

# MEDICAMENTS

TOXICITE RETINIENNE : l'exemple  
des Antipaludéens de Synthèse

NEUROPATHIE OPTIQUE TOXIQUE

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

# PLAN

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

# PLAN

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

# 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 phénothazines pour la mélanine.  
Accumulation sous forme de corps lamellaire intracytoplasmique ex acide oxalique
- Mécanisme ischémique : atteinte de la microcirculation rétinienne : ex talc  
cisplatine



# Physiopathologie d'une intoxication médicamenteuse

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

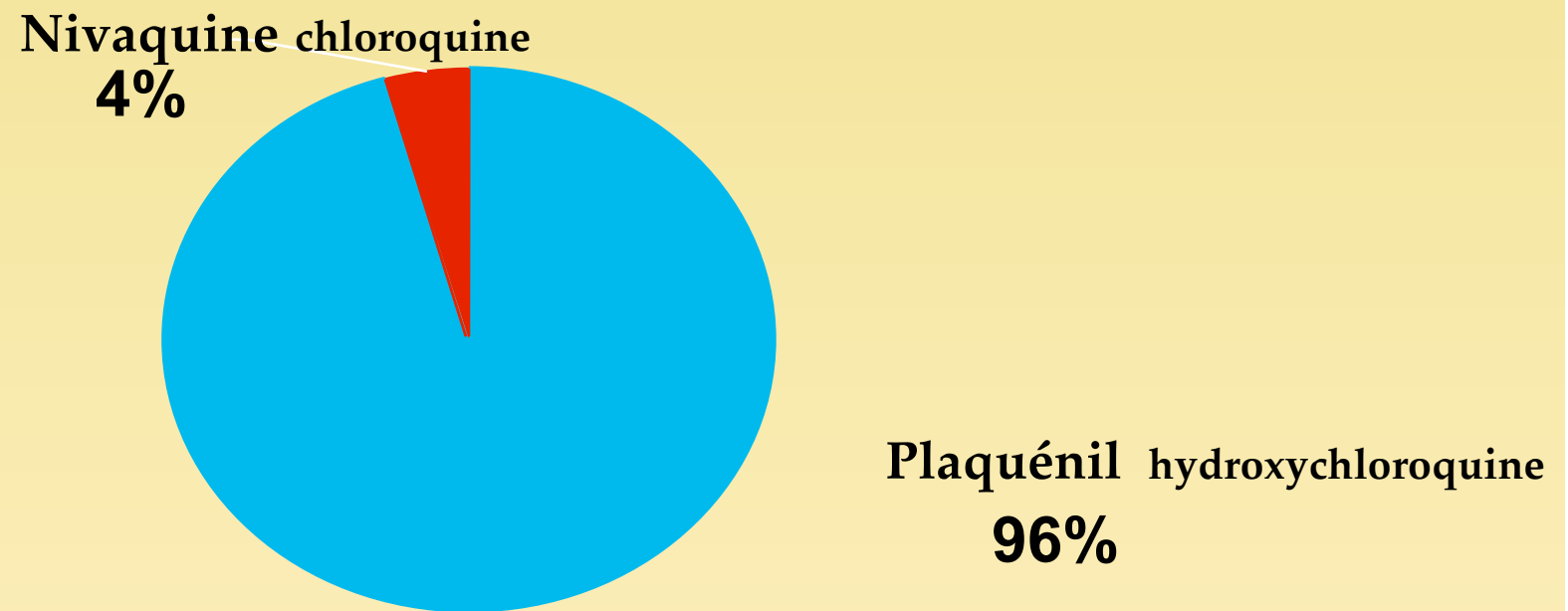
# Les antipaludéens de synthèse

- 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 mélaniques.
- 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  $\longleftrightarrow$  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'HCCQ : 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 =  $1017 \pm 532$  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 demie-vie terminale de l'HCQ est d'env. 40 jours**

**5/ L'hydroxychloroquinémie n'est PAS corrélée 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'hydroxychloroquine 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 médico-légaux

# Catalogue rétine – médicaments

## Rapport SFO 1997

Intoxications et pathologie iatrogène

TABLEAU 6-I. — ORIGINE MÉDICAMENTEUSE.

219

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

TABLEAU 6-I. — (suite).

| Noms   | Symptômes rétinien  | Commentaires   |
|--|---|--|
| Indométacine*                                      | pigmentation pommelée sur fond atrophique<br>principalement de la région maculaire                    | toxicité à partir de 45g par an  |
| Interféron Alpha*                                  | rétinopathie ischémique   | pronostic assez favorable, rôle du complément<br>C5a   |
| Iodate de soude [117]                              | œdème rétinien puis rétinopathie pigmentaire<br>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<br>acuité visuelle photopique                            | apparition des troubles ERG entre 1 et 3 mois de<br>traitement                               |
| Méthotrexate [262, 369]                            | modifications discrètes maculaires  | par voie carotidienne associé à cyclophospha-<br>mide IV                                     |
| Méthoxyflurane<br>[67, 396]                        | lésions punctiformes blanc-jaunâtres disséminées<br>dans toutes les couches de la rétine              | gaz anesthésique provoquant une oxalose secon-<br>daire chez des insuffisants rénaux         |
| Nalidixique (acide)*                               | illusions lumineuses colorées principalement<br>en violet-rose  | action sur les photorécepteurs   |
| Nicotinique (acide)*                               | maculopathie cystoïde avec angiographie normale   | baisse visuelle modérée, pronostic favorable   |
| Oxygène*   | rétinopathie du prématuré<br>scotomes centraux  | action vasoconstrictive  |
| Pénicillamine*                                     | altération de l'épithélium pigmentaire  | rare, 4 cas décrits  |
| Pipéridylchlorophé-<br>thiazine ou NP 207<br>[561] | rétinopathie pigmentaire à début périphérique,<br>1 <sup>er</sup> cas décrit parmi les phénothiazines | évolution fonctionnelle peut être favorable à<br>l'arrêt du traitement, NC                   |
| Quinine*   | œdème rétinien<br>rétrécissement des vaisseaux  | séquelles visuelles dans 12 % des cas  |
| Radio-opaques<br>(produits) [220]                  | hémorragies rétinien<br>embolie artère centrale   | mobilisation de fragments de plaque d'athérome<br>ou irritation par le produit               |
| Sulfaméthoxazole et<br>triméthoprime*              | ischémie rétinienne avec hémorragies et nodules<br>dysoriques   | association avec méningite aseptique, hyper-<br>sensibilité de type III, évolution favorable |
| Tamoxifène*  | opacités blanchâtres para-maculaires  | apparition après dose cumulative de 10 g   |
| Thioridazine*                                      | pigmentation rétinienne à gros grains irréguliers<br>confluent en plaques brun-noirâtres              | prévention : dose quotidienne inférieure ou égale<br>à 600 mg                                |
| Tilorone<br>[262, 579, 583]                        | pigmentation maculaire, rétrécissement du calibre<br>des artères rétinien                             | antinéoplasique pour tumeurs non sensibles à la<br>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

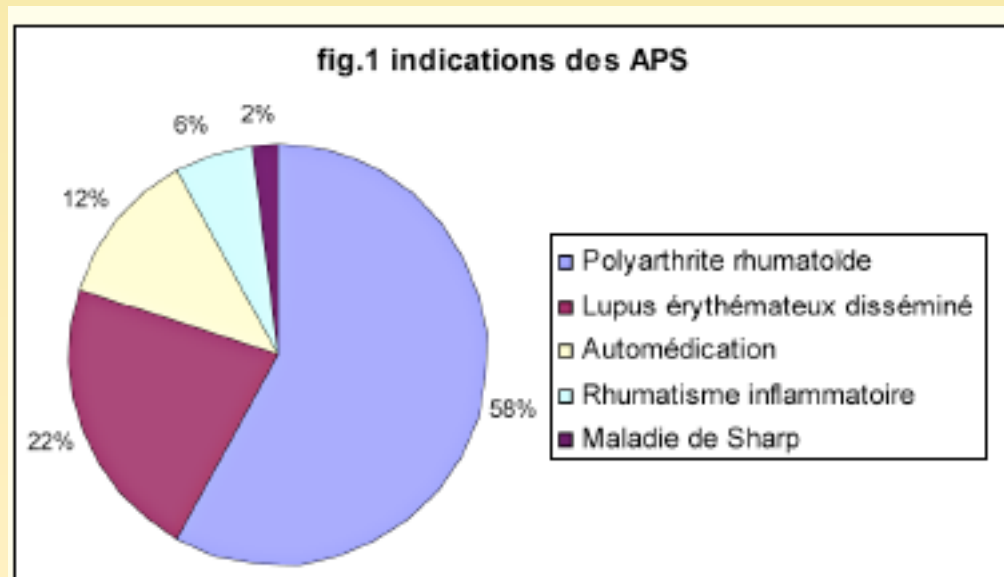
- Méthodes de dépistage de l'intoxication préclinique aux APS = pas de consensus
  - méconnaissance de la physiopathologie de l'intoxication
  - existence de multiples examens d'exploration de la fonction visuelle qui n'explorent pas tous les mêmes étages fonctionnels de la rétine (examens globaux et 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 ?

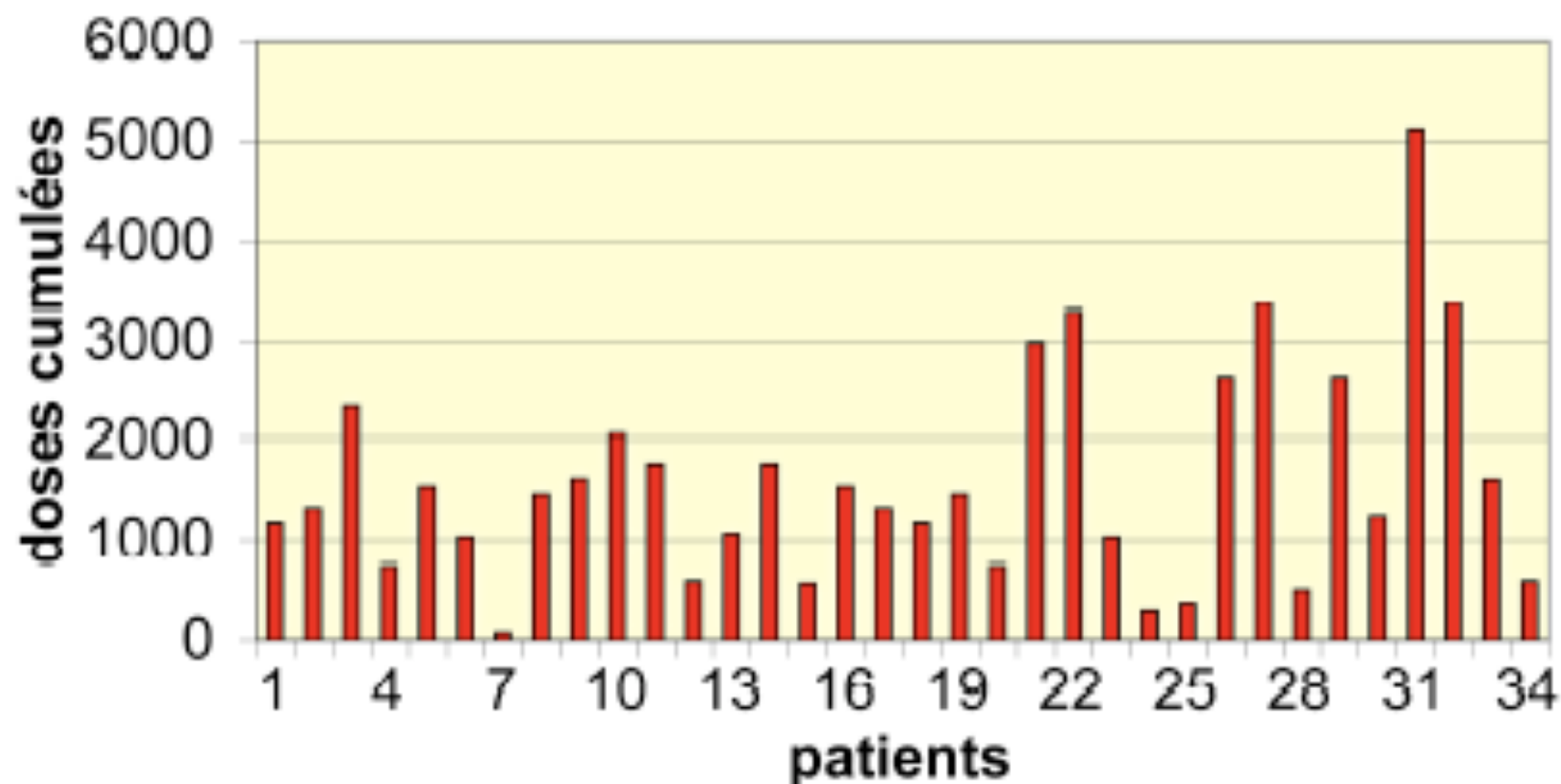
- L'histoire naturelle
  - Acuité visuelle et plainte fonctionnelle
  - Champ visuel
  - Couleur
  - FO
  - Angio
  - OCT
  - HRA
  - EOG sensoriel
  - ERG
  - MERG

