+	quelques cas, régressifs à l'arrêt du TT
Contraceptifs oraux [248]	+	+	par atteinte vasculaire, imputabilité douteuse
Corticoides [538, 558]	+++		régression à l'arrêt du TT
Danazol [482]		+	quelques cas, HIC
Dapsone [255]		+	surdosage
Déféroxamine [301]	+		diagnostic incertain
Didéoxyinosine [300]		+	NCR, infection VIH, polyneuropathie
Diflunisal*	+++	++	AINS, HIC
Disulfirame*	+	+++	régression à l'arrêt du TT
Ergotamine [586]	+		régression à l'arrêt du TT
Ethambutol*		+++	évolution défavorable dans le cadre d'atteintes sévères
Ethylchlorovynol [570]		+	NCR, régressif à l'arrêt du TT

230

De la physiopathologie au syndrome

TABLEAU 6-IV. — (suite).

Noms	NOA	NORB	Commentaires
Ethylmercuritoluénésulfonanilide [220]		+	NCR
Fénoprofène*	+++	++	AINS, HIC
Fluorures [197]	+		1 cas, évolution vers AO
Griséofulvine [570]	+		HIC
Halquinols [235]		+	NCR, dérivé quinoléine : 2 cas
Hexachlorophène*	+++		intoxication du talc Morhange, HIC
Ibuprofène* [97, 190, 307]	+++	++	AINS, HIC
Immunoglobulines [375]	+		HIC
Indométhacine*	+++	++	AINS, HIC
Interféron [161]	+		1 cas
Iodoquinol [228]		+	NCR, quelques cas, dérivé quinoléine
Isoniazide*		+++	polynévrite des membres inférieurs
Isotrétinoïne [183]	+++		œdème papillaire avec HIC. Souvent prise concomitante de tétracycline et minocycline
Kétoprofène* [190]	+++	++	AINS, HIC
Lévothyroxine [206, 555]	+		HIC, régressif
Lindane [110]		+	1 cas
Lithium [474]	+++		régression à l'arrêt du traitement
Méthanol*	+	+++	atteinte primitive du NO derrière la lame criblee
Méthimazole [288, 531]		+	NCR, régressif
Métronidazole [432]	++		7 cas dont 5 régressifs à l'arrêt du TT
Minocycline [311]		+++	HIC régressif à l'arrêt du TT
Minoxidil [213]		+	1 cas, AO
Mitotane [188]	+		NCR, quelques cas AO
Nalidixique (acide) [435]	+		quelques cas HIC, régressifs à l'arrêt du TT
Naproxène* [190]	+++	++	AINS, HIC
Nitrofurantoïne [186]	++	+	quelques cas, HIC, neuropathie périphérique
Octamoxine [419]	+		NCR, AO
Oflloxacine [381]	+		1 cas
Pénicillamine*(D)	++	+	installation rapide possible, réaction d'hypersensibilité idiosyncrasique
Pénicilline [481]	+++		œdème papillaire avec HIC
Perhexiline* (maléate)	+++	+	œdème papillaire important avec stase veineuse considérable, possibilité d'atrophie optique partielle
Phéniprazine [503]		+	NCR, AO

TABLEAU 6-IV. — (suite).

Noms	NOA	NORB	Commentaires
Phénylbutazone*	+++	++	AINS, HIC
Piroxicam*	+++	++	AINS, HIC
Plasmocid [220]		+	NCR, dérivé de la quinoléine, AO
Procarbazine [316]	+		1 cas
Produits radio-opaques [220]	+	+	atteintes disséminées des voies optiques et de la rétine
Propoxyphène [577]		+	NCR, surdosage, AO
Quinine [148]	++		intoxication rétinienne concomitante ou primitive (voir rétine)
Rétinol, ou vitamine A [347]		++	nombreux cas d'œdème papillaire par HIC partiellement régressif à l'arrêt du TT
Streptomycine*		++	suspicion AO lors d'utilisation intrathécale en association à d'autres antituberculeux
Sulfonamide [534]	++		quelques cas rapportés après de faibles doses, régression à l'arrêt du TT
Sulindac* [190]	+++	++	AINS, HIC
Sultiame [331]	+		NCR, régressif
Tamoxifène [16, 429]	+		quelques cas et évolution favorable à l'arrêt du TT
Tétracycline [363, 571]		++	HIC, régressif
Thiamphénicol [342]	+	+	un cas, pâleur papillaire sectorielle séquellaire
Tilbroquinol [515]	+		dérivé de la quinoléine, évolution AO
Tiliquinol [515]	+		dérivé de la quinoléine, évolution AO
Tolbutamide [81]		+	1 cas, AO
Triéthyle* étain	+		NCR, décès par œdème cérébral
Tryparsamide [541]		+	NCR, AO, quelques cas
Vincristine [383, 463, 537]	+	++	neuropathie motrice périphérique et atteinte des nerfs crâniens. Souvent en association à d'autres antinéoplasiques

Quelques exemples

- Amiodarone : OP
- Maléate de perhexilline : OP : OV
- D-pénicillamine : NO réversible
- Ethambutol : NO sévère : dose dépendante 18% si 35mg/kg/j
- Talc Morhange chez NRS HTIC OP
- Disulfirame : chez alcoololo-tabagique

PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- Atteinte de la rétine
- Atteinte du nerf optique
- Que faire ? Quand y penser
- Pharmacovigilance
- Problème médicolégaux

Traitemen~~t~~ à risque

- 1. ATTEINTE BILATERALE ET SYMETRIQUE**
- 2. Surveillance au minimum acuité visuelle de loin et de près**
- 3. Examen ophtalmologique clinique complet**
- 4. Examens complémentaires comparatifs**

FACTEURS DE RISQUE

1. Connaître les effets secondaires : lister **TOUS** les médicaments
 2. Age
 3. Dose cumulée
 4. Dose journalière
 5. Antécédents ophtalmologiques
 6. Insuffisance rénale ou hépatique
- mais une intoxication peut survenir en l'absence de ces facteurs.

EXEMPLE DES APS

Il est admis que les risques :

- sont faibles au-dessous de
 - 6,5mg/kg/jour d'hydroxychloroquine
(2 comprimes de **Plaquinil** à 200 mg pour un adulte de 65 kg)
 - 3 mg/kg/jour de chloroquine (**Nivaquine**)
- augmentent au-dessus d'une dose cumulée de 400 gr d'hydroxychloroquine (soit 3 ans de traitement).
- **Variabilité interindividuelle** ++ (gène ABCA4 stargardt)

La surveillance concerne les traitements longs :

- traitement rhumatologique (polyarthrite rhumatoïde),
- dermatologique (lupus érythémateux disséminé ++)
- et éventuellement traitement de prévention du paludisme s'il doit durer plus d'un an.

Comment surveiller un traitement par APS ?

I. Notion de sujets “à risque”

- **Posologie quotidienne supérieure à celle recommandée :**
 - 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine
 - 3 mg/kg/j pour la chloroquine
- **Age > 65 ans**
(au début ou en cours de traitement),
- **Durée du traitement > 5 ans,**
- **Présence d'anomalies rénales ou hépatiques.**
- ***Lésions rétiniennes préexistantes***

VIDAL

En 99 : AV, Amsler, FO, CV, EOG, ERG (fluo).

En 2008 dans le Vidal :

- Questionnaire ciblé sur les troubles visuels et évaluation de l'acuité visuelle avant ou dans les premières semaines de traitement.
- Chez les sujets qui n'ont pas de facteur de risque : même bilan annuel.
- Chez les patients à risque : un suivi ophtalmo adapté plus rapproché (!) peut être effectué.
- Maculopathies : contre-indication aux APS.

Ce protocole VIDAL 2008 !!!!!!

- Ne permet pas de dépister une maculopathie au stade infraclinique.
- Est des plus flou en ce qui concerne les sujets à risque

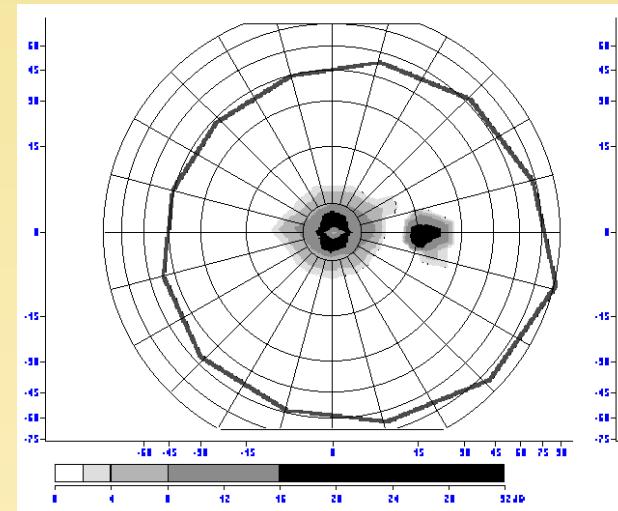
B. Protocole Raisonné (JFO 2004)

1. Bilan initial

- avant ou dans les 3 premiers mois suivant le début du traitement.
- Examen ophtalmo : AV de loin et de près et FO (photo)
- Deux parmi ces 3 examens :
 - Vision des couleurs
 - Champ visuel maculaire
 - ERG maculaire

- Champ visuel +++:
 - périmétrie statique automatique avec une procédure de seuil spéciale, Comprenant une forte densité de points dans les 10-15° centraux.

- Vision des couleurs :
 - Panel 15 Hue désaturé
 - Peu spécifique (RV)



Faisable en ville +++

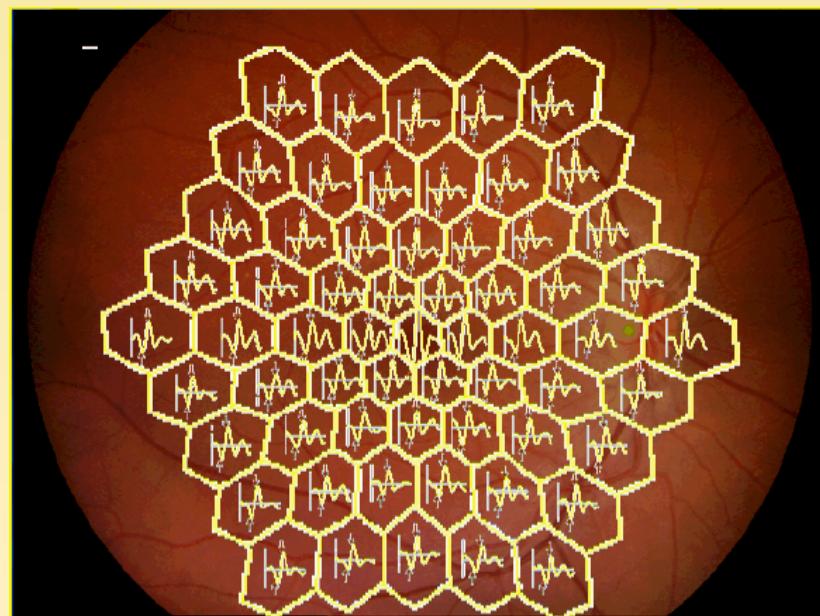
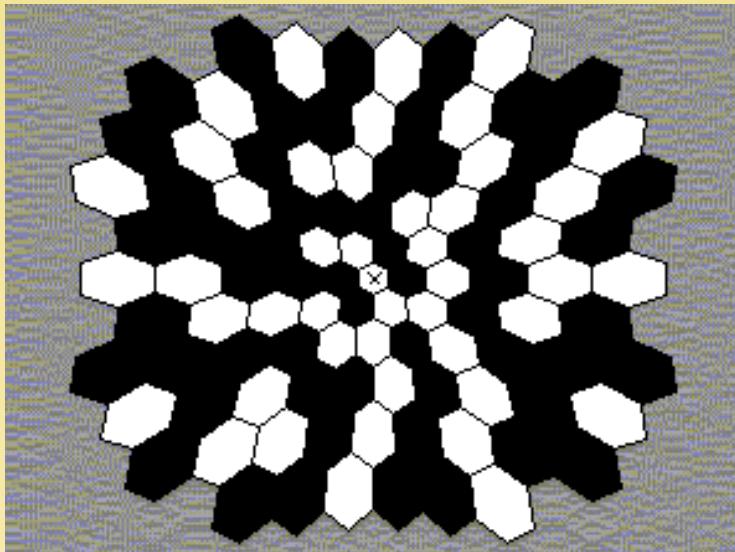
- ERG multifocal +++