## 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.

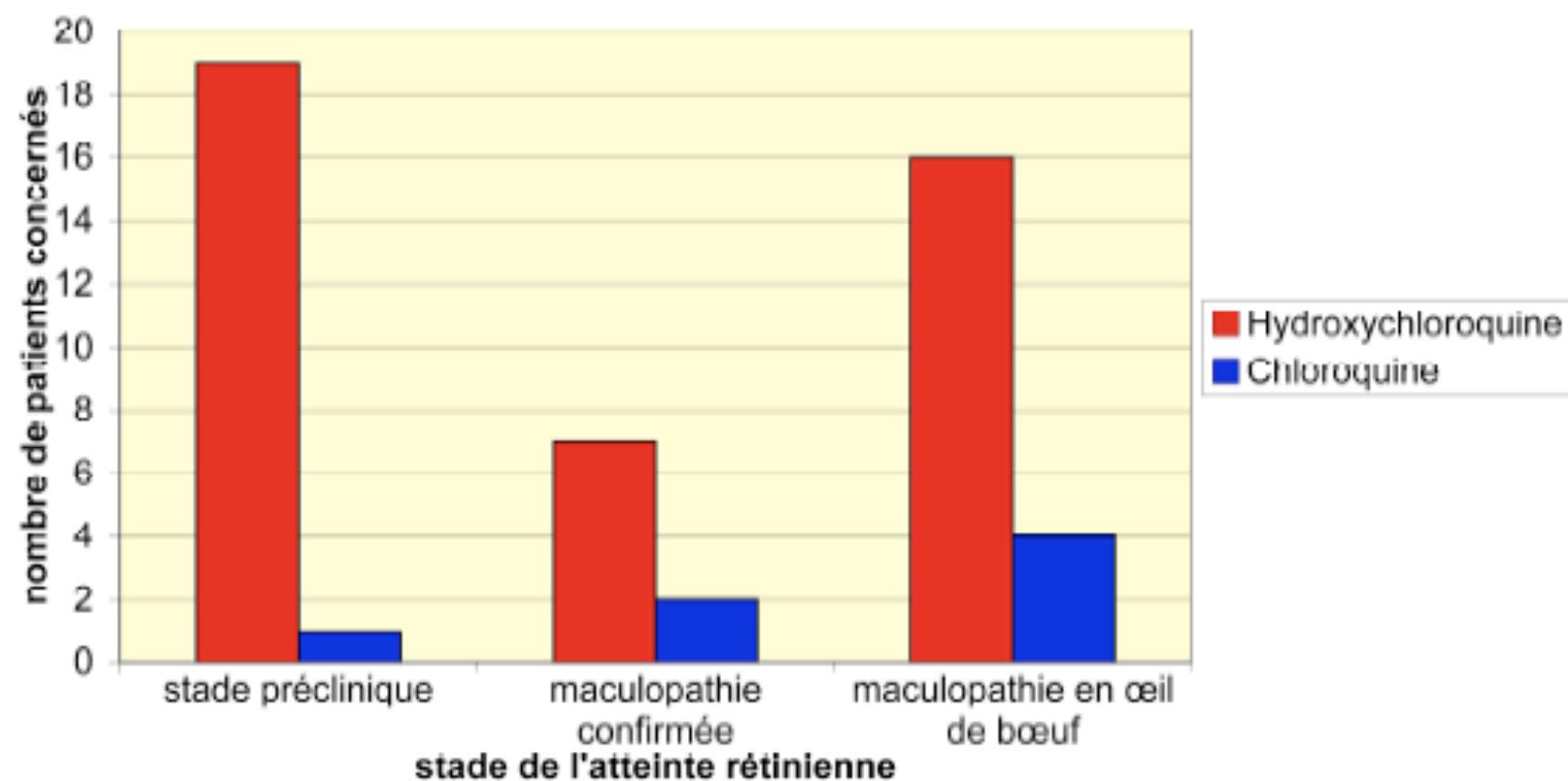


**fig,4 : Répartition selon les doses cumulées (en grammes)  
d'hydroxychloroquine**

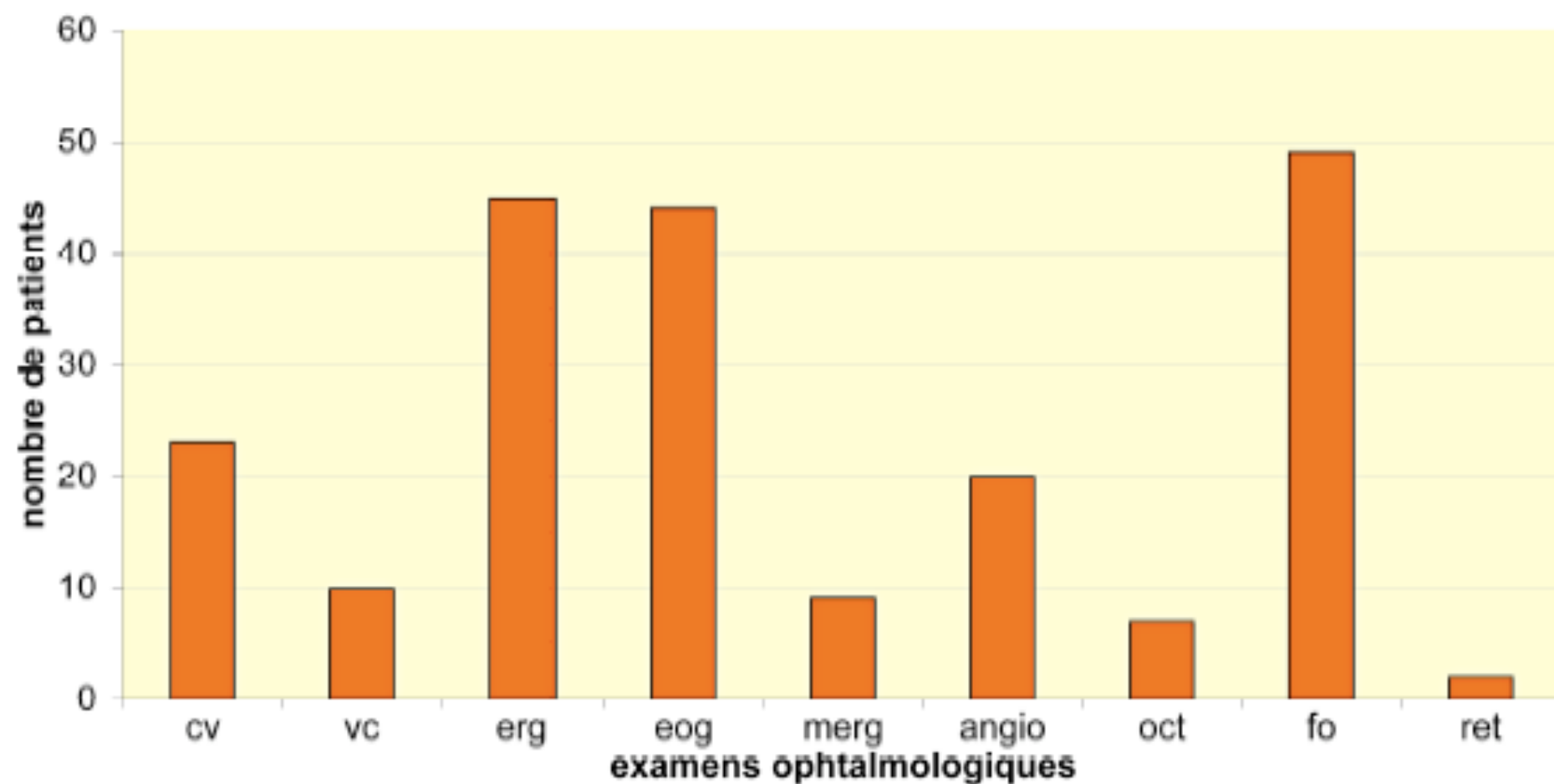




**fig.2 : Type d'atteinte en fonction du médicament antipaludéen**



**fig, 3 : Examens réalisés le jour du diagnostic**



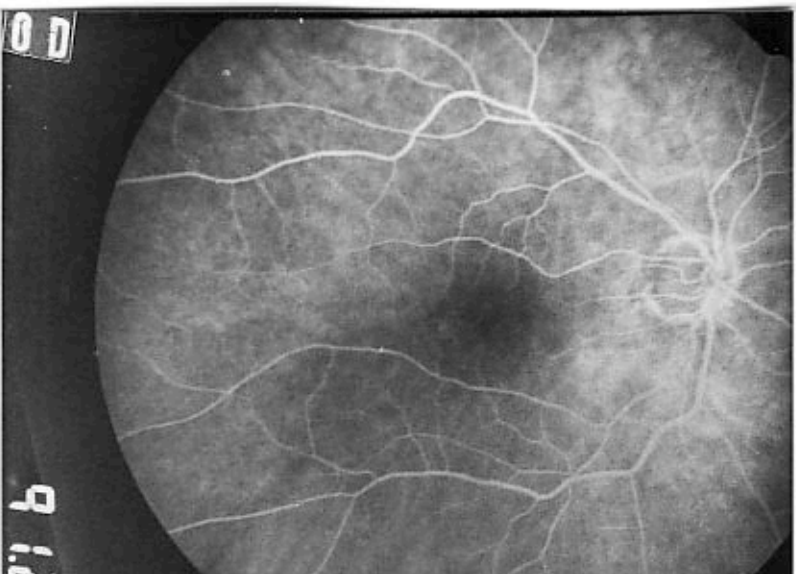
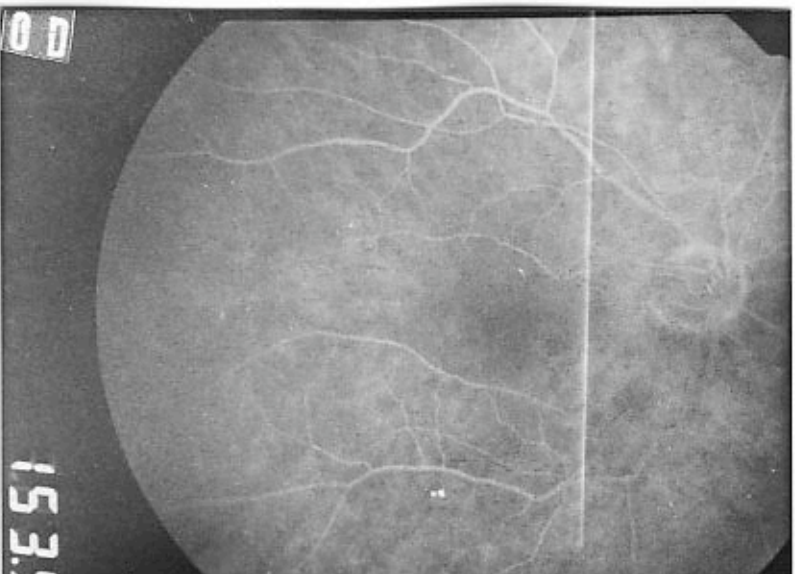
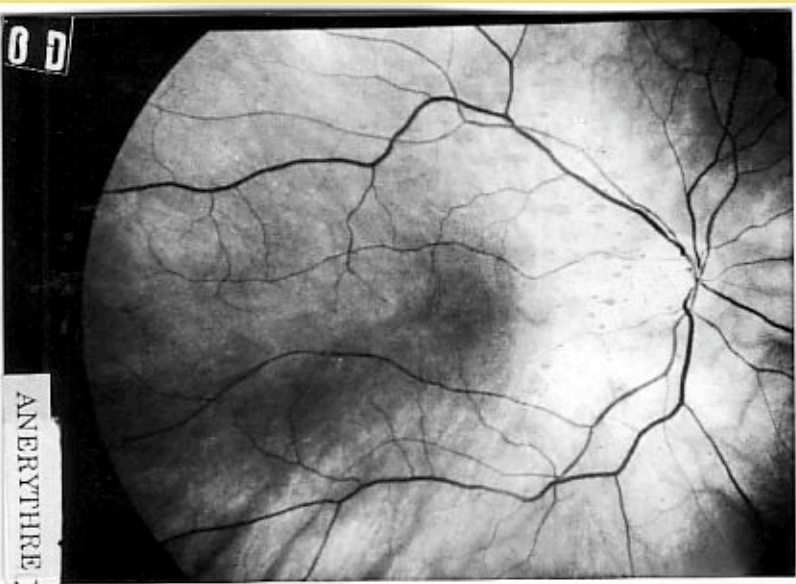
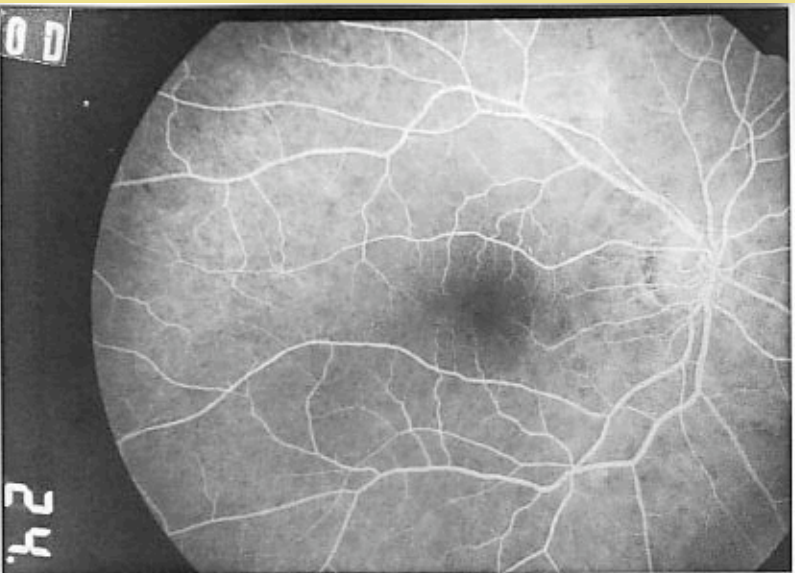
- Un suivi régulier chez 29 patients a montré une stabilité des lésions 21 fois (10 au stade maculopathie et 11 au stade d'imprégnation), avec une poursuite du traitement à doses plus faibles cependant dans 5 cas. Une aggravation a été constatée 7 fois malgré l'arrêt de l'APS avec 5 cas de cécité ou 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.

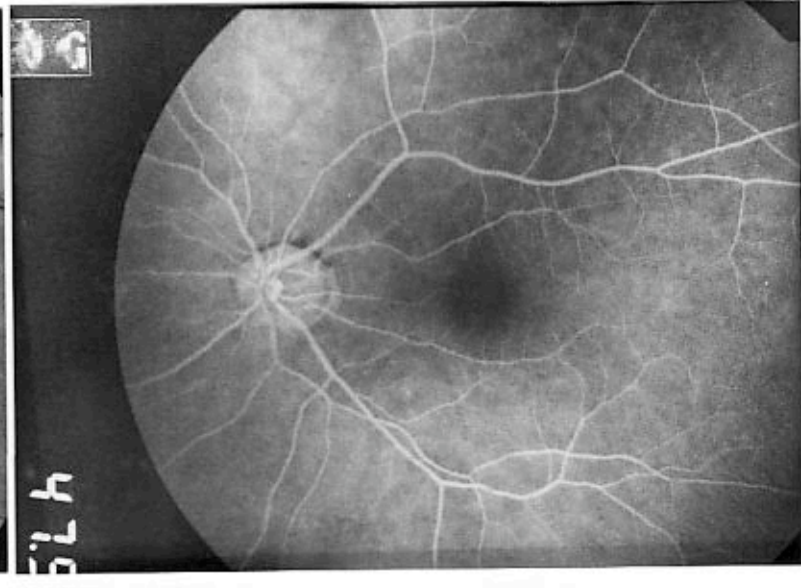
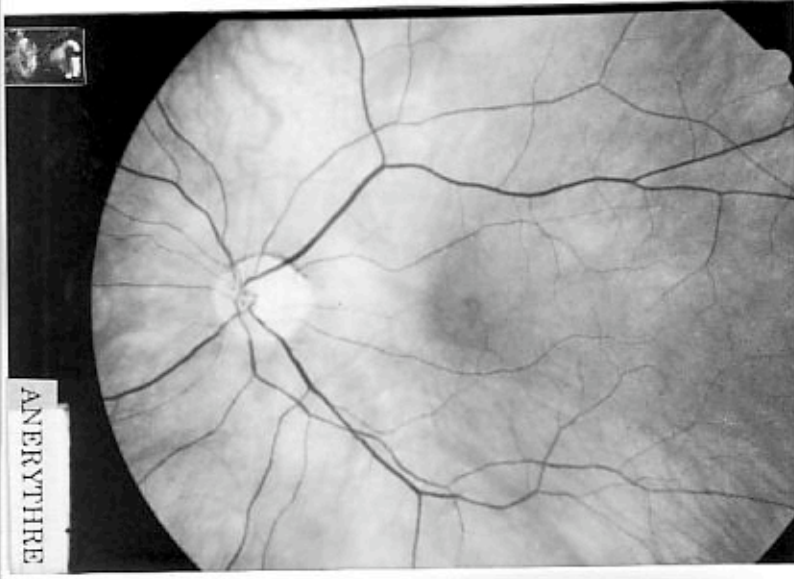
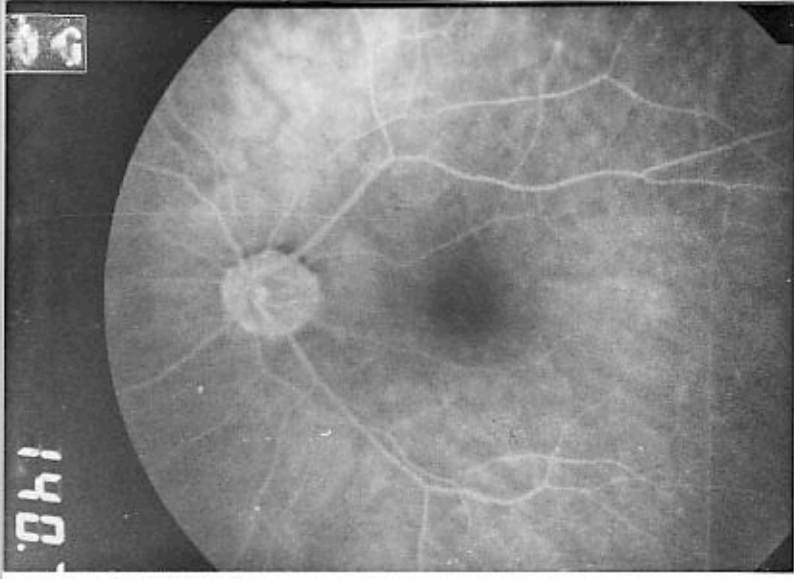
# Cas clinique N° 1

## 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**

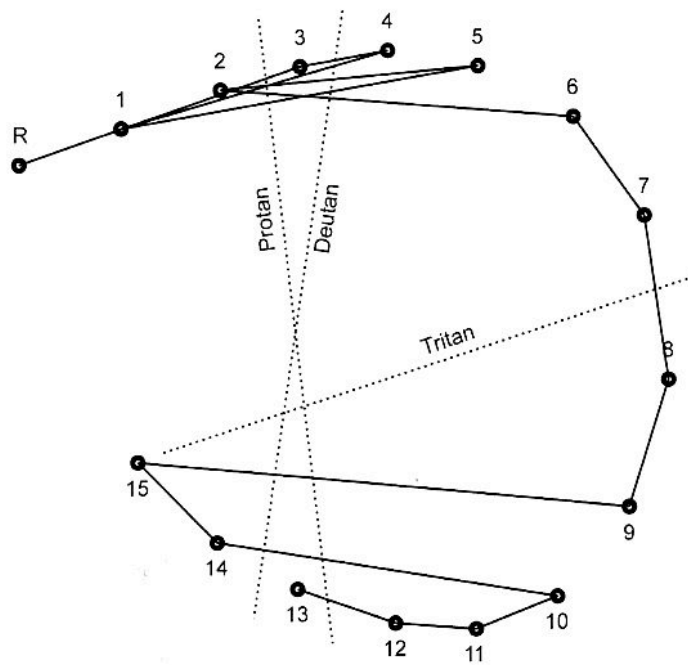
- Gêne pour la lecture et pour la marche depuis 1 an
- Maculopathie en Œil de boeuf



# 15 hue désaturé

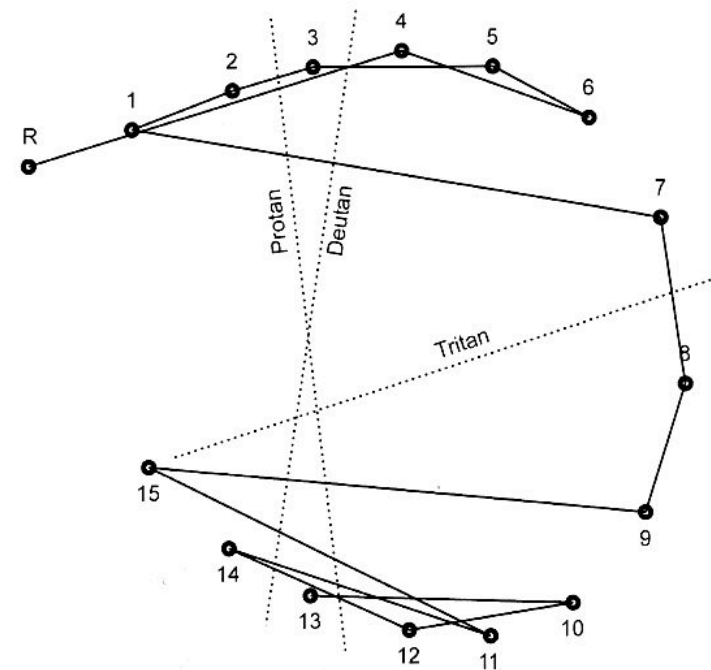
Order of color caps entered:

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



Order of color caps entered:

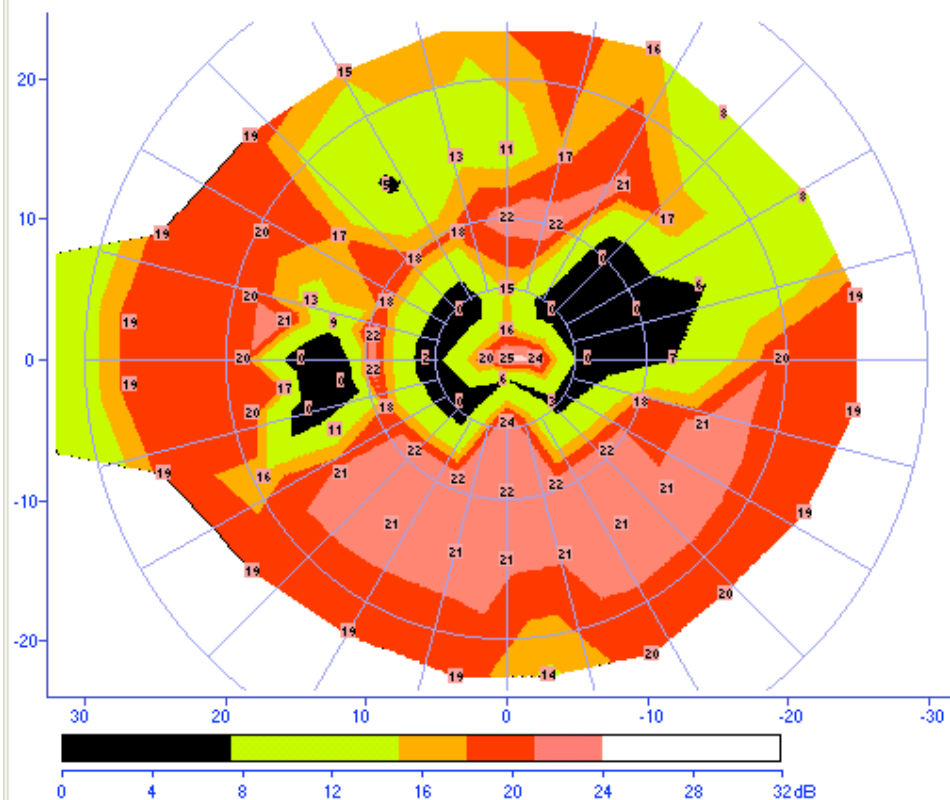
4, 6, 5, 3, 2, 1, 7, 8, 9, 15, 11, 14, 12, 10, 13





# EXAMEN DU CHAMP VISUEL

|         |            |          |        |
|---------|------------|----------|--------|
| CHAMP80 | OG stimulé | enr36036 | 3mn 2s |
|         |            | ext35    |        |



OPTIONS

☒ ENREGISTR.

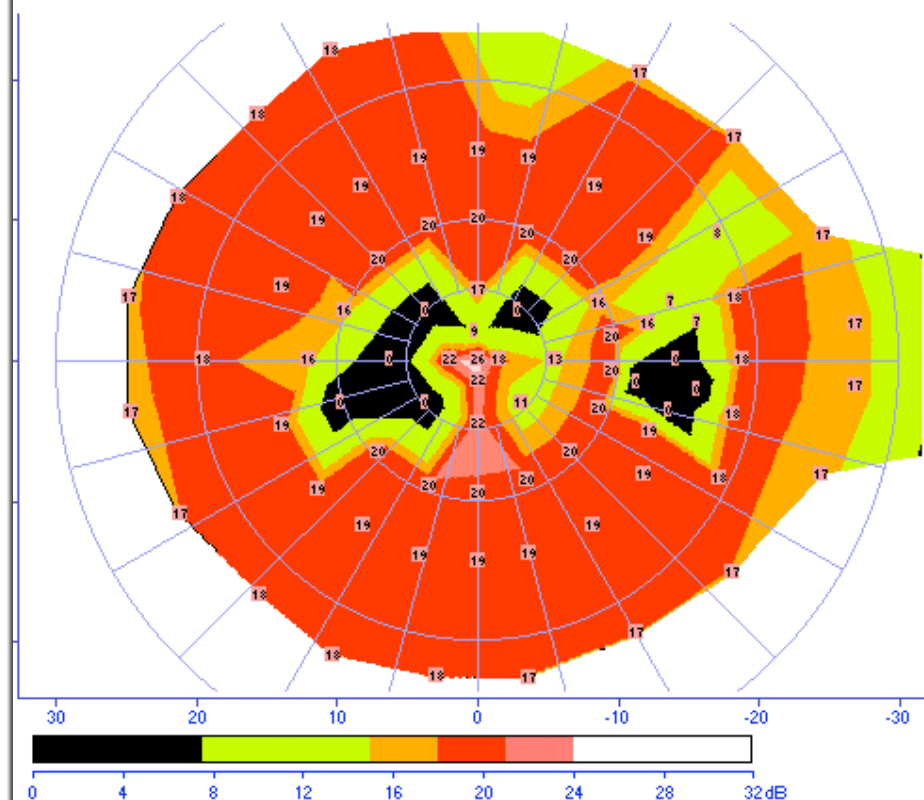
☐ IMPRESSION

ANALYSE

VISUALISATION

# EXAMEN DU CHAMP VISUEL

|         |            |          |  |
|---------|------------|----------|--|
| CHAMP80 | OD stimulé | enr36037 |  |
|         |            | ext35    |  |



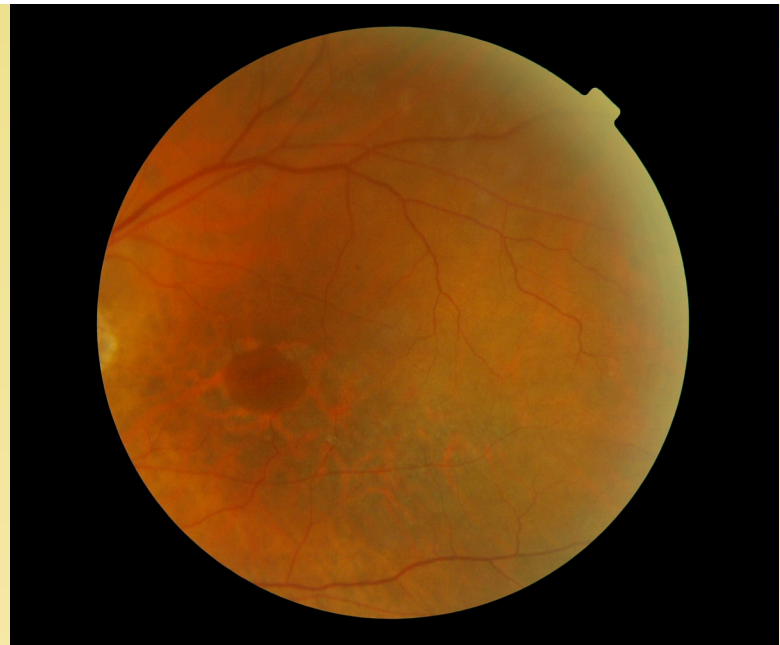
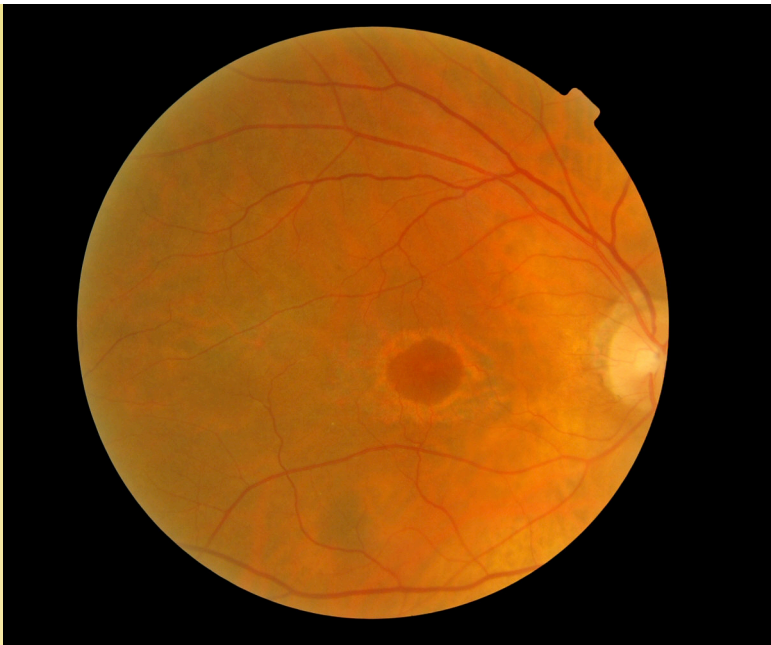
OPTIONS

☒ ENREGISTR.