- Fixation stable
- Pb : sécheresse oculaire

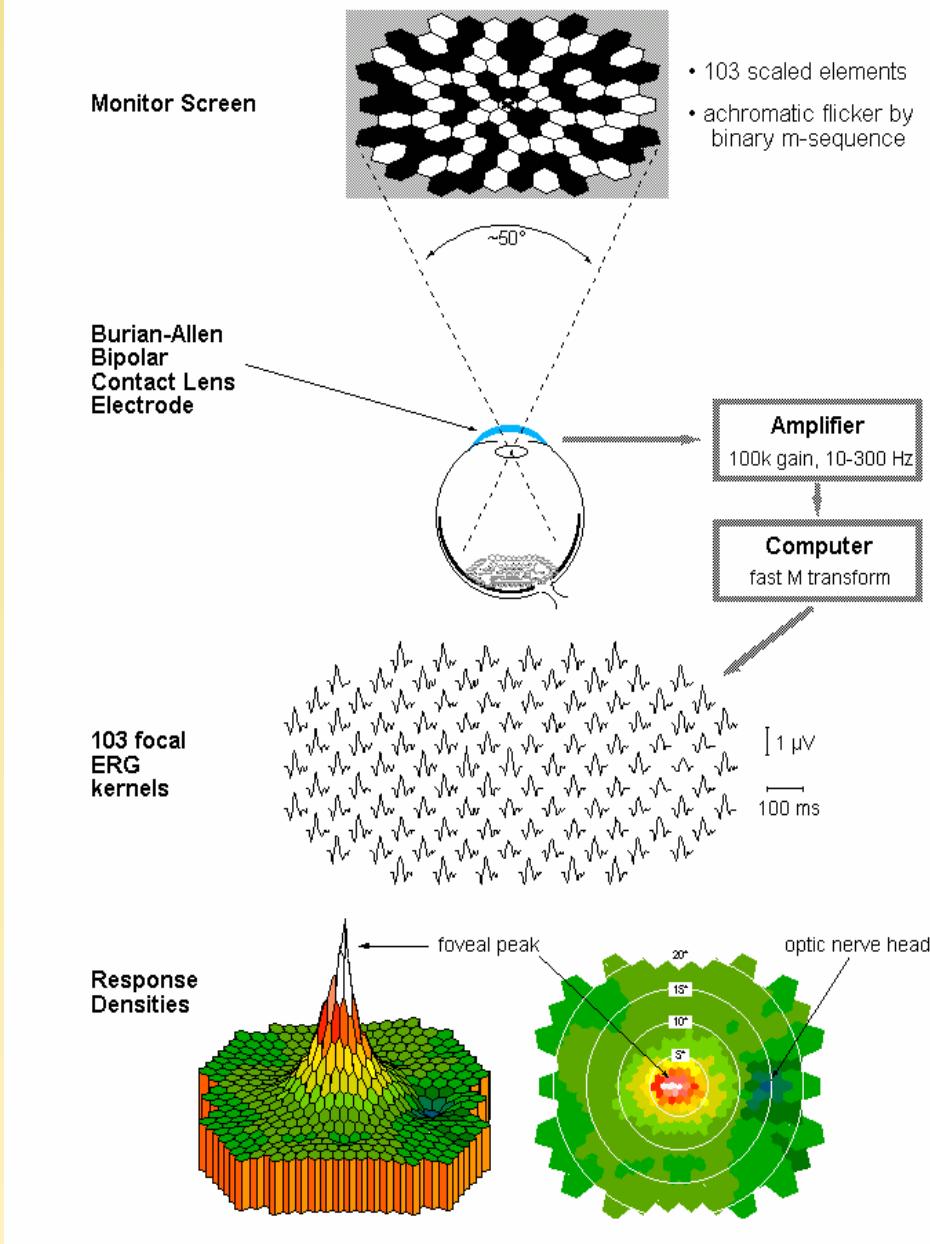
- ✓ **électrophysiologie visuelle : ERG multifocal (mf ERG)**

Dernières publications (liste non exhaustive) :

- So SC *et al.* Evaluation of HCQ retinopathy with **mf ERG**, 2003
- Maturi R *et al.* **mf ERG** evaluation of long term HCQ users. *Arch Ophthalmol.* 2004
- Moschos *et al.*, Assessing HCQ toxicity by **mf ERG**, *Doc. Ophthalmol.* 2004
- Lai TY *et al.* **mf ERG** Changes in Patients receiving HCQ therapy. *Am J Ophthalmol* 2005
- Kellner U *et al.* Fundus autofluorescence and **mf ERG** for early detection of retinal alterations in patients using CQ/HCQ *IOVS* 2006
- Lyons JS *et al.* Detection of early HCQ retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of **mf ERG** *Am.J. Ophthalmol.* 2007



A Typical Multifocal Recording Setup



2. Rythme de surveillance

- **Patients « à faibles risques » : 18 mois**

- posologie < ou = dose maximale recommandée
- âge < 65 ans
- absence d'anomalie rénale, hépatique ou rétinienne
- traitement depuis moins de 5 ans

- **Patients « à risques,
sans atteinte rétinienne initiale » : 12 mois**

(Après 10 ans de ttt : tous les 6 mois)

- **Patients « à risques :
avec atteinte rétinienne initiale » : 6 mois**

En fait :

- Si anomalie rétinienne : contre-indiquer les APS
mais,
- si le traitement est malgré tout institué ou poursuivi (après que le rapport bénéfice/risque a été apprécié par le prescripteur) :

surveillance tous les 6mois

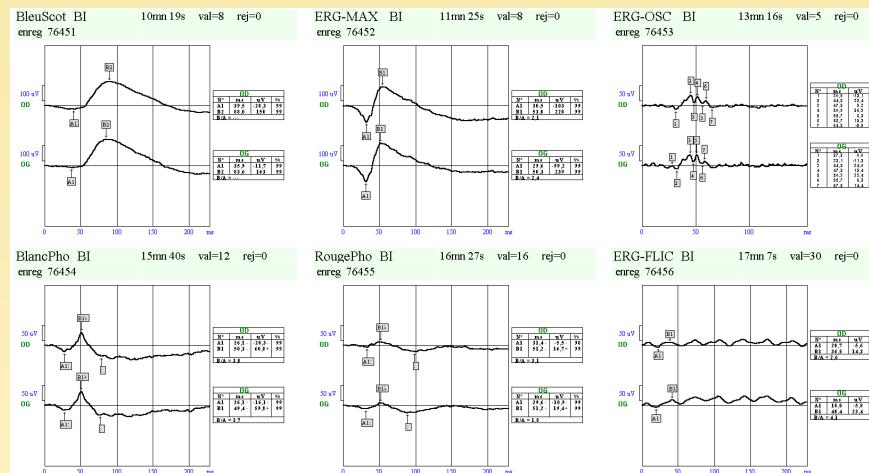
+

EOG, ERG flash tous les ans

Angiographie à discuter au cas par cas

■ ERG flash

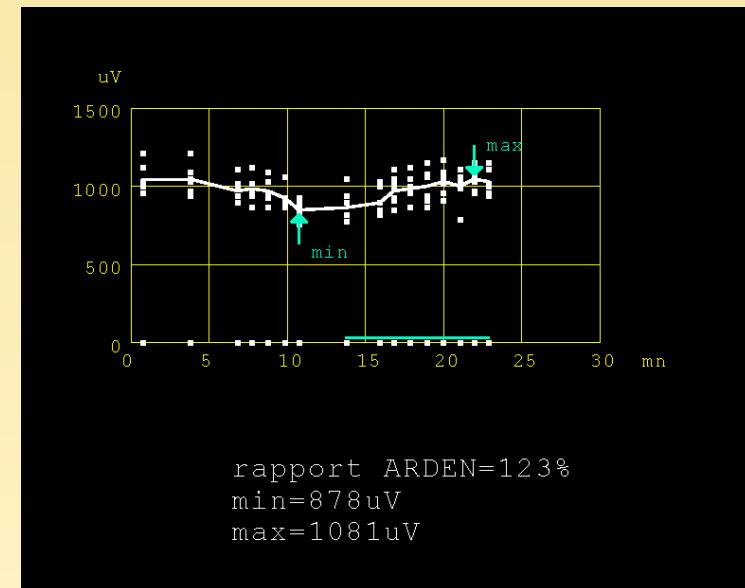
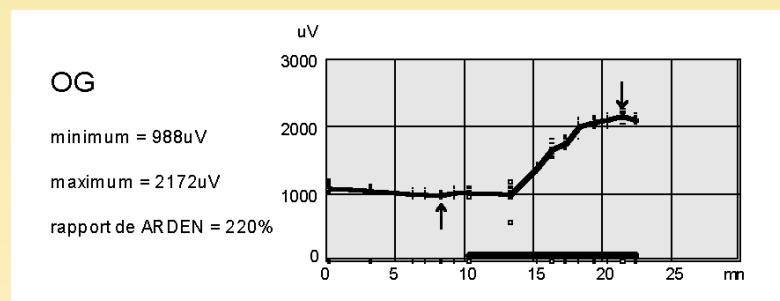
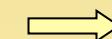
- intérêt discuté par la plupart des équipes
- Peu sensible pour mettre en évidence une intoxication précoce limitée à la macula
 - Néanmoins, seul examen réalisable chez l'enfant ou le sujet non coopérant.
 - Diminution de l'onde b, notamment lors de la stimulation au rouge (couches internes <->cônes)



■ *Electro-oculogramme sensoriel (EOG)*

- Epithélium pigmenté
- Fluctuation inter et intra-individuelle
(fonction de l'heure de l'examen) ++

nous réalisons cet examen lors du bilan initial
(référence)



■ JFO 2004

- Un examen paraclinique anormal :
 - Contrôle à 6 mois puis à un an : faire diminuer la posologie
 - Deux examens anormaux : angiographie
- Deux examens anormaux :
 - Contrôle à 4 mois, diminuer posologie
 - Deux examens anormaux : angiographie

■ À Nantes (EFV)