☐ IMPRESSION

ANALYSE

VISUALISATION



# CAS CLINIQUE N°3

## OPHTALMOSCOPIE

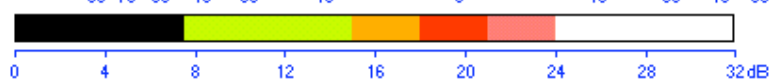
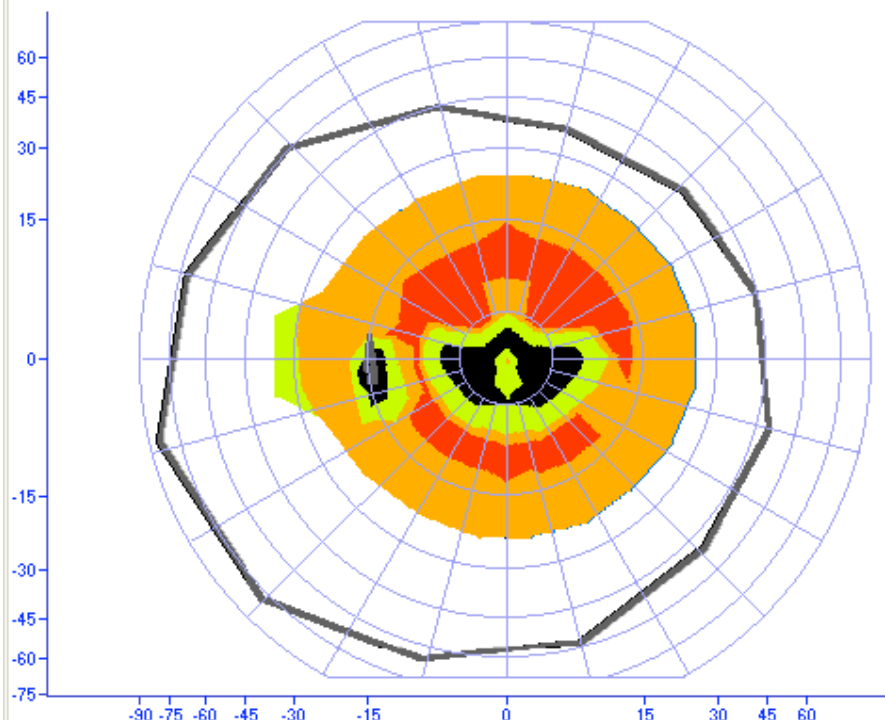
### DIFFICILE

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

# EXAMEN DU CHAMP VISUEL

|       |            |          |                  |
|-------|------------|----------|------------------|
| CVT80 | OG stimulé | enr37825 | 9mn 29s          |
|       |            | ext39    | MODE SENSIBILITE |



mesures valides 102/102 pertes fixation 1/12 pertes attention 1/13 correct. référ. -2dB test IIIc

OPTIONS

✓ ENREGISTR.

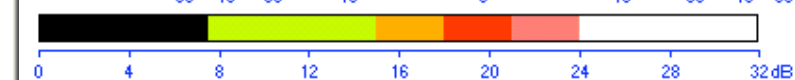
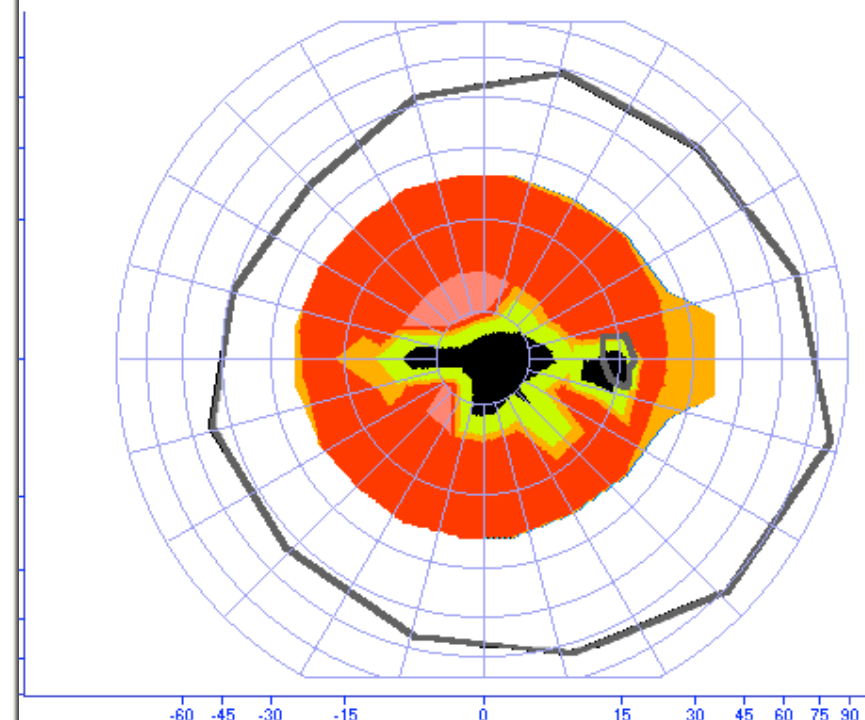
✓ IMPRESSION

ANALYSE

VISUALISATION

# EXAMEN DU CHAMP VISUEL

|       |            |          |                  |
|-------|------------|----------|------------------|
| CVT80 | OD stimulé | enr37824 | 10mn 26s         |
|       |            | ext39    | MODE SENSIBILITE |



mesures valides 102/102 pertes fixation 0/14 pertes attention 2/17 correct. référ. 0 (3) test IIIc

OPTIONS

✓ ENREGISTR.

✓ IMPRESSION

ANALYSE

VISUALISATION

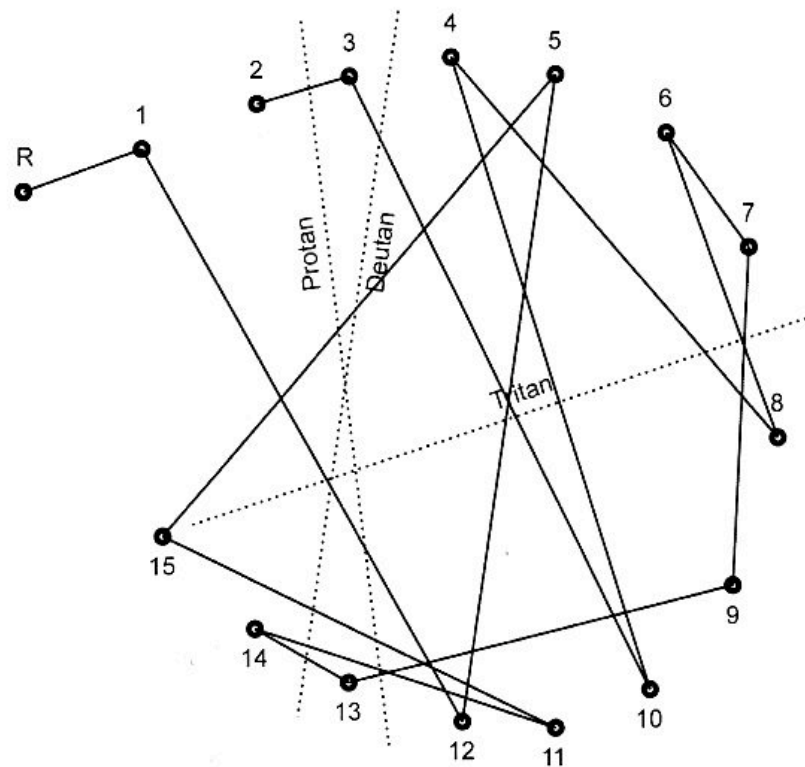
# 15 hue désaturé

## OD

## OG

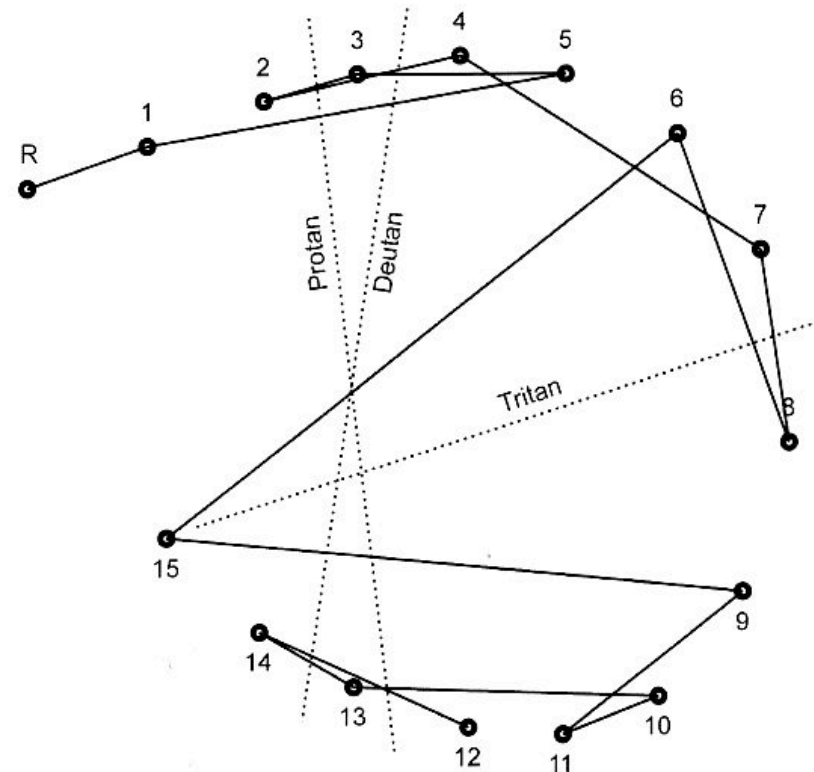
of color caps entered:

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



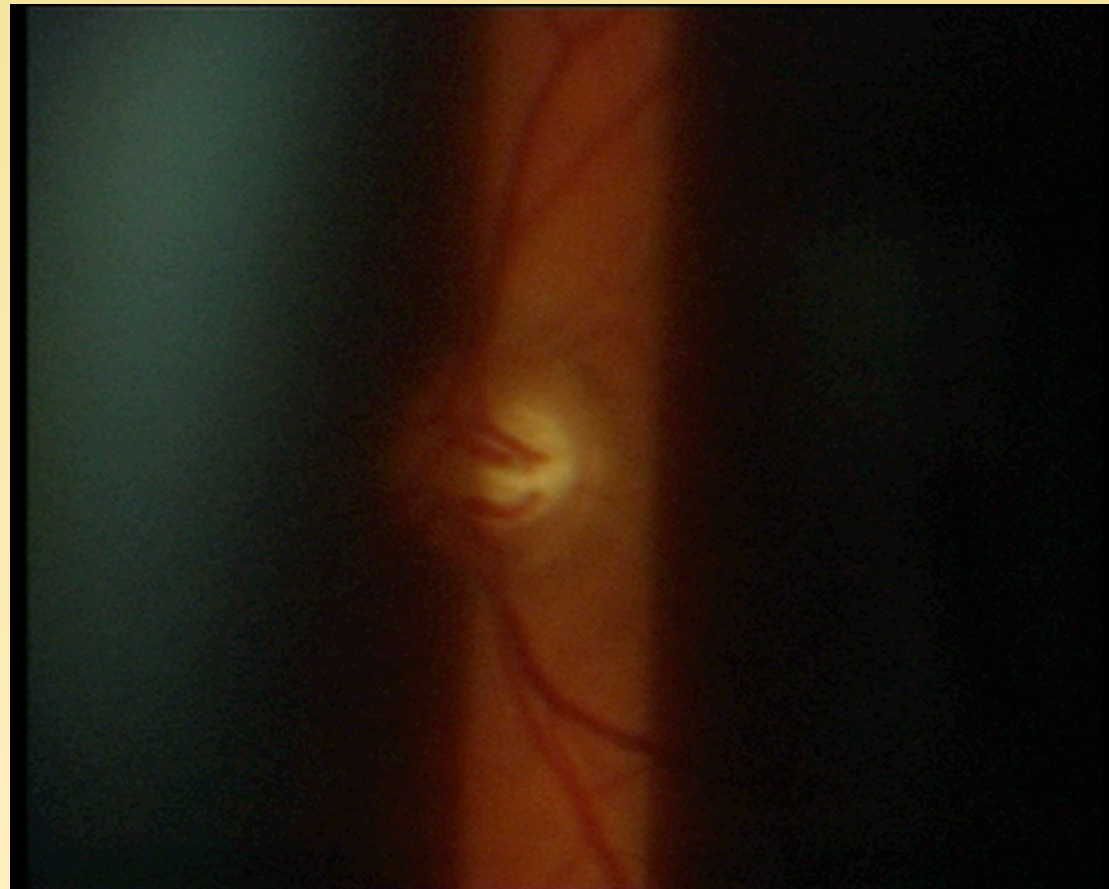




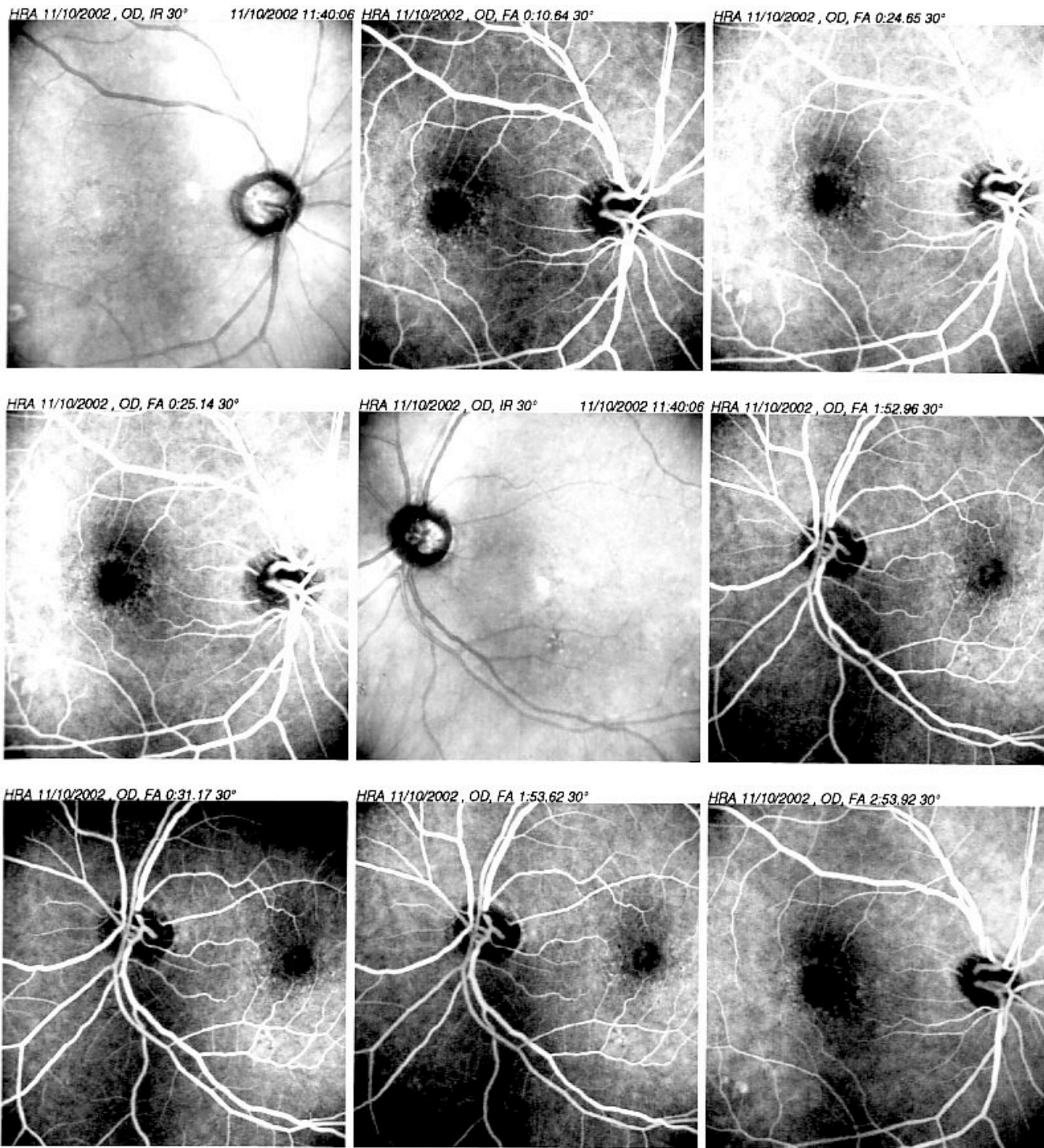




# VIDEO du FO en fichier séparé

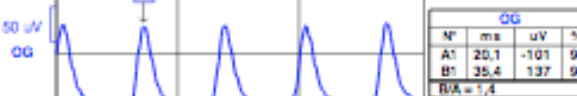
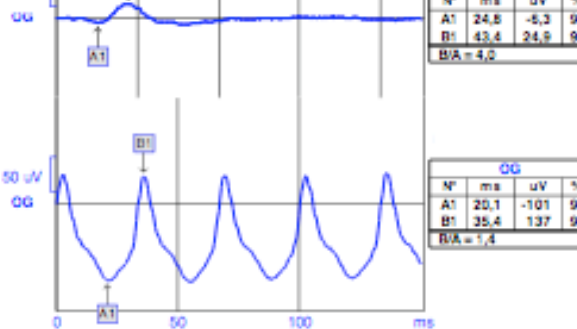
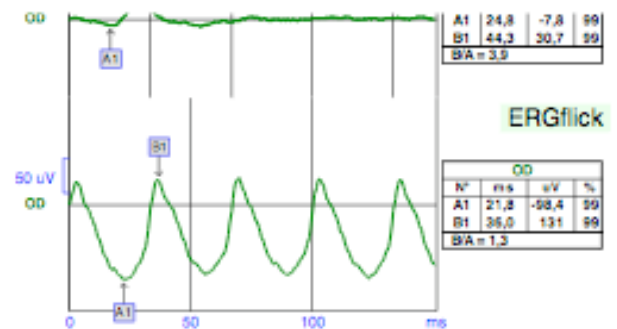
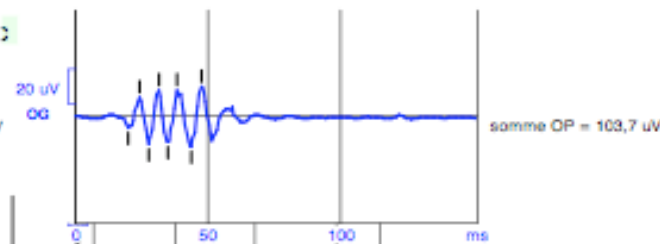
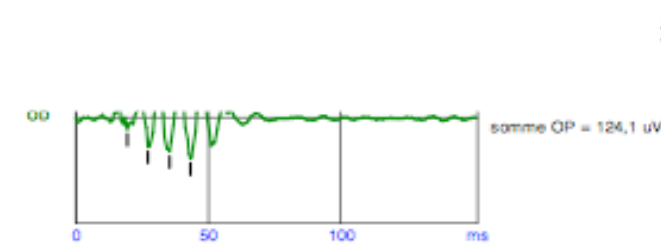
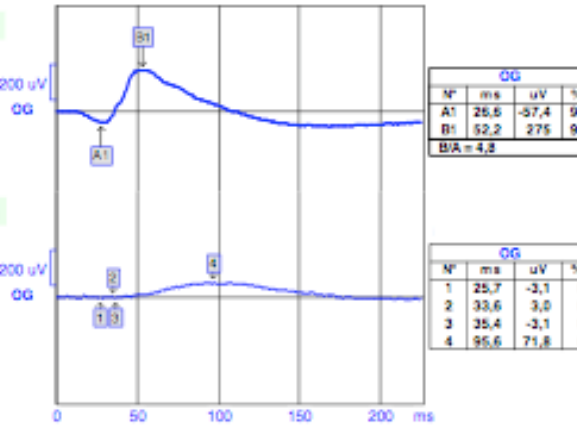
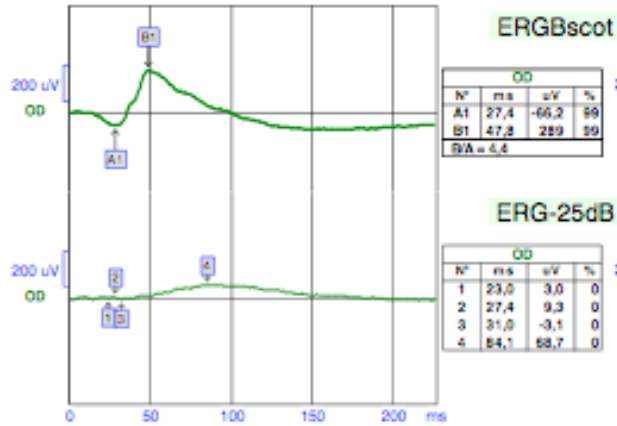