- Bilan de départ complet CV ERG EOG MERG 15huedésaturé
- En suivi
 - Si CV anormal : ERG multifocal, EOG
 - Si anomalie électrophysiologique : angiographie

PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- Atteinte de la rétine
- Atteinte du nerf optique
- Que faire ?
- **Pharmacovigilance**
- Problème médicolégaux

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

- Accordée à un médicament après examen des études scientifiques et techniques fournies par le laboratoire et elle en valide les modalités d'utilisation ainsi que les indications thérapeutiques (Art R 5 128 du Code Santé Publique).
- Pour être remboursés par les organismes de sécurité sociale, ces médicaments doivent ensuite figurer sur une liste établie par voie d'arrêté par le ministre de tutelle, après avis de la commission de la transparence qui se prononce à titre consultatif sur le remboursement ou non d'un médicament par les organismes de Sécurité Sociale et sur les indications qui entrent dans le cadre de ce remboursement. (Art R 163-8 du code de la Sécurité Sociale)
- Cette liste précise alors les seules indications thérapeutiques qui ouvrent droit au remboursement et à leurs prise en charge

Effet secondaire

- Il faut utiliser le dictionnaire Vidal pour obtenir par spécialité pharmaceutique les contre indications, mise en garde et précaution d'emploi, grossesse allaitement, interactions, effets indésirables, incompatibilités...
- En France, l'AMM Autorisation de Mise sur le Marché est gérée par l'AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- L'ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation permet d'autoriser certains médicaments qui paraissent indispensables à la prise en charge de maladie grave.

Pharmacovigilance

- a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R.5144-1 du code de la santé publique.
- Le réseau est constitué de 31 centres régionaux de pharmacovigilance répartis de façon à favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé.
- Parmi leurs missions, ils sont notamment chargés de :
 - recueillir les déclarations d'effet indésirable que doivent leur adresser les médecins, chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens,
 - renseigner les professionnels de santé sur leur territoire d'intervention.



PHARMACOVIGILANCE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

cerfa

N° 10011 *

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

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

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

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité		Date de naissance	S'il s'agit d'un nouveau né, les produits ont été pris :	Cachet du Praticien déclarant
Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> I		<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> par le nouveau-né	ou
Prénom (première lettre) <input type="text"/> L		Âge <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> lors de l'allaitement	
Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		Poids <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse	du Médecin désigné par le patient
Département de résidence <input type="text"/> 13		Taille <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse	
Antécédents / Facteurs favorisants : <input type="text"/>				

Produits

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

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

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ➔ indiquer son n°

Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ➔ préciser leur dénomination, ainsi que leur numéro de lot

Effet	Gravité	Évolution
Département de survenue <input type="text"/> 13	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle
Date de survenue <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente	<input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles
Durée de l'effet <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital	<input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet
		<input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer
		<input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet
		<input type="checkbox"/> Inconnue

- Les professionnels de santé sont incités à contacter les centres régionaux de leur lieu d'exercice dont ils trouveront les coordonnées et les zones d'intervention dans la liste suivante.
-
- Liste de chaque Centre Régional de Pharmacovigilance :
<http://afssaps.sante.fr/htm/2/2200c.htm>
-
- La fiche de signalement de pharmacovigilance est téléchargeable sur
<http://afssaps.sante.fr/htm/3/indvigil.htm>

PLAN

- Physiopathologie d'une intoxication
- Atteinte de la rétine
- Atteinte du nerf optique
- Que faire ?
- Pharmacovigilance
- Problèmes médicolégaux

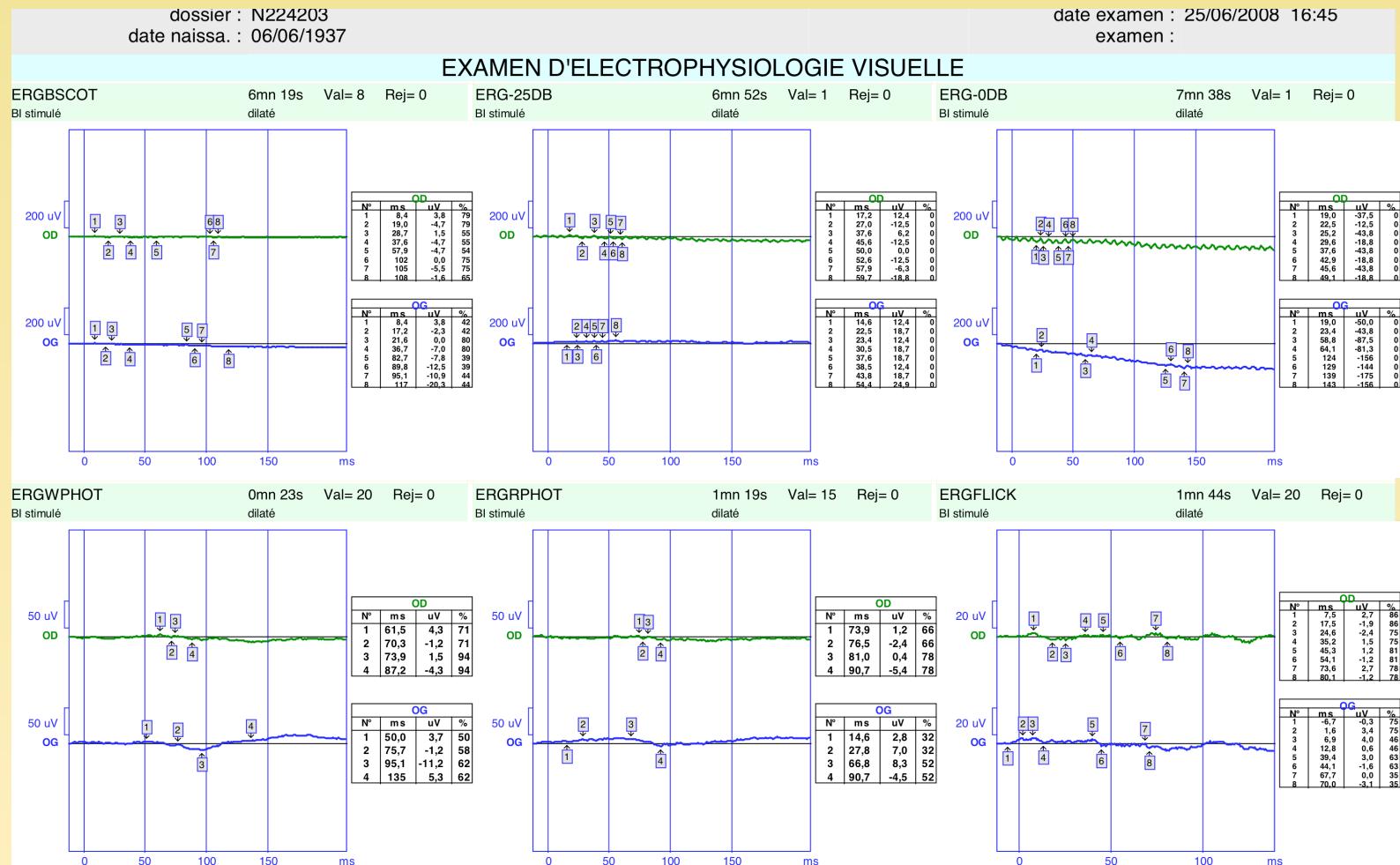
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL !!!!!

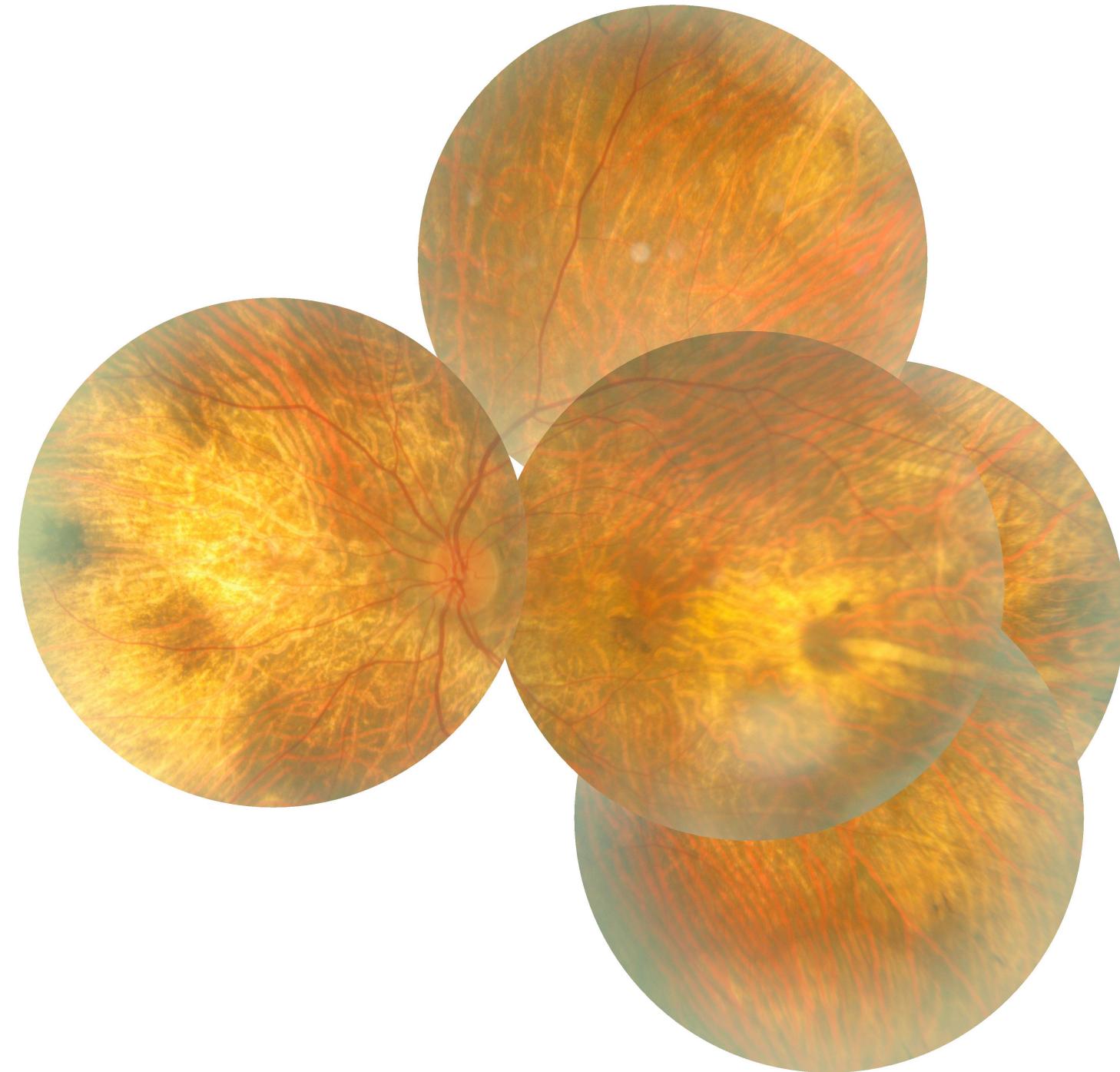
Œil de boeuf

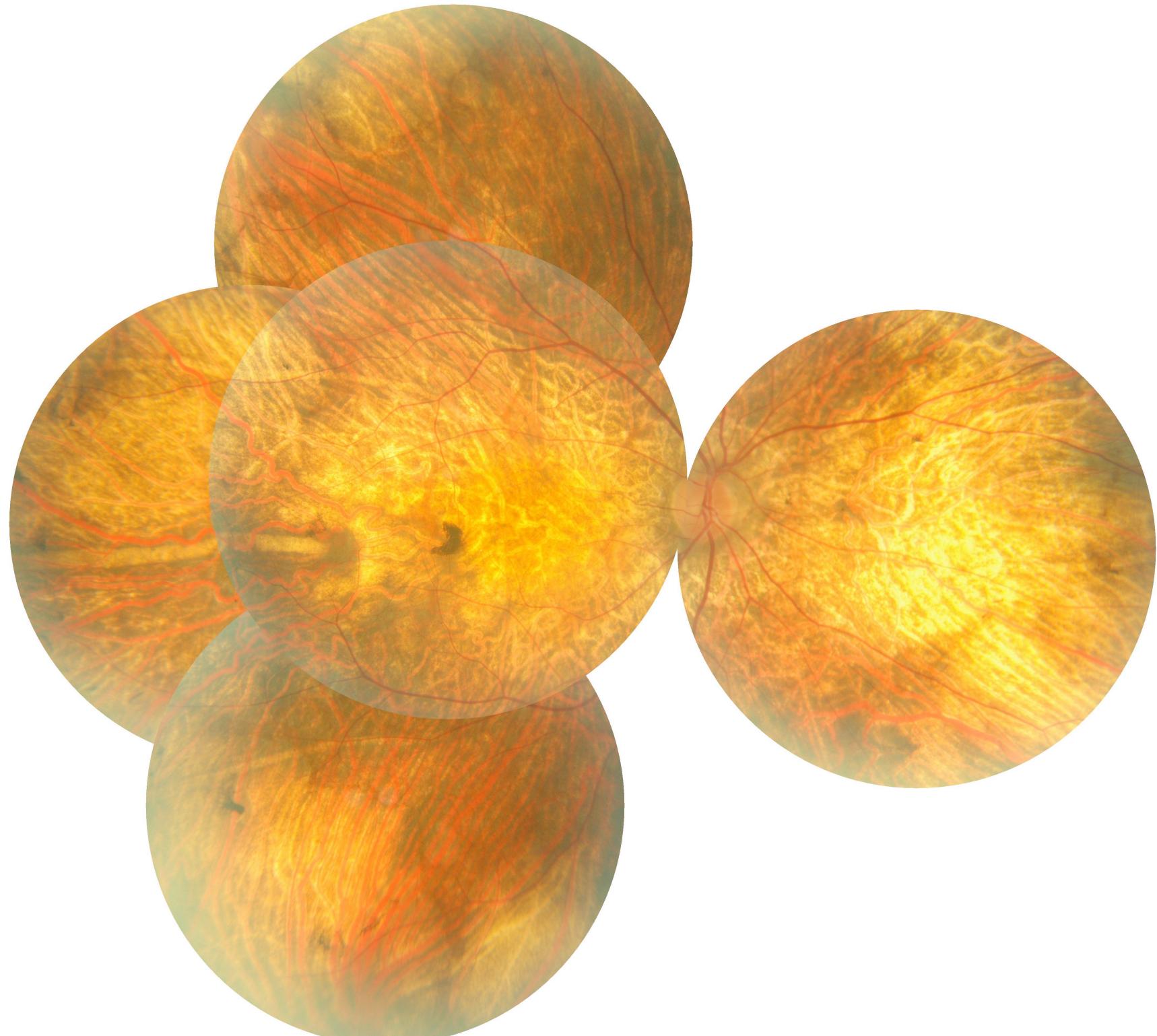
- Maladie de Stargardt
 - Dystrophie progressive pure des cônes
 - Certaines rétinopathie pigmentaires
 - L-ORD
-
- Certaines contusions (Air bag)
 - Autres toxiques : phénothiazines
 - AUTOMEDICATION : nivaquine plaquenil en vente libre