• Œil de  
boeuf

## EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE



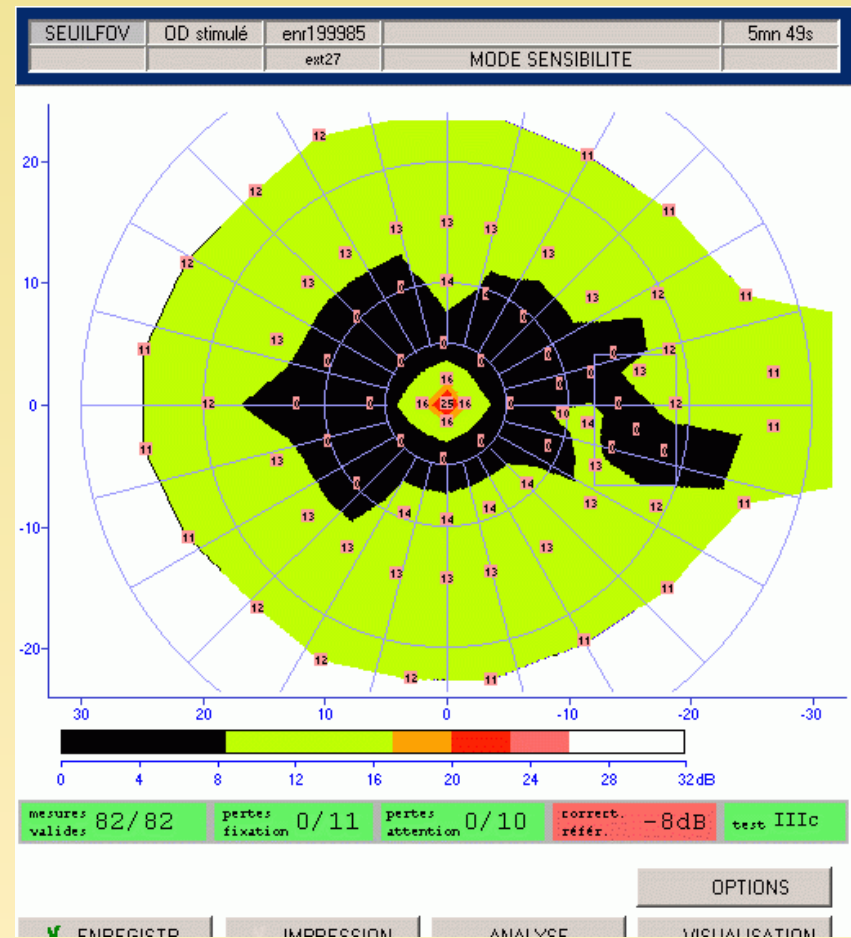
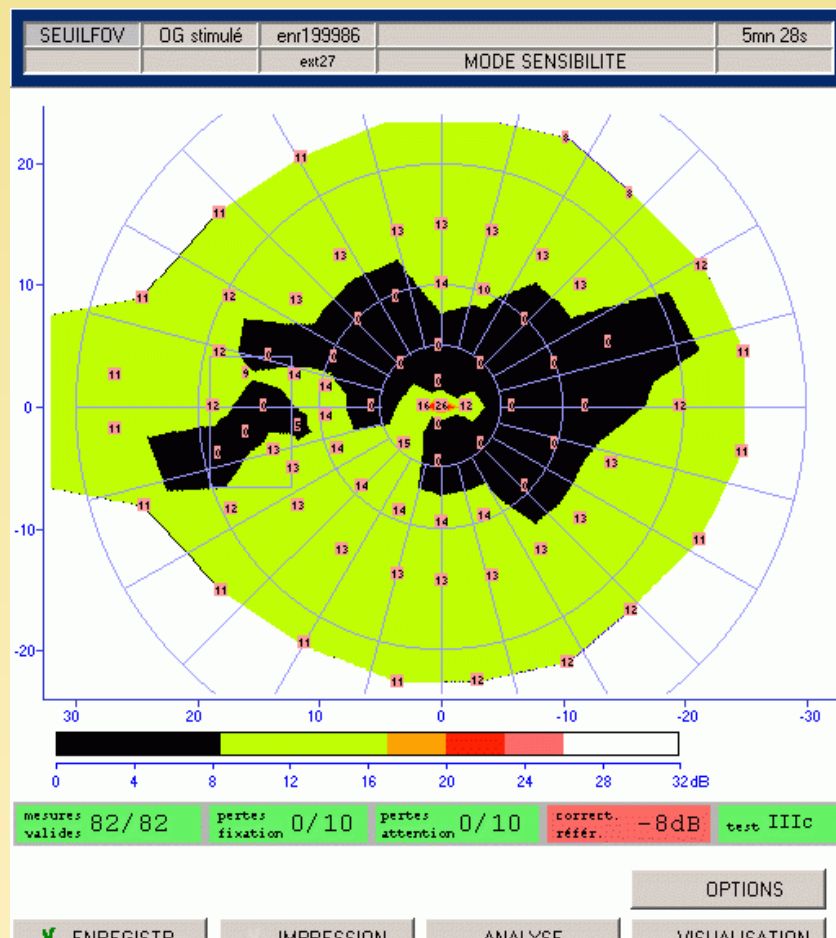
ERG  
Normal  
Mais  
Dégradation  
par rapport  
aux  
précédents

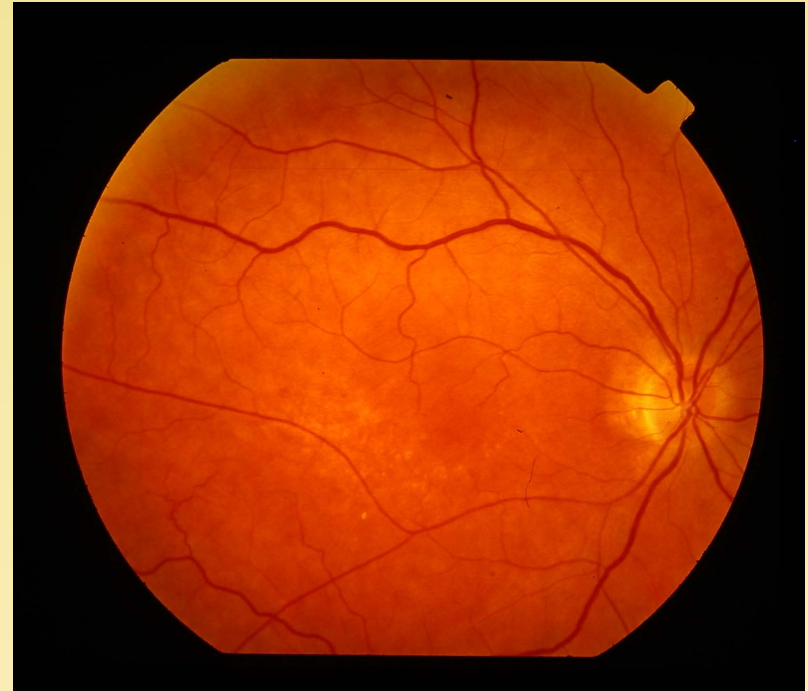
# CAS CLINIQUE N°4

## OPHTALMOSCOPIE

### DIFFICILE

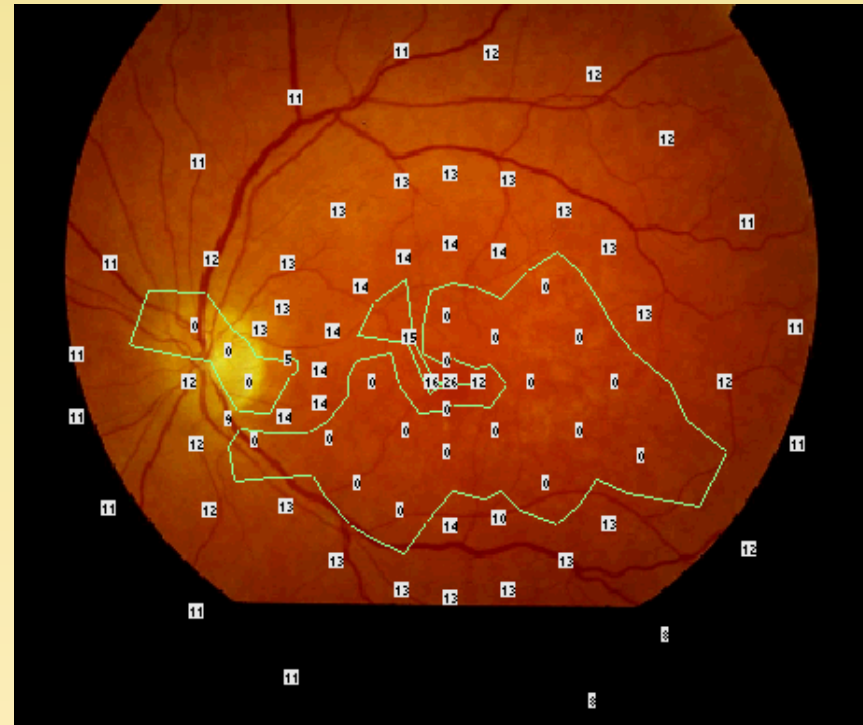
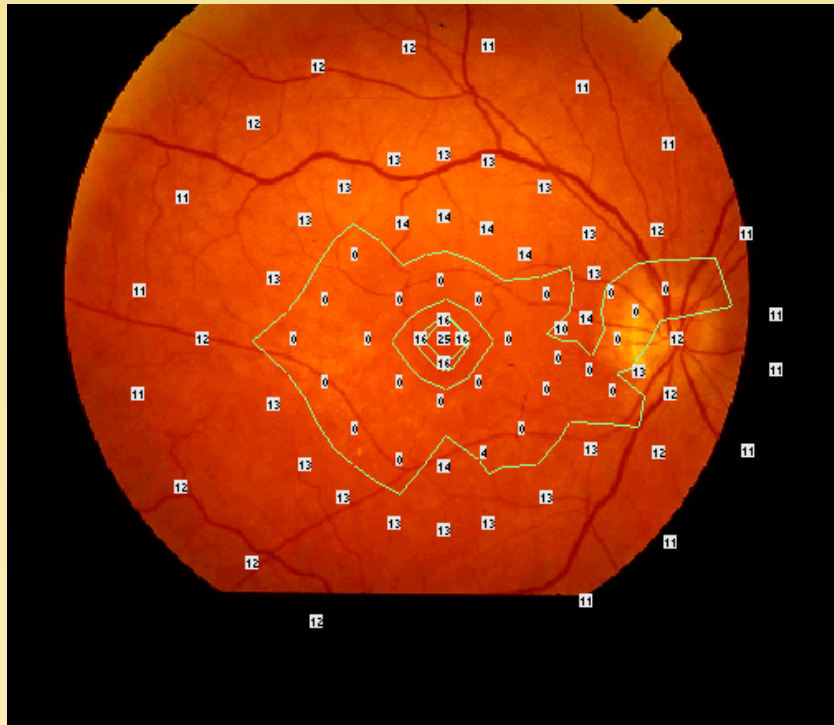
PR, 60 ans, 10 ans de  
Plaquenil sans surveillance  
ophtalmologique



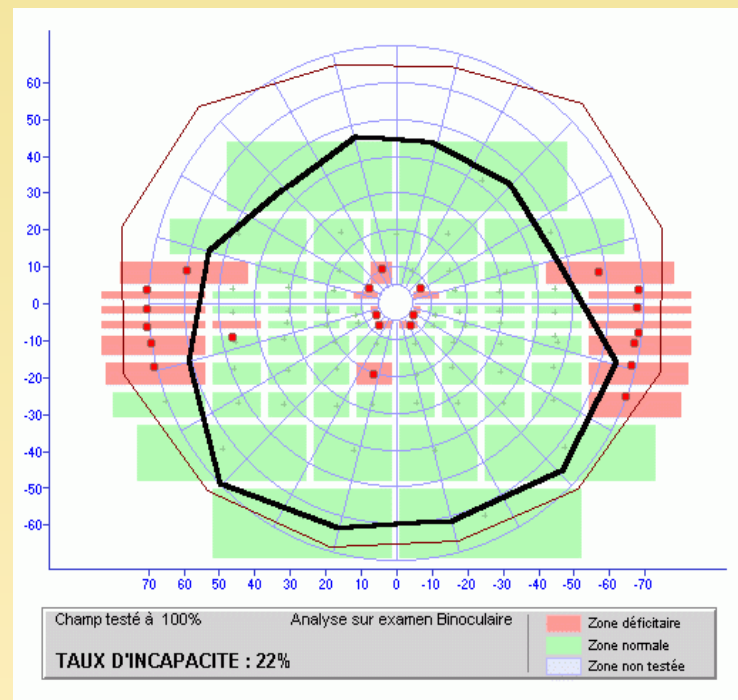
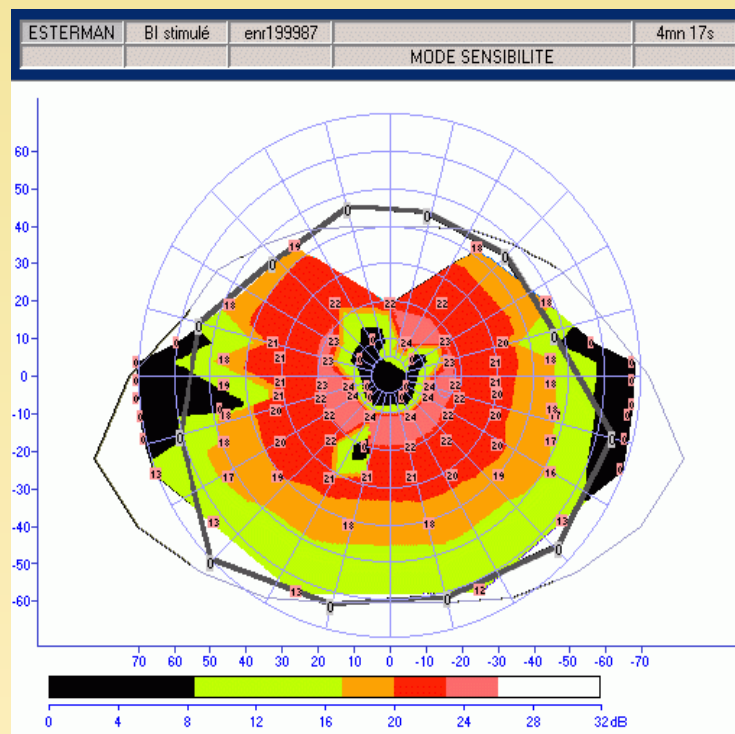




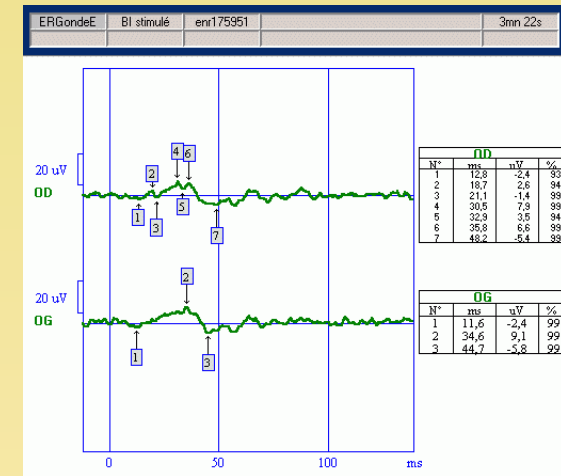
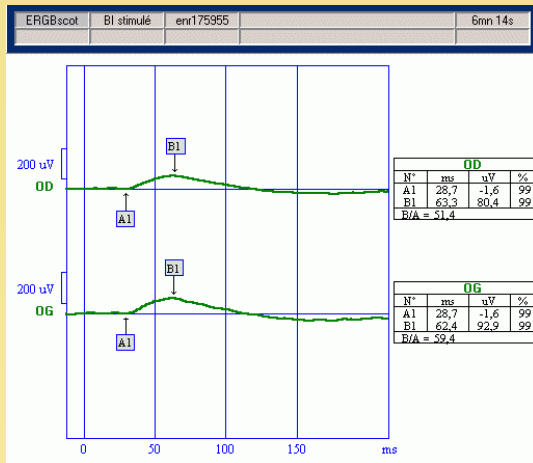
# Micropérimétrie



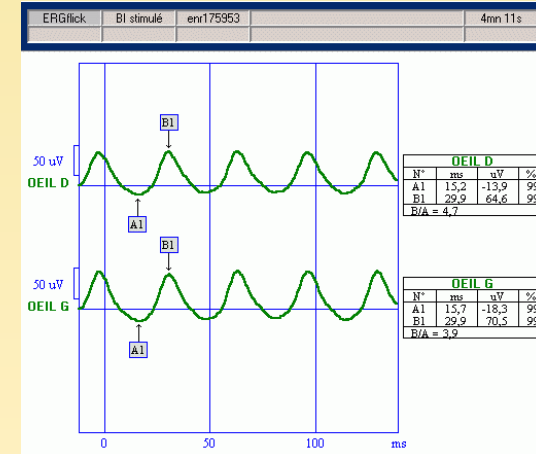
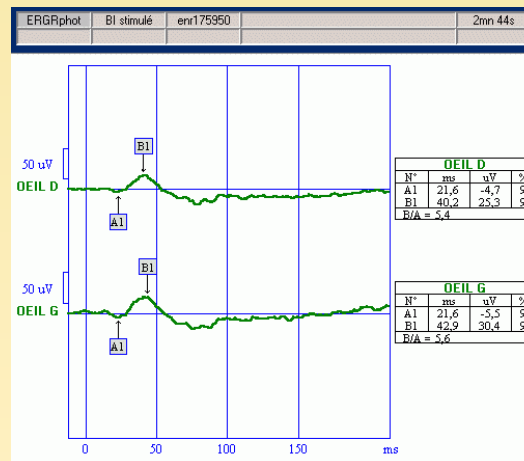
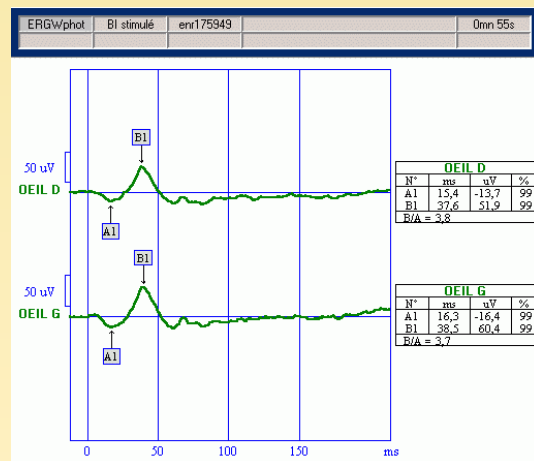
# CV Binoculaire