Exemple de pathologie rétinienne sans rapport avec une intoxication rétinienne au plaquenil

PR à 46 ans, plaquenil pendant 12 ans 3 cps par j,





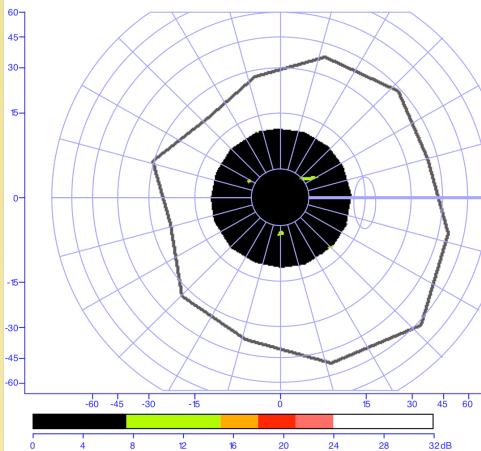


dossier : N224203
date naiss. : 06/06/1937

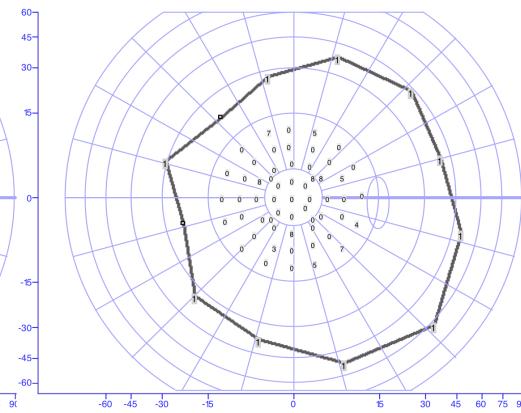
date examen : 12/12/2007
examen : Fast-fovéa
seuils-rapides