# ERG Scotopique

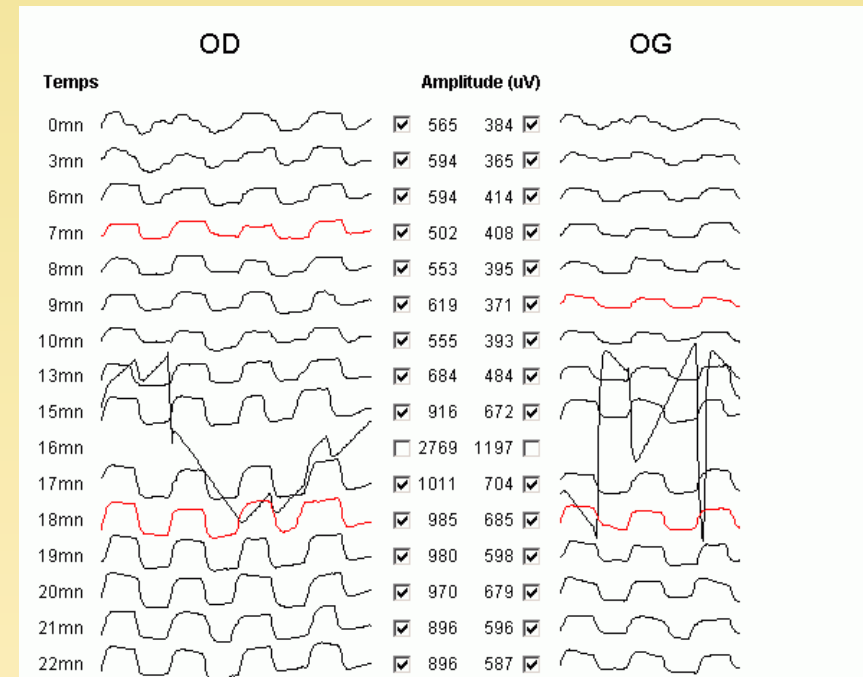
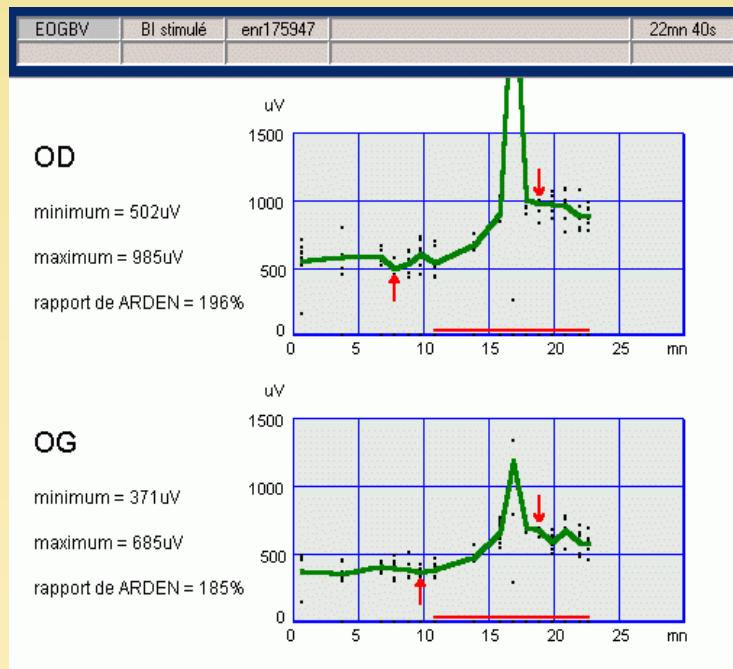


# ERG Photopique





# EOG Sensoriel



# CAS CLINIQUE N°5

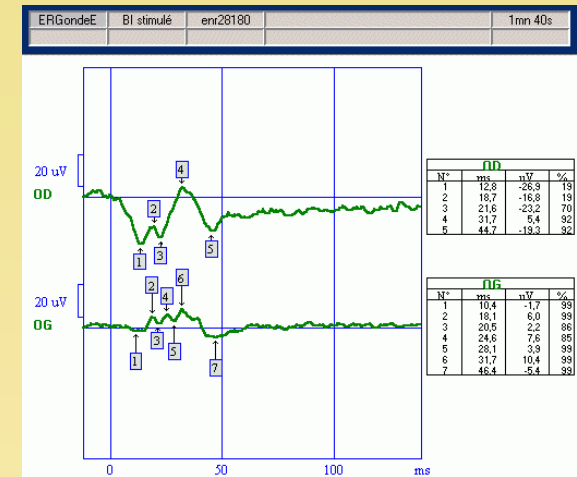
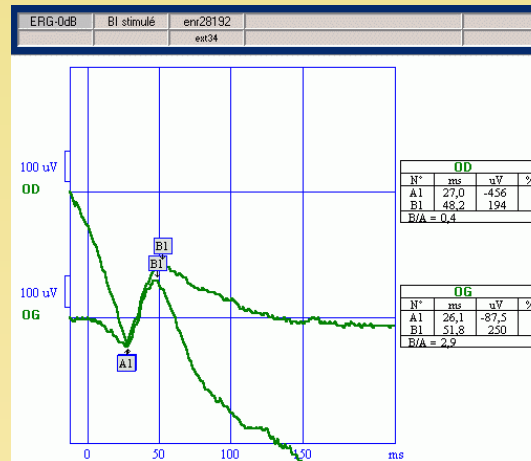
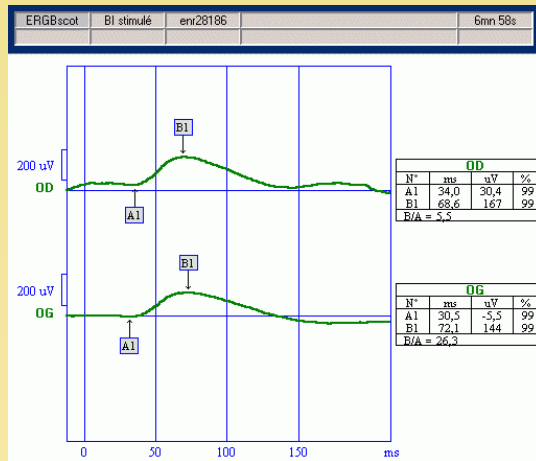
## 60 ans PR

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

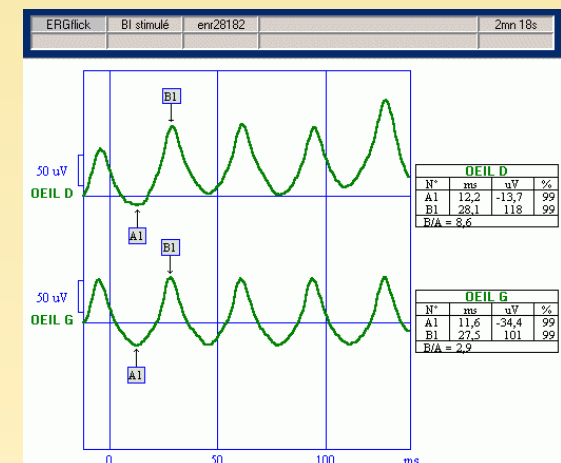
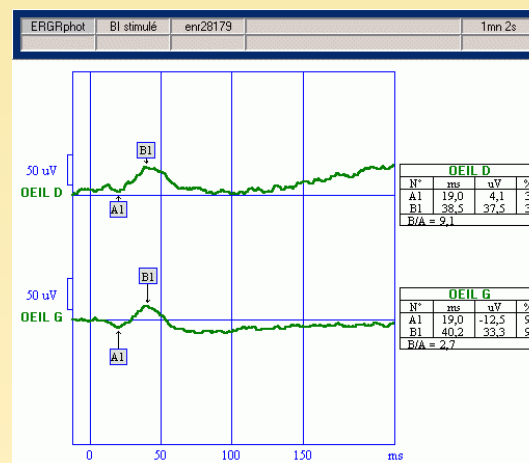
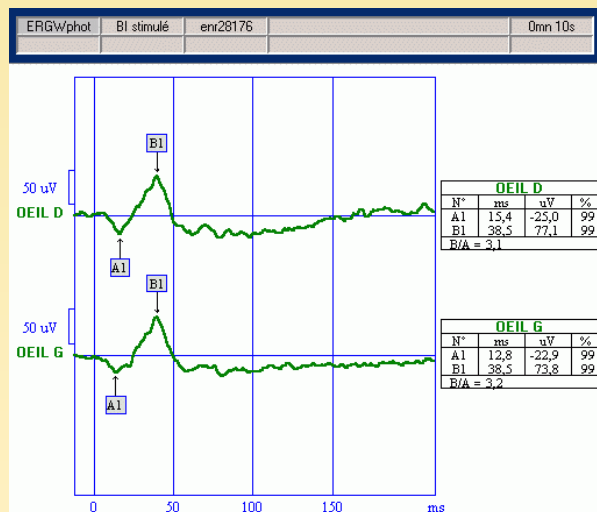
Demande un autre avis médical

22 ans de plaquenil

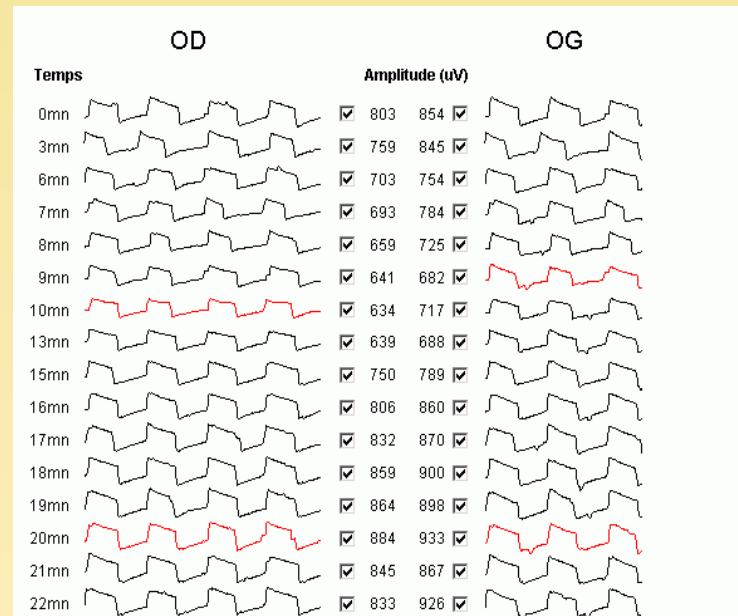
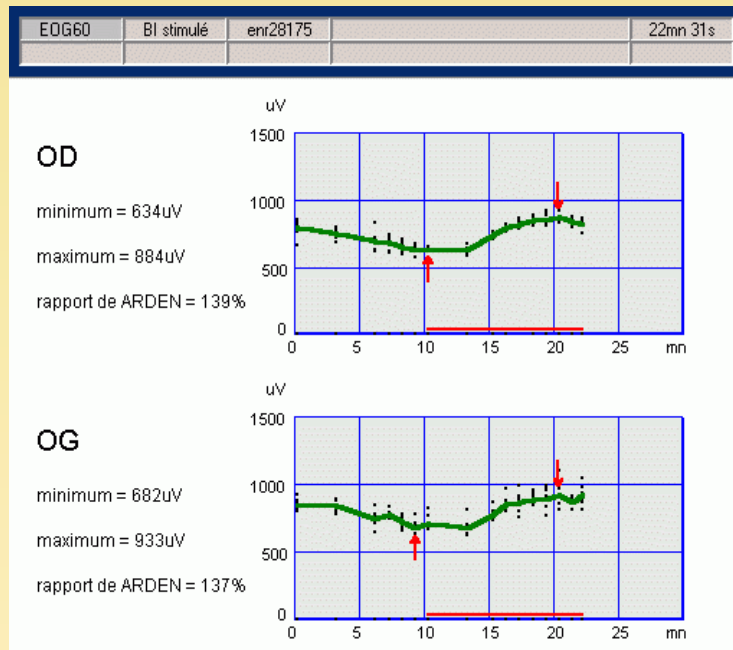
# ERG Scotopique



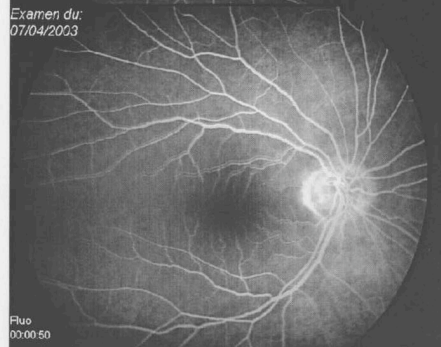
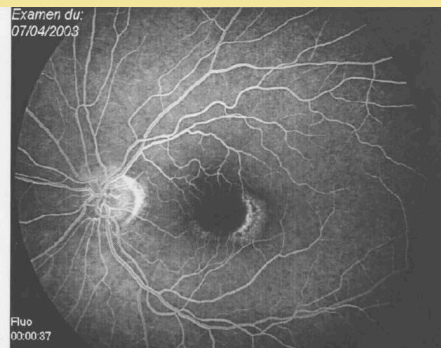
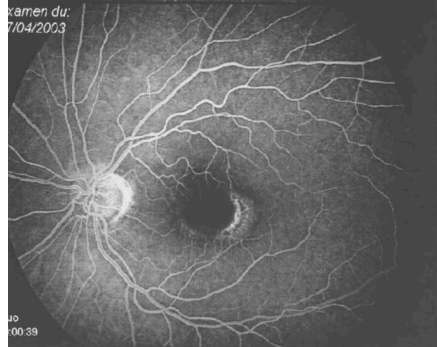
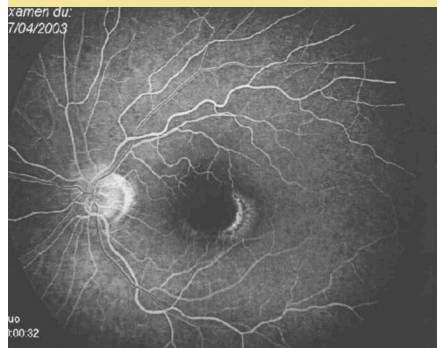
# ERG Photopique



# EOG Sensoriel



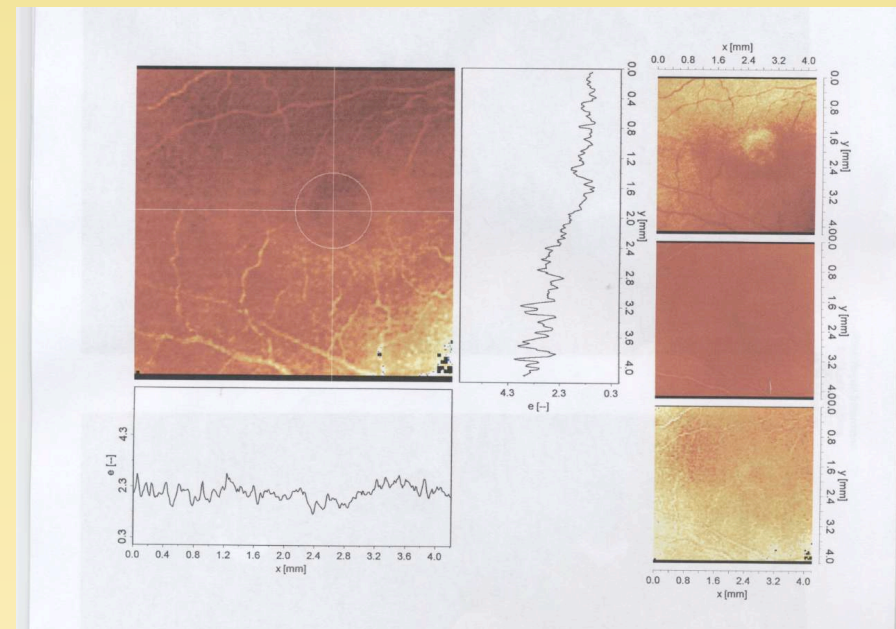
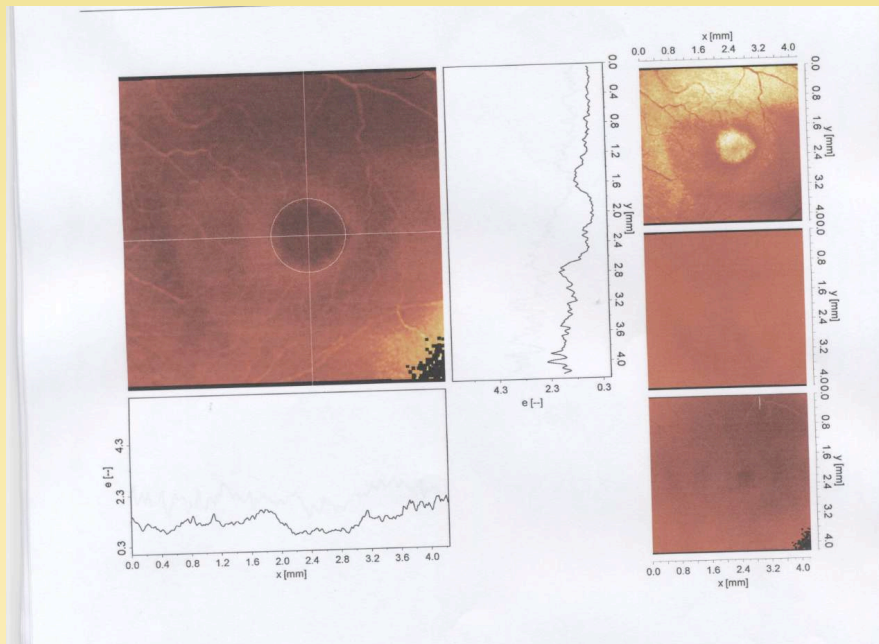
# Angiographie



# HRA module rétine

OG

OD



# PLAN

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

# 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

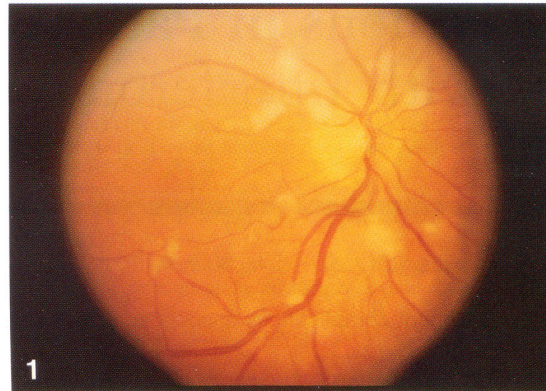
- Rétinopathie :
  - Nodules cotonneux
  - Hémorragies
  - Autres : œdème papillaire, œdème maculaire
- Atteinte parfois sévère (**ischémie** rétinienne sévère nécessitant une **PPR**)
- Eliminer autre cause (carotide, diabète, HTA)
- Association avec HTA et diabète : pas évidente

# Interferon alpha

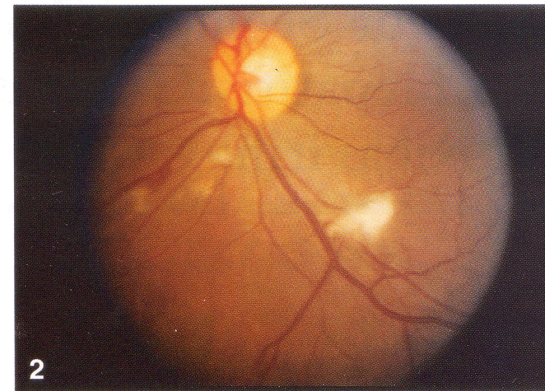
- L'atteinte commence le plus souvent entre 15 jours et 3 mois après le début du traitement
- Effet de la dose possible
- Fréquence de l'atteinte **très variable** :
  - 27/42 patients (69%) pour Schulman et al. sur une cohorte de patients traités pour hépatite C par INF alpha + ribavirine. Trois atteintes 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

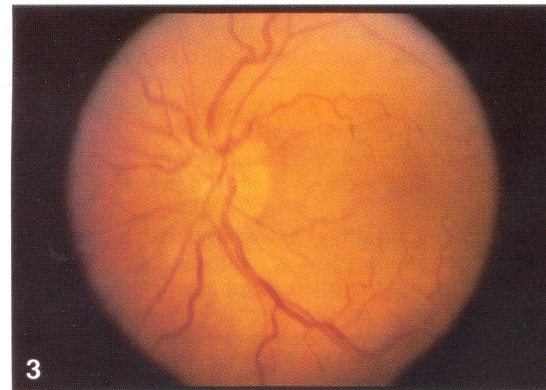
Nodules cotonneux



Nodules cotonneux  
+ hémorragie



Flou du bord nasal  
supérieur papillaire



Diffusion peri-  
papillaire

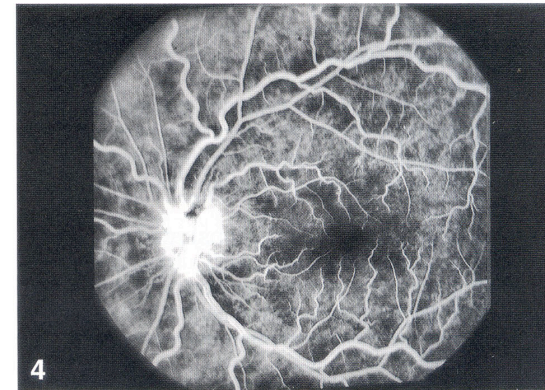


Figure 1. Forty-three-year-old male on interferon, 3 million units daily, developed multiple cotton-wool spots.

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 rétinienne**s centrales et parfois périphériques
- Dose cumulée pour rétinopathie : a priori 100 g ou plus = 13 ans de traitement à 20 mg/j

# Tamoxifène

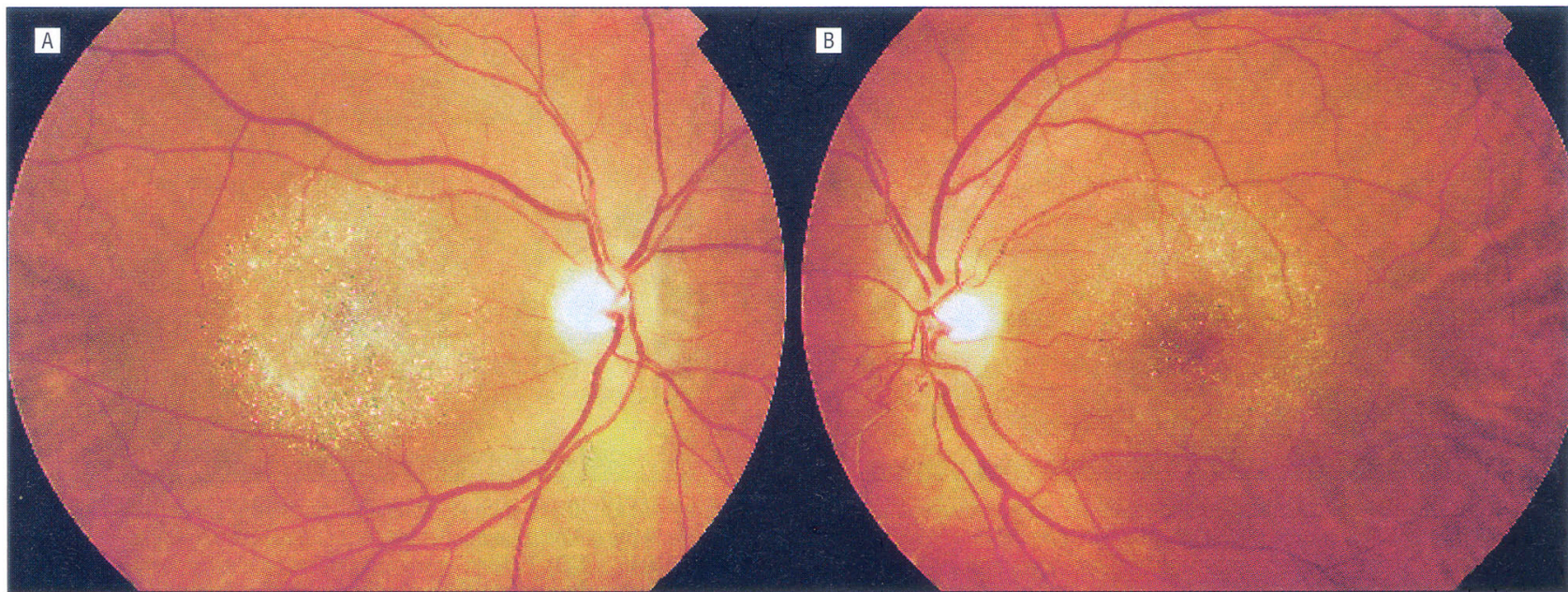
- Baisse d'acuité visuelle et altération de la vision des couleurs possibles
- Partiellement réversible dans les cas peu sévères
- Sinon, irréversible, voire détérioration supplémentaire après arrêt du traitement
- OMC parfois rapporté
- En OCT (sur deux cas) : espace cystoïde au centre de la fovéa +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

# 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

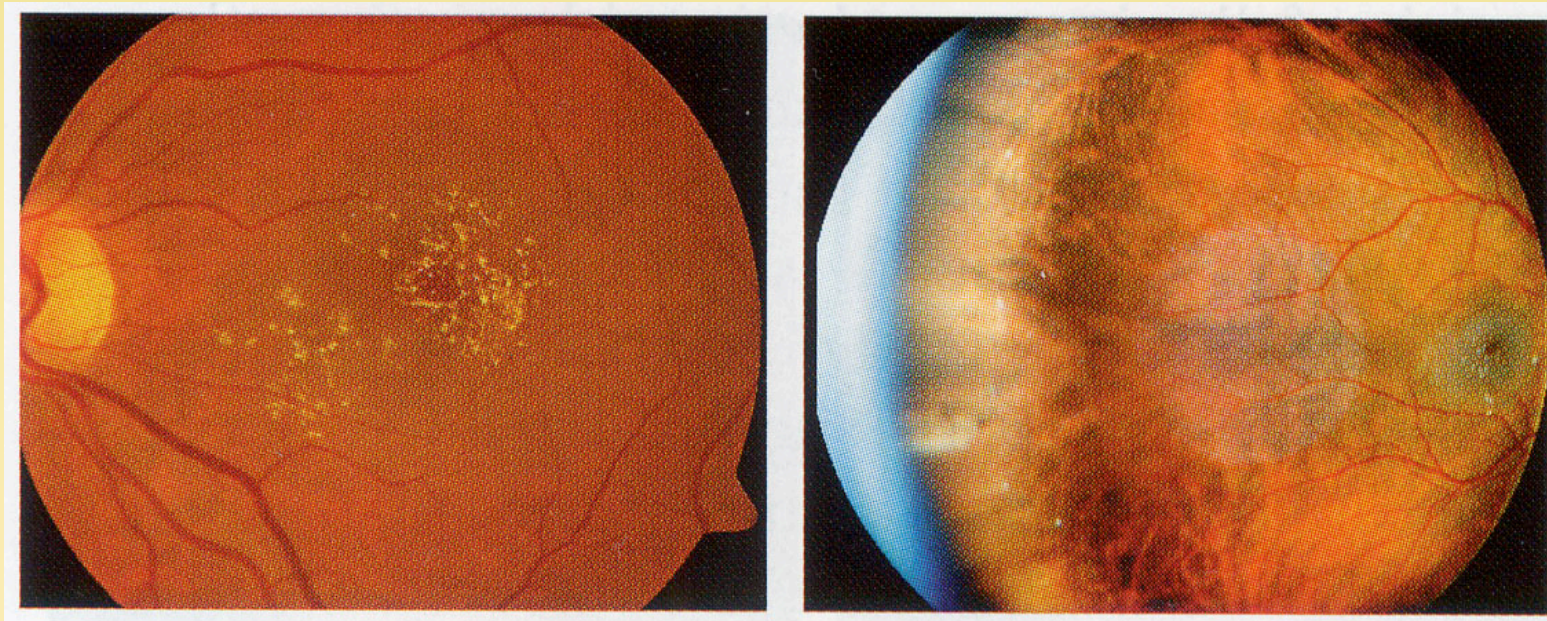


Color digital fundus photographs of the patient's right (A) and left (B) eyes showing intraretinal refractive retinal deposits characteristic of tamoxifen retinopathy.

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

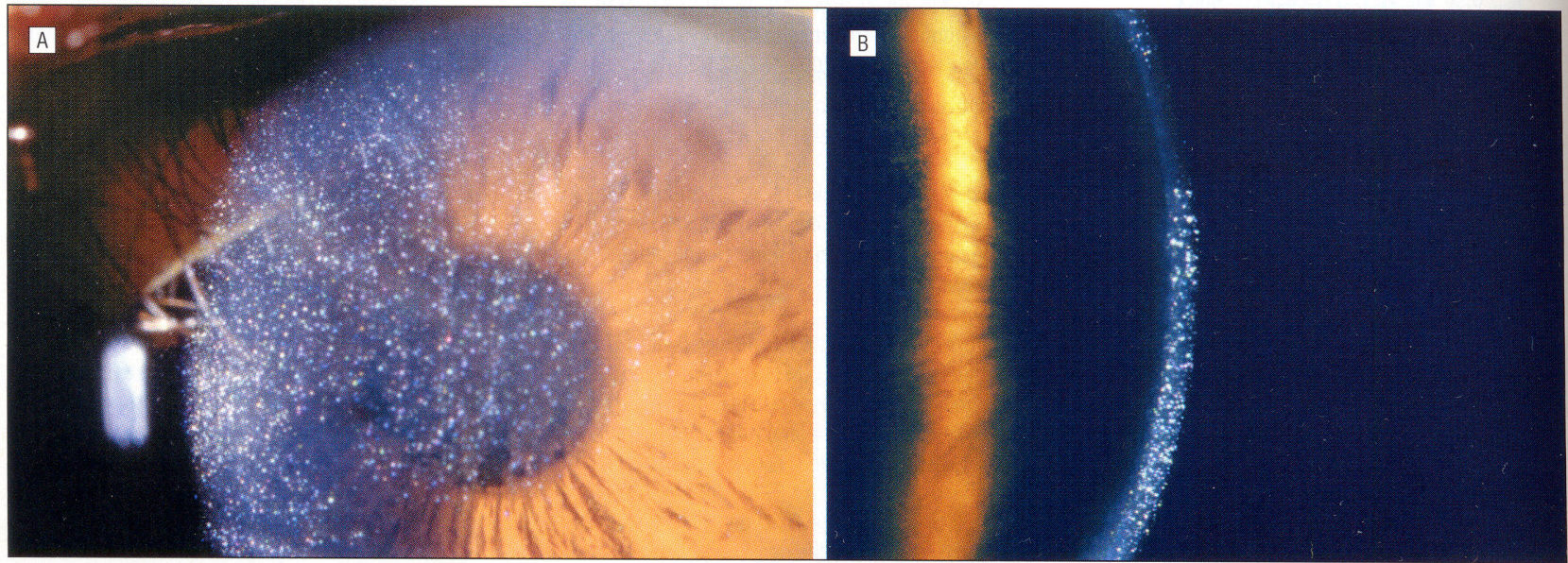


Patient traité par tamoxifène à forte dose (120 mg/j) pour un glioblastome. Cristaux réfringents centraux et périphérique

[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

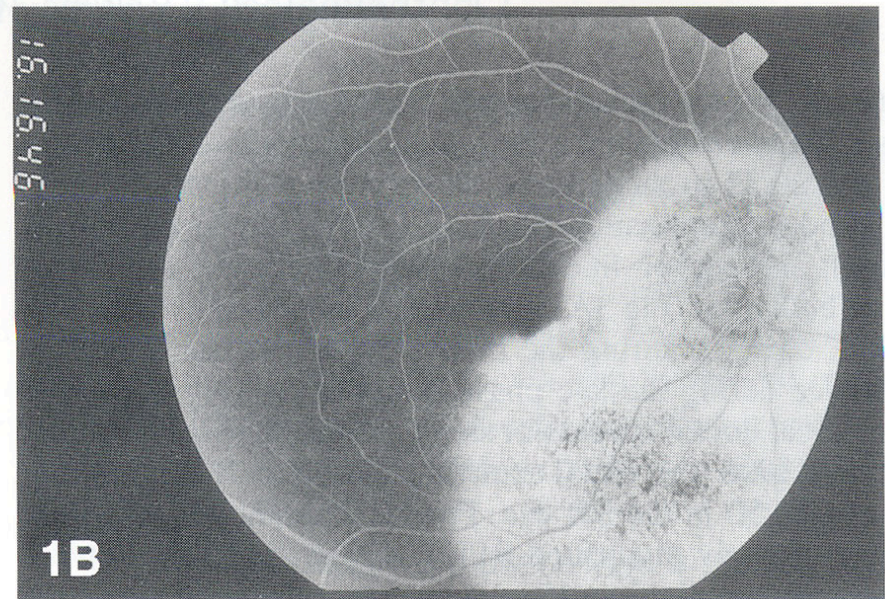
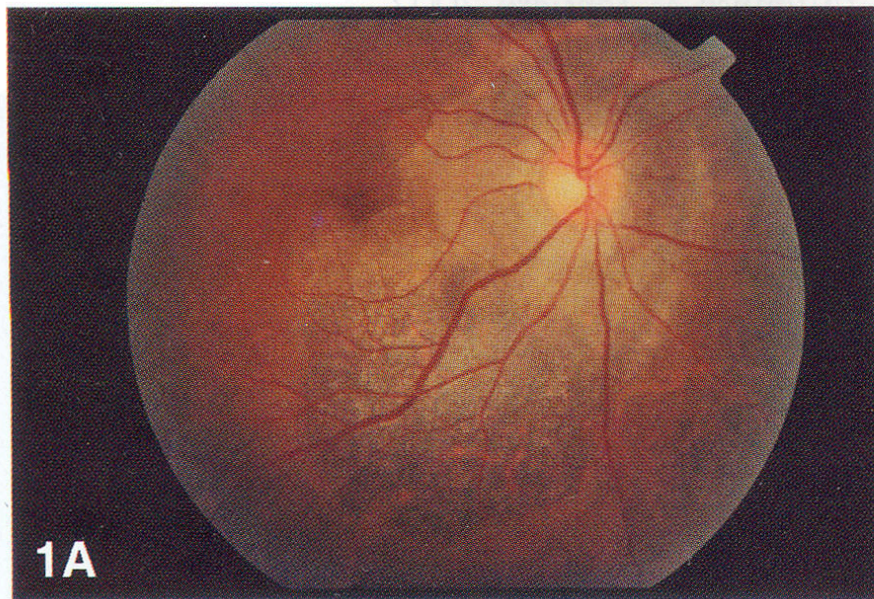
[Arch Ophthalmol 2006;124:1046-48]

# 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

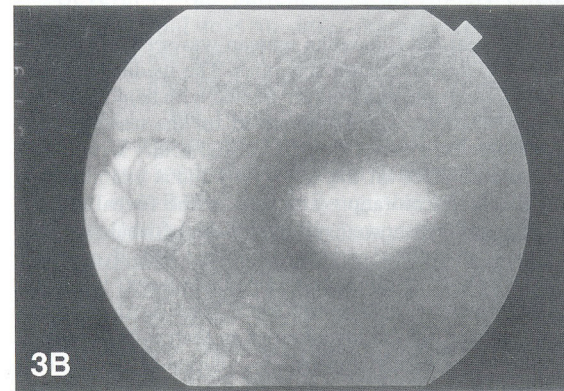
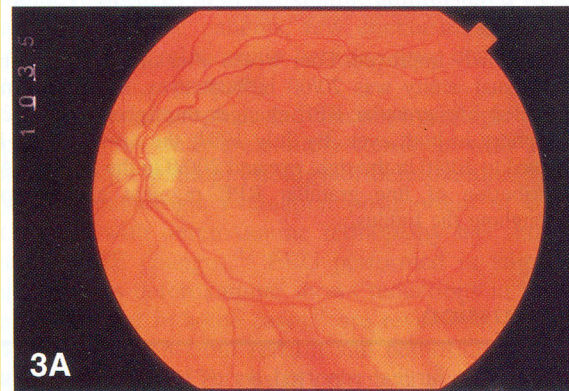
Angiofluorographie : imprégnation ++ aux temps tardifs

NB : aux temps précoces : effet masque

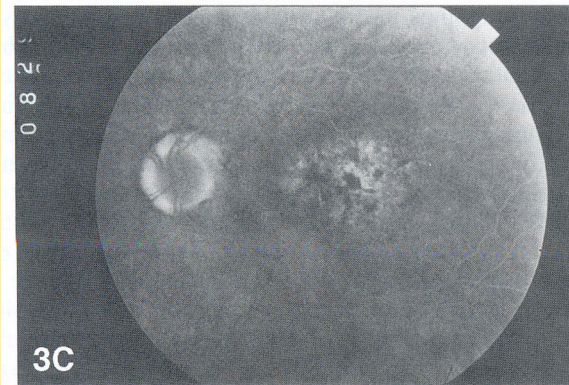


# Desferrioxamine (DESFERAL®)

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

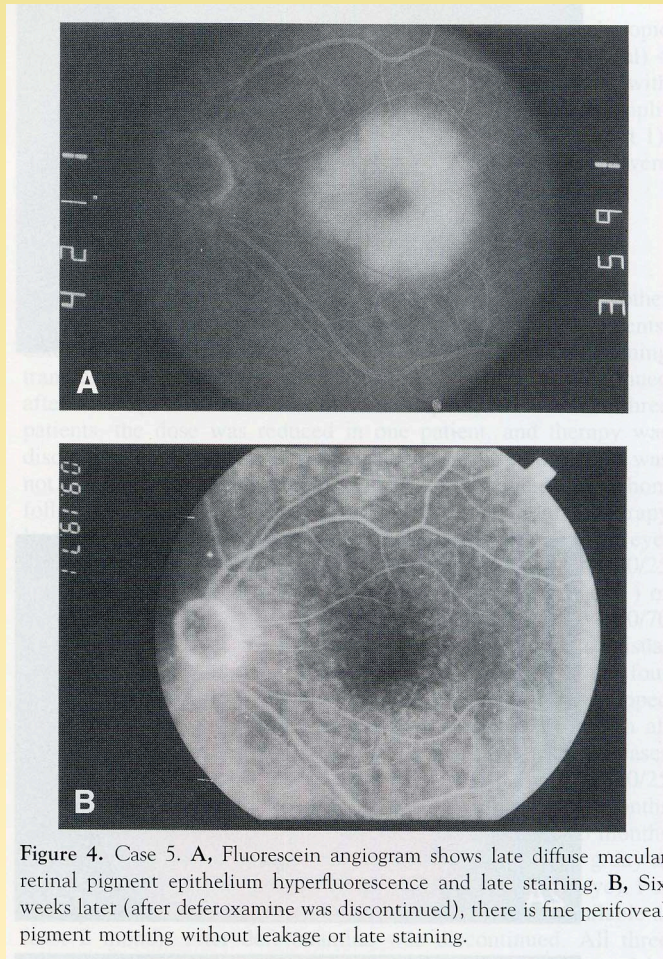


Temps tardifs :  
hyperfluorescence



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

# Desferrioxamine (DESFERAL®)



Temps tardif : imprégnation  
et diffusion

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

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.