EXAMEN DU CHAMP VISUEL

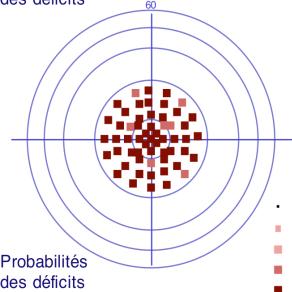
Carte de sensibilité



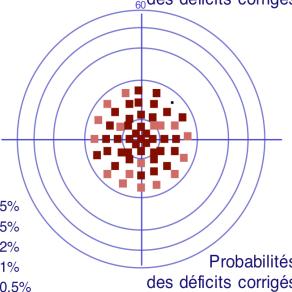
Valeurs de sensibilité



Valeurs des déficits



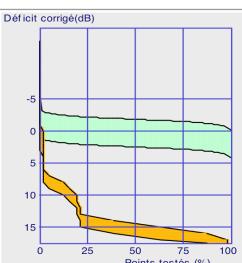
Valeurs des déficits corrigés



Probabilités des déficits

• p > 5%
■ p < 5%
■ p < 2%
■ p < 1%
■ p < 0.5%

Probabilités des déficits corrigés

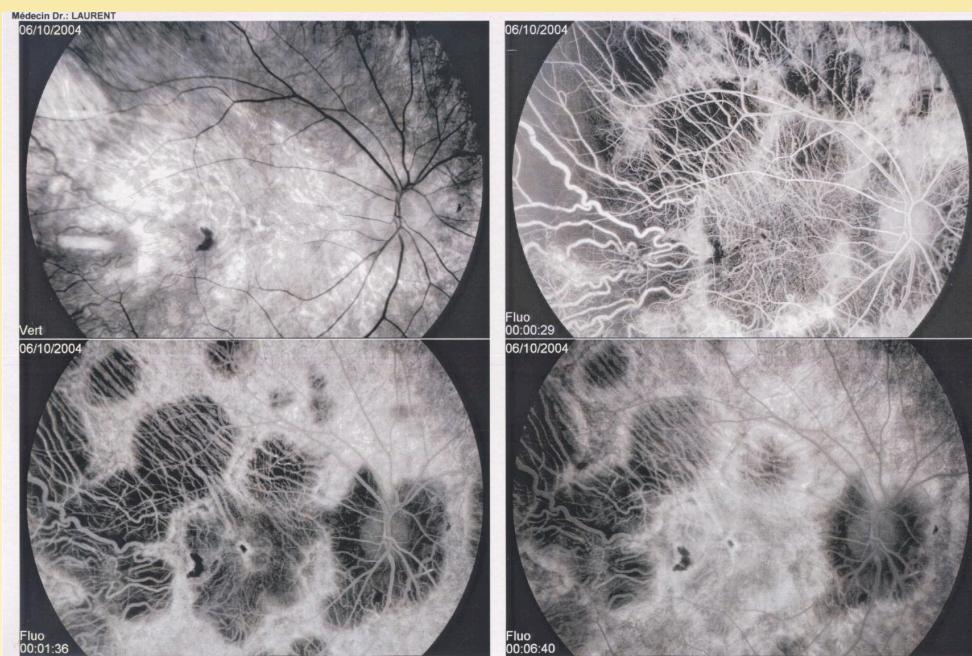


Déficit moyen (1) : 19,8 dB (perte de sensibilité)
Déficit moyen corrigé (2) : 12,8 dB (perte de sensibilité)
Variance des déficits : 12 dB
Fluctuation spatiale : 1,9 dB
Fluctuation temporelle :
Temps de réponse moyen : 596 ms
Pertes de fixation : 0/6
Pertes d'attention : 0/5
Durée de l'examen : 8m 53s
Correction carte de référence : -6 dB
Diamètre pupille :
Stimulus : Ilc
(1) somme des déficits globaux et locaux
(2) déficits locaux uniquement

Laboratoire d'EFV Centre Basse-Vision
Dr ZANLONGHI, 3 PlA.France NANTES
Tel : 02.51.83.07.17

Moniteur
Ophthalmologique
Mon2007J
Metrovision
4 rue des platanes
59840 Pérenchies
France
tel 33 (0)3 20 17 19 50
http://www.metrovision.fr





Il s'agit probablement d'une L-ORD d'origine génétique

- Choroïdopathie tardive assez sévère d'évolution très lente atteignant le stade terminal (effacement fovéolaire en dernier).
- Ce type de maladie a été décrit assez récemment sous le nom de L-ORD par Milam AH, Curcio CA, Cideciyan AV, Saxena S, John SK, Kruth HS, Malek G, Heckenlively JR, Weleber RG, Jacobson SG.

Pour en savoir plus

- Rapport SFO œil et patho générales 1997
- Articles toxicité rétinienne et du nerf optique 2007 <http://www.ophthalmologia.be>
- Site www.vidal.fr
- Site <http://afssaps.sante.fr>
- Site CHU Rouen :
<http://www.chu-rouen.fr/cismef/>
- 3 fiches pratiques
 - Conduite à tenir devant une première prescription de Plaquenil
 - Conduite à tenir pour un patient sous Plaquenil
 - Défaut de surveillance visuelle chez un patient sous Plaquenil

Remerciements

- **Mlle Guillet pharmacienne**
- **Dr Chiffoleau Pharmacovigilance Nantes**
- **Dr Le Rouic qui a réalisé la vidéo**
- **Les Dr Bui Quoc, Dr Denion, Dr Ingster-Moatti, Dr Defoort-Dhellemmes a qui j'ai emprunté plusieurs DIA**