# 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)



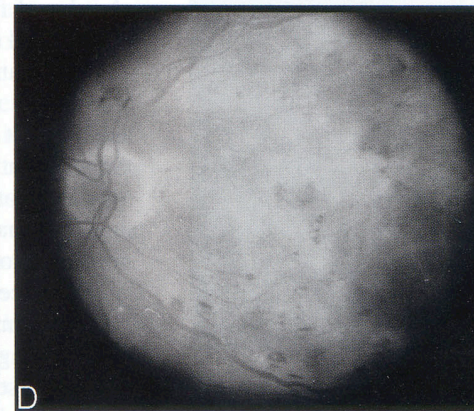
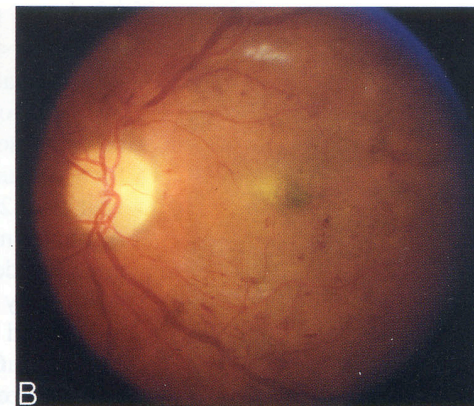
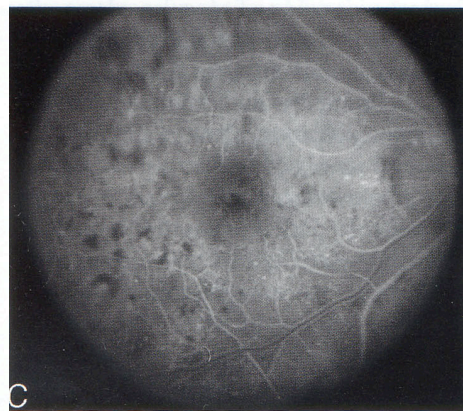
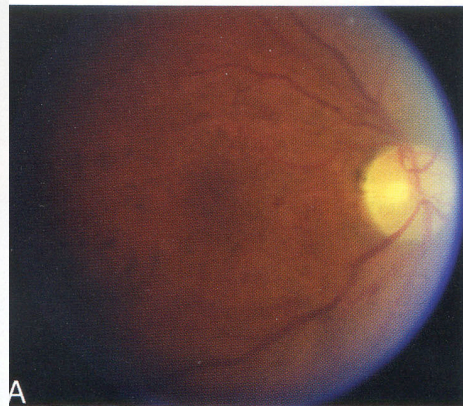
# Glitazone

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.

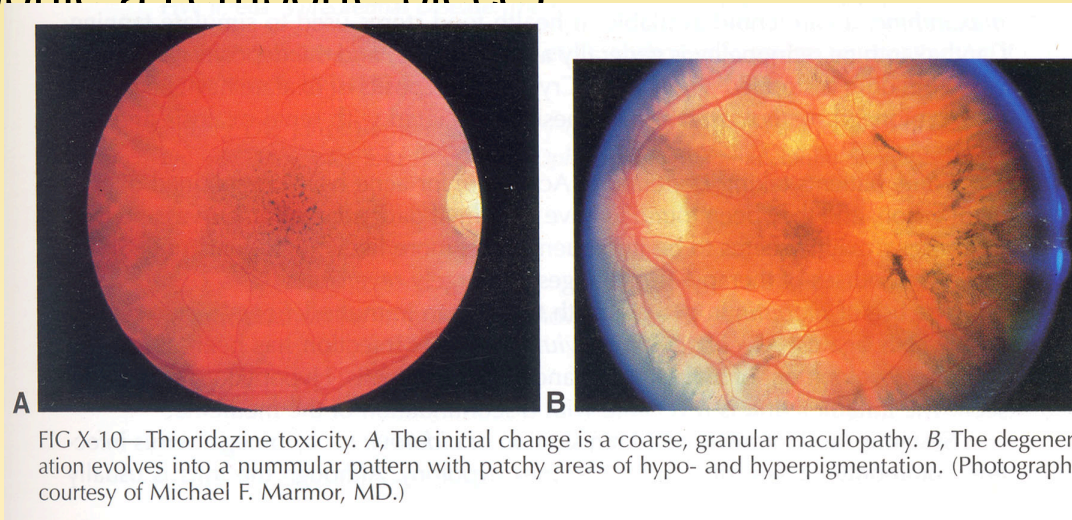
# Glitazone

- 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)



# 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®)

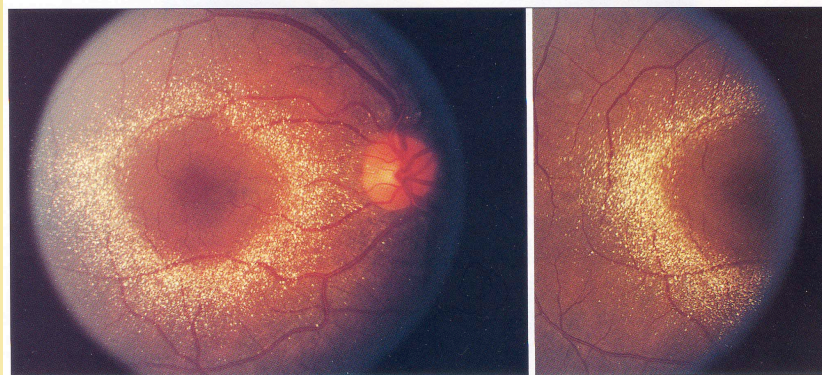
- Traitement de l'acné sévère
- Cause d'œil sec
- Symptômes possibles :
  - Héméralopie
  - Eblouissements nocturnes
- Perturbation possible de l'adaptation à l'obscurité et de l'ERG photopique et scotopique
- Réversible

# 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

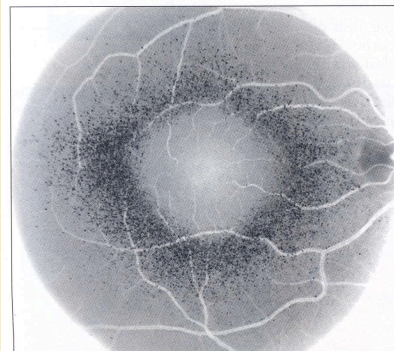
Dépôts en paillette d'or



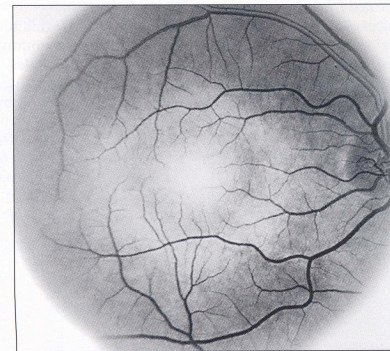
Couronne péri-fovéolaire

**Figure 1.** Left, Fundus photograph of the right eye of a 34-year-old man following daily ingestion of the artificial tanning agent, canthaxanthine. The inner retina exhibited numerous 30- $\mu$ m-diameter crystalline deposits in a bilateral ringlike distribution. The remainder of the macula, retinal arteries, retinal veins, and the optic nerve were unremarkable. Right, Magnified view of the temporal macula.

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 perfoveolar ring of intraretinal hypofluorescence presumably due to obstruction of the background fluorescence by the crystalline deposits in the nerve fiber layer.

[Arch Ophthalmol 1999;117:412-413]



# PLAN

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

# Atteinte du nerf optique

- Intoxications aiguës
- Neuropathie optique sont :
  - Progressives
  - Bilatérales
  - BAV, scotome centrocecal, 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

TABEAU 6-IV. — ORIGINE MÉDICAMENTEUSE.

| Noms                                  | NOA | NORB | Commentaires   |
|---------------------------------------|-----|------|--|
| Acétarsol [422]                       | +   | ++   | TT syphilis cong. enfant   |
| Acétylsarsol [499]                    |     | ++   | surtout insuffisance rénale et voie IV                             |
| Almitrine [44]                        |     | +    | 1 cas, régression partielle  |
| Amiodarone*                           |     |      | HIC<br>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   |
| Benoxaprofène* [190]                  | +++ | ++   | AINS, HIC, NCR   |
| Broxyquinoléine [220]                 |     | +    | AO, après 27 j de TT à fortes doses                                |
| Carbromal [220]                       |     | +    | NCR  |
| Céphaloridine [25]                    | +   |      | avec remaniements pigmentaires rétiens                             |
| Chlorambucil [469]                    | +   |      | 1 cas, HIC   |
| Chloramphénicol [210, 434]            | +++ | +    | toxicité médullaire<br>A.O. possible, polyneuropathie 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   |
| Didéoxynosine [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                                     |

TABEAU 6-IV. — (suite).

| Noms                                 | NOA | NORB | Commentaires  |
|--------------------------------------|-----|------|---|
| Ethylmercurotoluènesulfonamide [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   |
| Indométacine*                        | +++ | ++   | AINS, HIC   |
| Interféron [161]                     | +   |      | 1 cas   |
| Iodoquinol [228]                     |     | +    | NCR, quelques cas, dérivé quinoléine  |
| Isoniazide*                          |     | +++  | polyneuropathie 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 criblée   |
| 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   |
| Ofloxacine [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 |
| Phéniaprazine [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  |
| Thiampénicol [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 médico-légaux

## Traitement 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**
- 5. 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 comprimés de **Plaquenil** 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 rétinienne 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

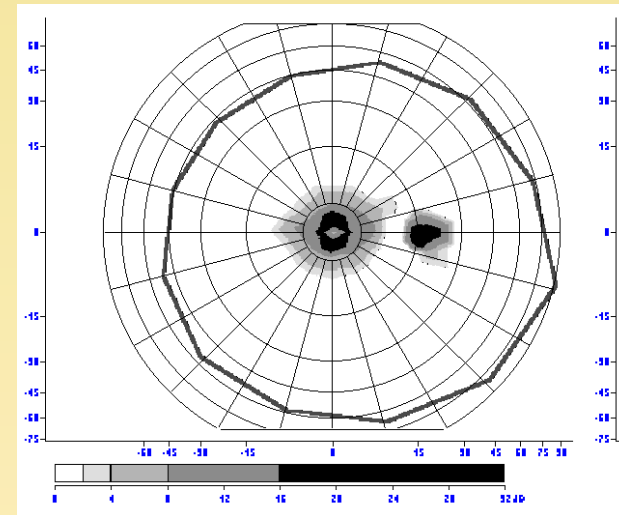
- avant ou dans les 3 premiers mois suivant le début du traitement.
- Examen ophtalmo : AV de loin et de près et FO (photo)
- Deux parmi ces 3 examens :
  - Vision des couleurs
  - Champ visuel maculaire
  - ERG maculaire

■ 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 +++**

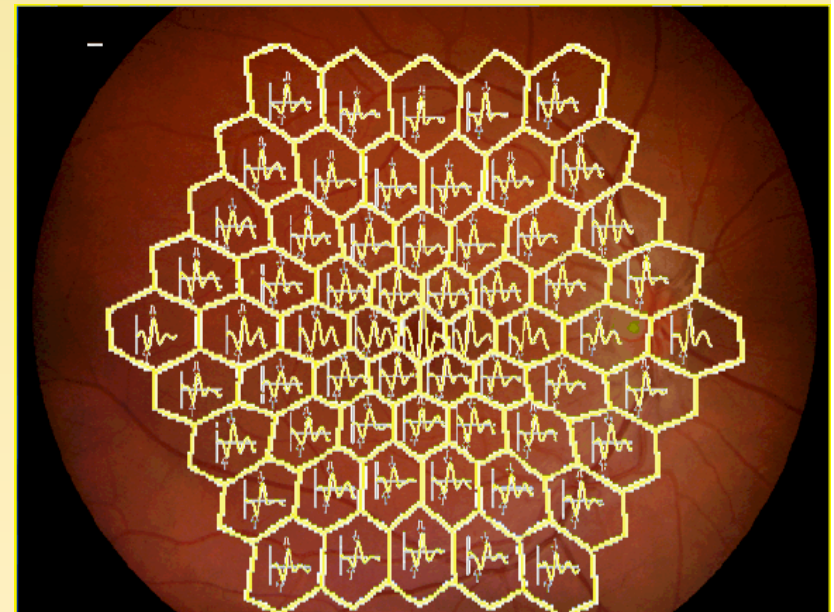
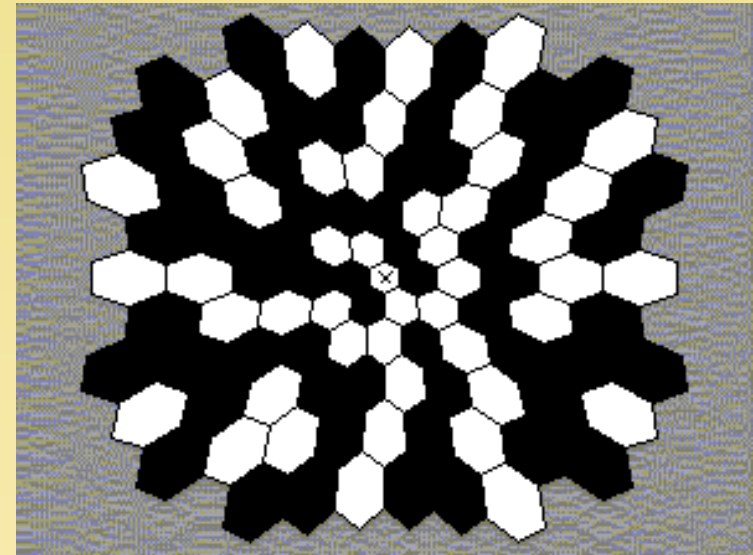
- ERG multifocal +++

- Fixation stable
- Pb : sécheresse oculaire

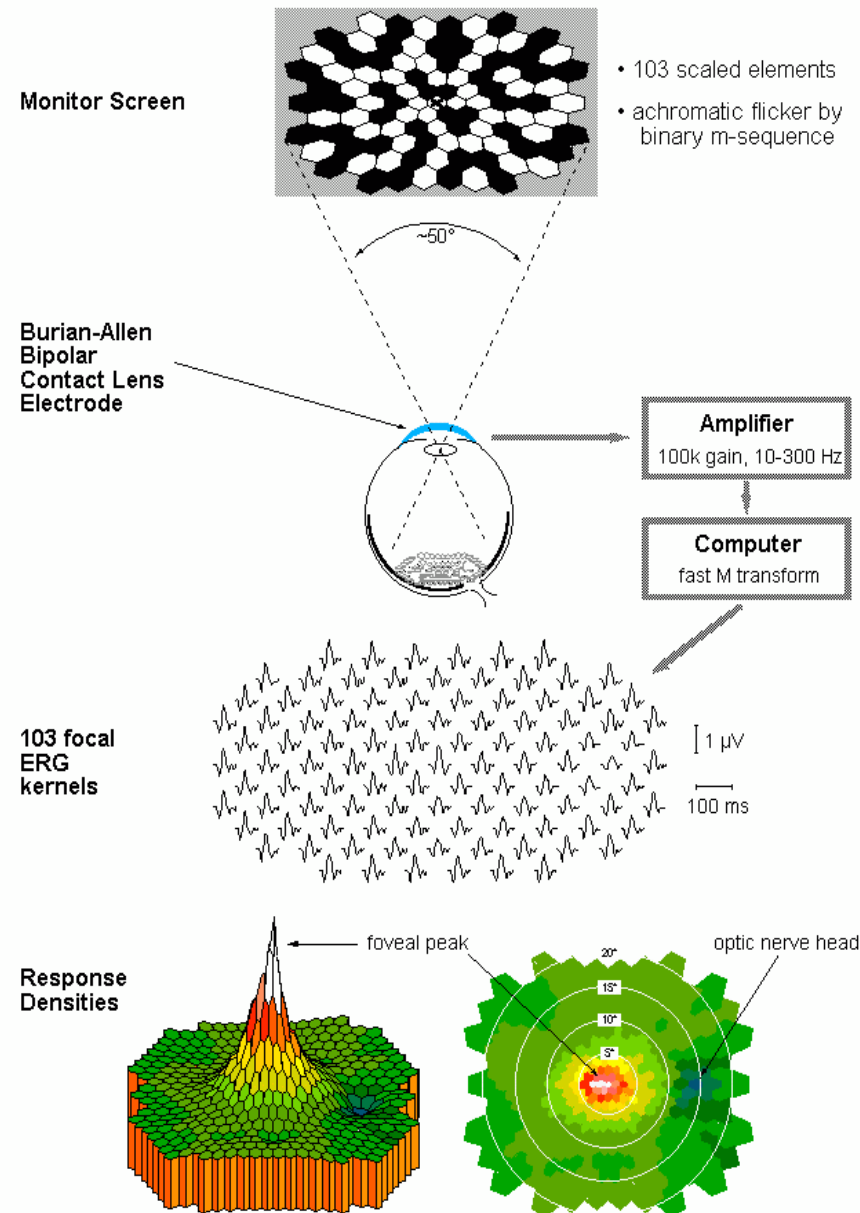
✓ électrophysiologie visuelle : ERG multifocal (mf ERG)

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  $\leq$  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

+

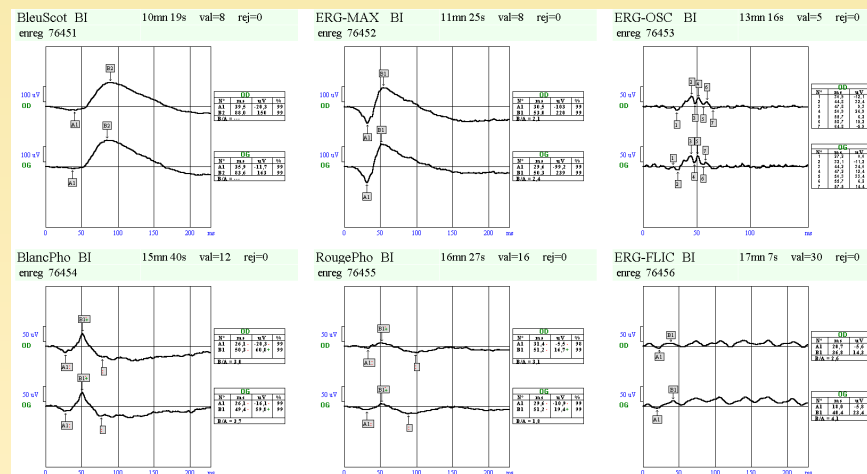
EOG, ERG flash tous les ans

Angiographie à discuter au cas par cas



## ■ ERG flash

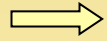
- intérêt discuté par la plupart des équipes
- Peu sensible pour mettre en évidence une intoxication précoce limitée à la macula
- Néanmoins, seul examen réalisable chez l'enfant ou le sujet non coopérant.
- Diminution de l'onde b, notamment lors de la stimulation au rouge (couches internes <-> cônes)

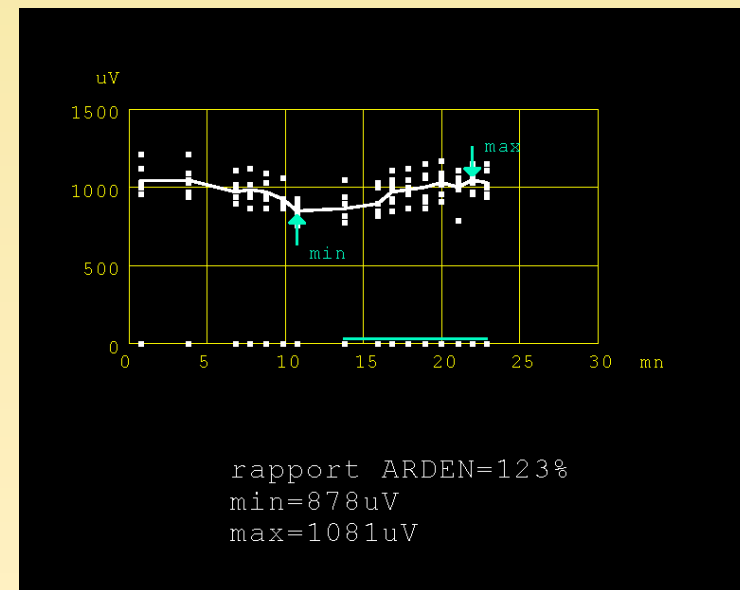
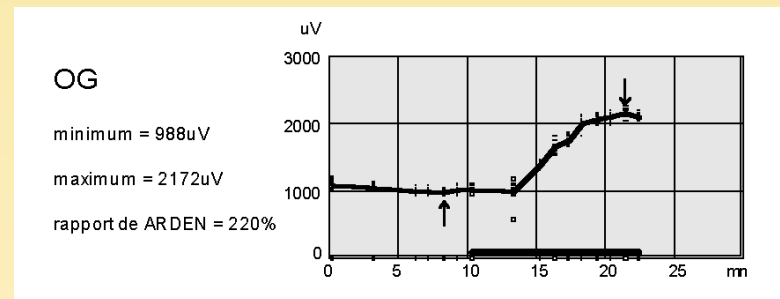


## ■ *Electro-oculogramme sensoriel (EOG)*

- 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 15h dé saturé
- 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 médico-légaux

# 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

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ  
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 :

|  |   |  |                                   |
|--|---|--|-----------------------------------|
| <b>Patient traité</b>                                      | Date de naissance<br><input type="text"/> | S'il s'agit d'un nouveau né,<br>les produits ont été pris :<br><input type="checkbox"/> par le nouveau-né<br><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement<br><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse<br>Trimestre de grossesse<br><input type="checkbox"/> Indiquer : 1, 2 ou 3 | Cachet du Praticien déclarant     |
| Nom (3 premières lettres) <input type="text"/>             | ou<br>Âge <input type="text"/>            |  | ou                                |
| Prénom (première lettre) <input type="text"/>              | Poids <input type="text"/>                |  |                                   |
| Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | Taille <input type="text"/>               |  |                                   |
| Département de résidence <input type="text"/>              |   |  | du Médecin désigné par le patient |
| Antécédents / Facteurs favorisants :                       |   |  |                                   |

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

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

|   |  |
|---|--|
| En cas d'administration de : <b>médicament dérivé du sang</b> | Indiquer son n° <input type="checkbox"/>                 |
| 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 : <b>produits sanguins labiles</b> | préciser leur dénomination, ainsi que leur numéro de lot |

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

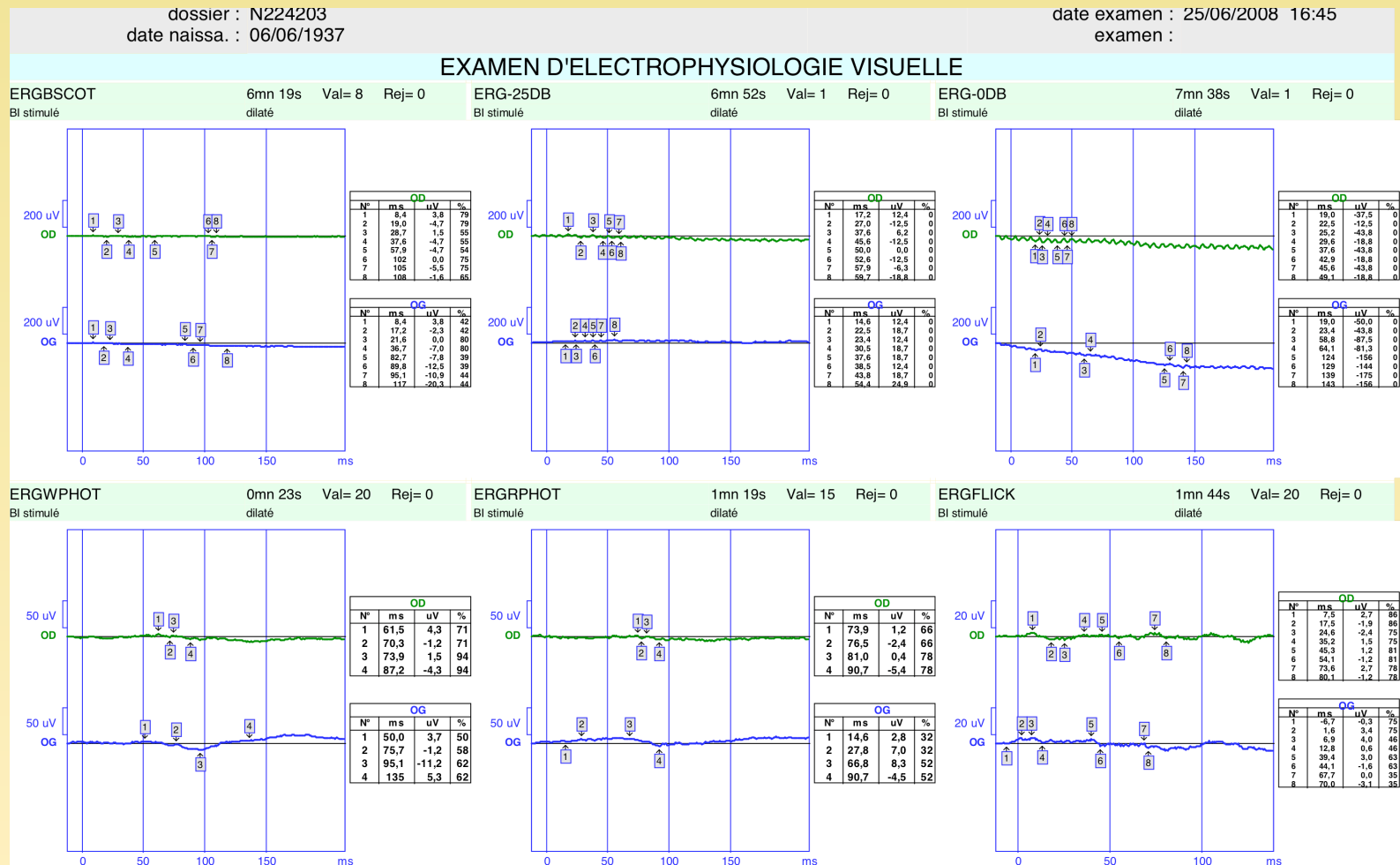
# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL !!!!!

## Œil de boeuf

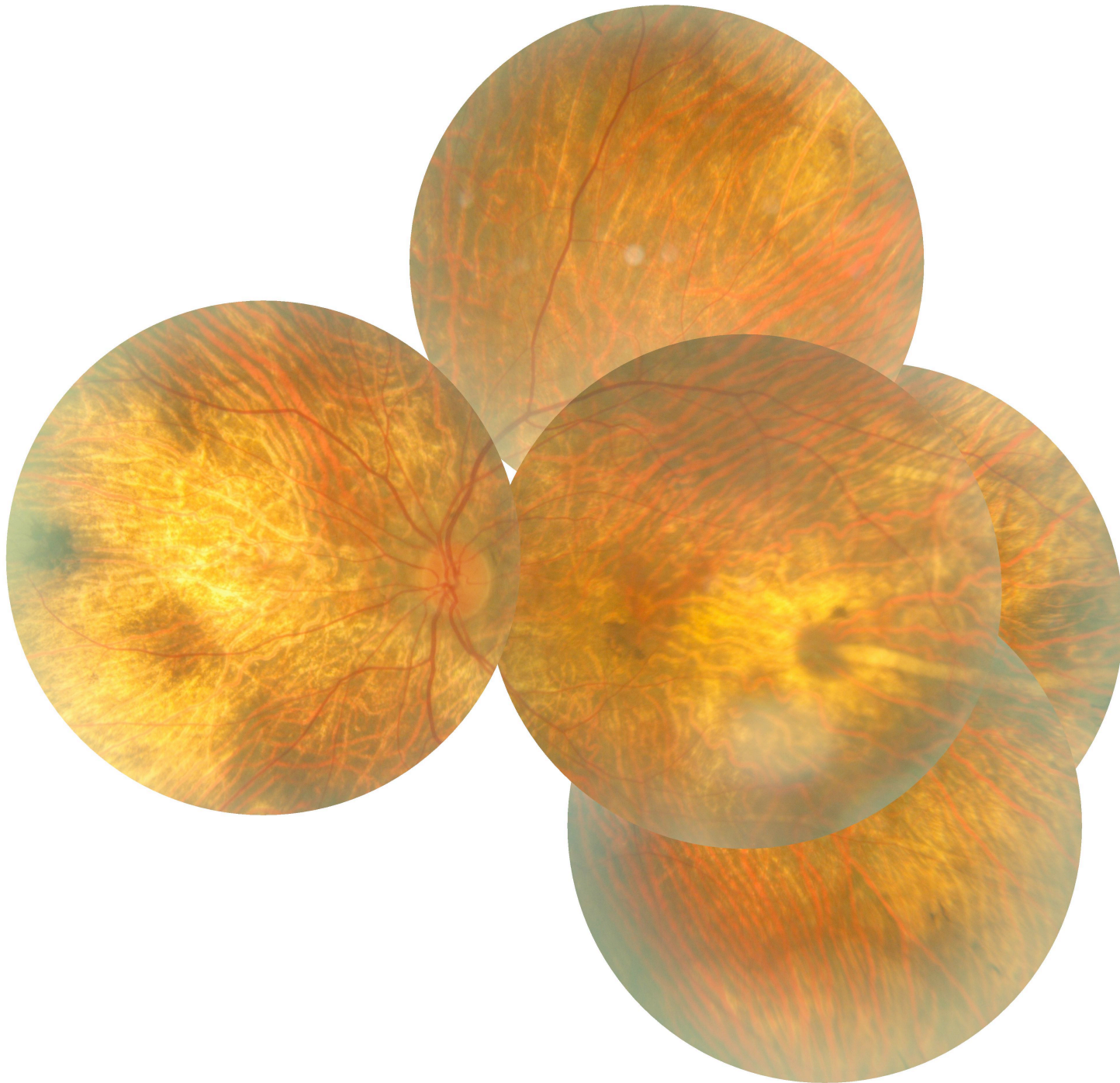
- Maladie de Stargardt
  - Dystrophie progressive pure des cônes
  - Certaines rétinopathie pigmentaires
  - L-ORD
- 
- Certaines contusions (Air bag)
  - Autres toxiques : phénothiazines
  - AUTOMEDICATION : nivaquine plaquenil en vente libre

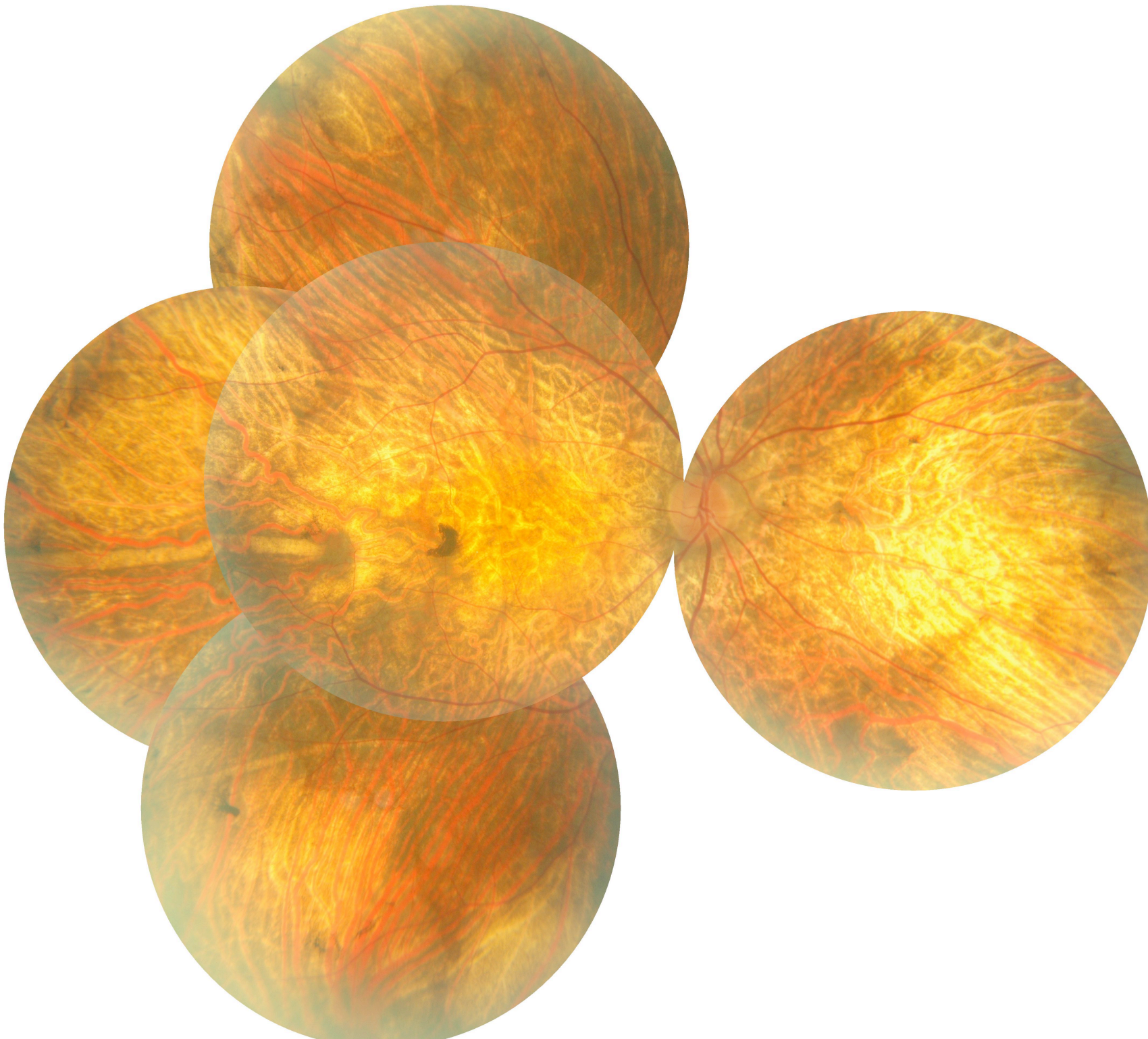
# Exemple de pathologie rétinienne sans rapport avec une intoxication rétinienne au plaquenil

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







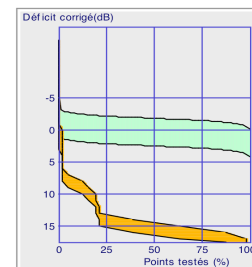
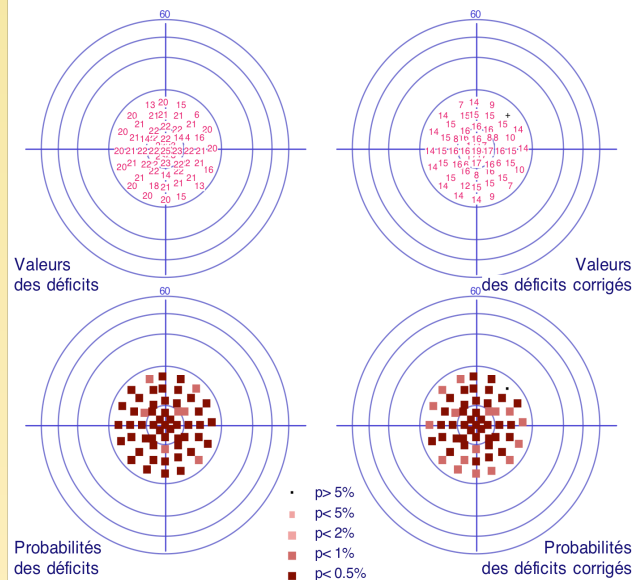
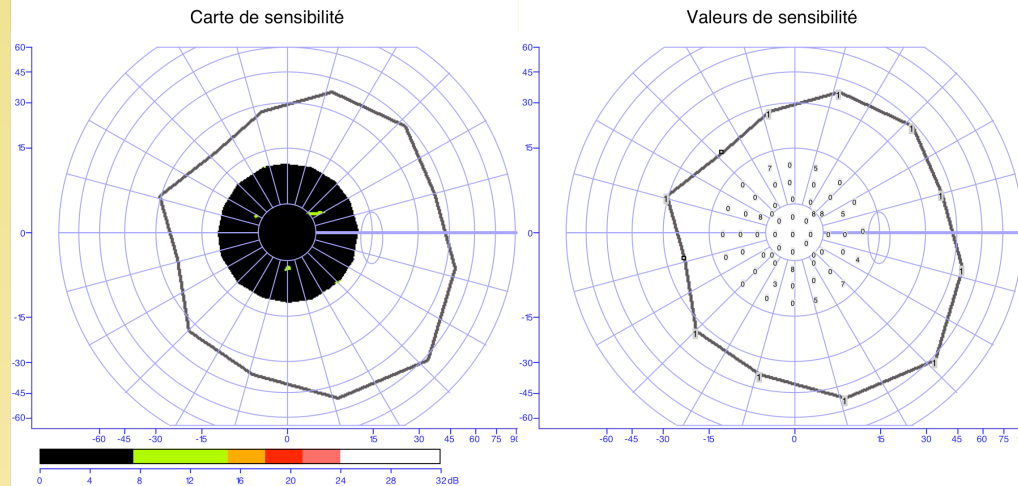




dossier : N224203  
date naissa. : 06/06/1937

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

## EXAMEN DU CHAMP VISUEL

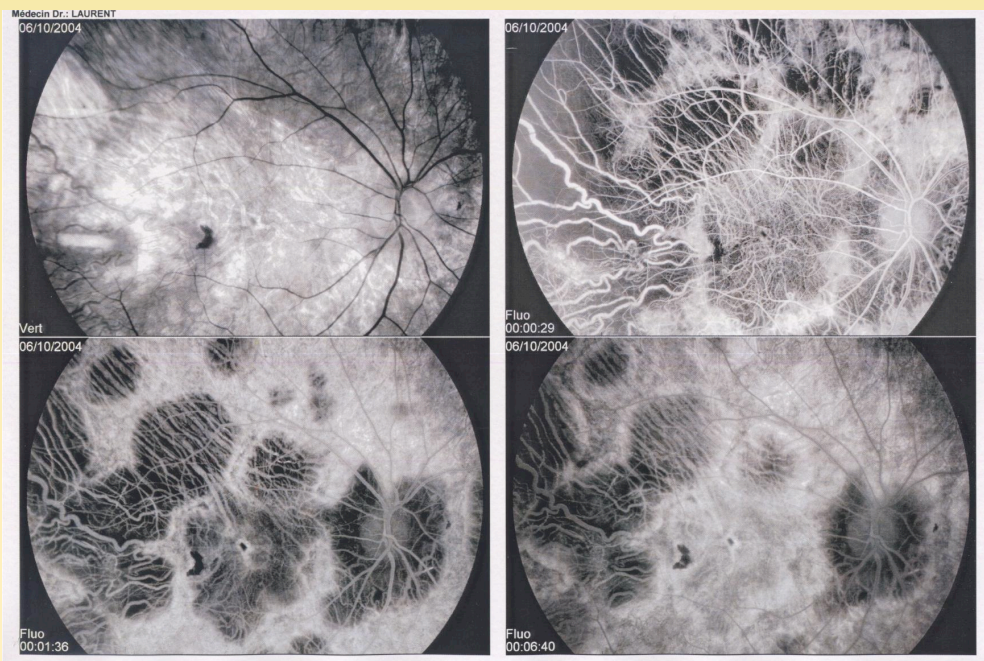
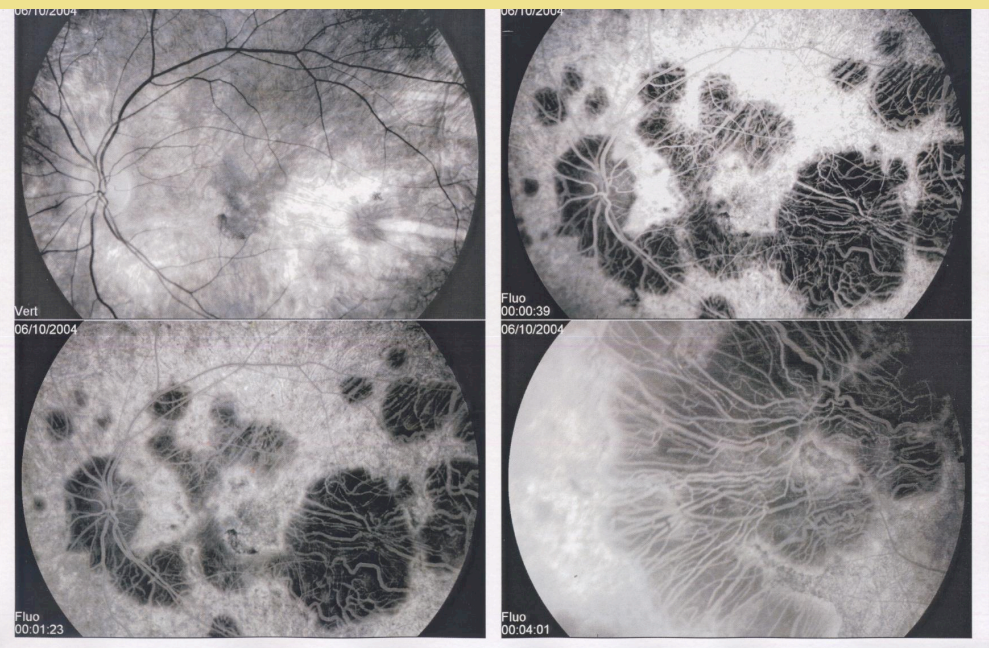


Déficit moyen (1) : 19,8 dB (perte de sensibilité)  
Déficit moyen corrigé (2) : 13,8 dB (perte de sensibilité)  
Variance des déficits : 12 dB<sup>2</sup>  
Fluctuation spatiale : 1,9 dB  
Fluctuation temporelle :  
Temps de réponse moyen : 596 ms  
Pertes de fixation : 0/6  
Pertes d'attention : 0/5  
Durée de l'examen : 8mn 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 Pl.A.France NANTES  
Tel : 02.51.83.07.17

Moniteur  
Ophtalmologique  
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.ophtalmologia.be>
- Site [www.vidal.fr](http://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**