

# SURVEILLER UN TRAITEMENT PAR ANTIPALUDÉENS DE SYNTHÈSE

En pratique, comment faire ?



Dr Nathalie Guépratte\*

**Cet article fait le point sur les recommandations proposées en fonction de la bibliographie internationale récente (dont celle de l'*American Academy of Ophthalmology* en 2011 [3]) et sous l'égide de la Société d'explorations visuelles et d'électrophysiologie (Seve) pour le traitement par antipaludéens de synthèse au long cours en France.**

Les complications ophtalmologiques dues au traitement par antipaludéens de synthèse (APS) impliquent une modification de la posologie ou un arrêt du traitement dans 15 à 20 % des cas pour éviter la maculopathie aux APS qui, une fois installée, est irréversible (1 %) (1) et dont la progression se poursuit parfois malgré l'arrêt du traitement.

La surveillance des patients sous APS reste malheureusement inconstante, alors que le protocole de surveillance s'est allégé ces dernières années (2).

Les deux molécules concernées sont la chloroquine (Nivaquine®

comprimé à 100 et 300 mg) et l'hydroxychloroquine (HCQ) (Plaquénil® comprimé à 200 mg) lors de leur utilisation en prévention dans les zones impaludées ou en traitement de fond de pathologies chroniques inflammatoires ou auto-immunes.

## QUELS SONT LES ÉLÉMENTS DU BILAN SUR LESQUELS VOUS POUVEZ VOUS APPUYER ?

### ■ EXAMEN CLINIQUE SIMPLE RÉALISABLE PAR TOUT OPHTALMOLOGISTE

- Interrogatoire pour préciser :
  - la pathologie générale pour laquelle est prescrit le traitement ;
  - le poids et la taille du sujet (calculer l'indice de masse corporelle) ;
  - la posologie et la durée du traitement ;
  - la dose cumulée ;
  - la recherche des facteurs de risque (Tab. 1).
- Acuité visuelle (AV) précise avec correction en monoculaire de loin et de près (indispensable pour la réalisation et l'interprétation des examens).
- Biomicroscopie en lampe à fente (LAF) : pour vérifier la transparence des milieux (et parfois compléter le

bilan de la pathologie générale, par exemple dans le Gougerot-Sjögren).

- Fond d'œil dilaté (FO) (recherchant une maculopathie. Il faut rappeler que l'altération de l'aspect maculaire est tardive (3). L'examen du fond d'œil n'est donc ni sensible ni spécifique (Fig. 1) (4).
- Champ visuel (CV) statique automatisé central (Fast 12 seuil rapide pour Métrovision, maculaire ou 10/2 pour Humphrey, M2 sur Octopus) sur 20° en seuil ou en supraliminaire (recherchant une hyposensibilité voire un scotome péricentral (Fig. 2) signant la périphéropathie). Le résultat du champ visuel doit être **strictement normal** pour permettre la poursuite du traitement.

Un article de Lee de 2015 (5) recommande un champ visuel 24/2 voire 30/2 pour les patients d'origine asiatique dont l'atteinte péricentrale est plus excentrée (dans les 30° centraux).

### ■ BILAN ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE

- L'électrorétinogramme multifocal (ERGm) remplace depuis plusieurs années maintenant l'ERG plein champ photopique et scotopique qui n'est plus indiqué. Il a l'avantage d'étudier précisément la zone macu-

\*Sous l'égide de la Société d'explorations visuelles et d'électrophysiologie (Seve), Paris ; CHNO des Quinze-Vingts, Paris

laire, atteinte en cas d'intoxication aux APS, et non l'ensemble de la rétine comme l'ERG plein champ. C'est un test objectif qui permet le dépistage des toxicités maculaires débutantes (6, 7). Il est hautement sensible et de spécificité variable (6). Il est devenu l'examen de référence (8).

• *L'optic coherence tomography* (OCT), son caractère peu invasif et son accès facile sur l'ensemble du territoire incitent à l'inclure dans le bilan de routine en première intention en remplacement de l'ERGm indisponible dans de nombreuses régions. Les anomalies retenues de la zone périfovéolaire sont :

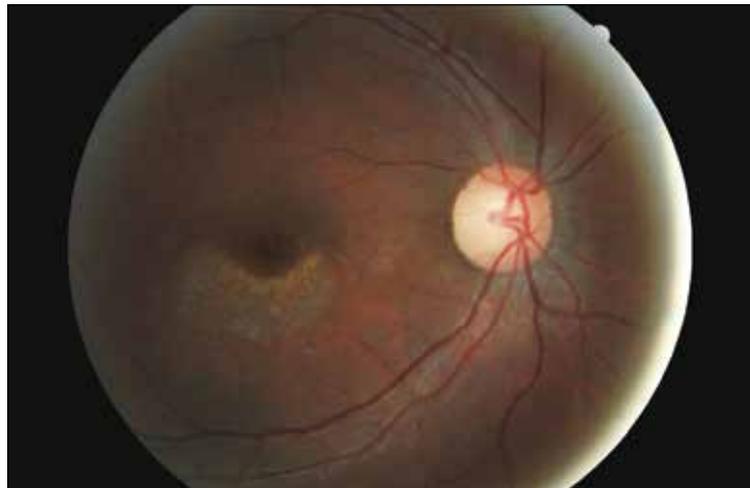
- l'altération de la jonction des segments internes et externes des photorécepteurs ;
- l'amincissement de la couche nucléaire externe ;
- l'atrophie (4).

Il faut savoir que le couplage CV + OCT reste moins sensible que celui CV + ERGm.

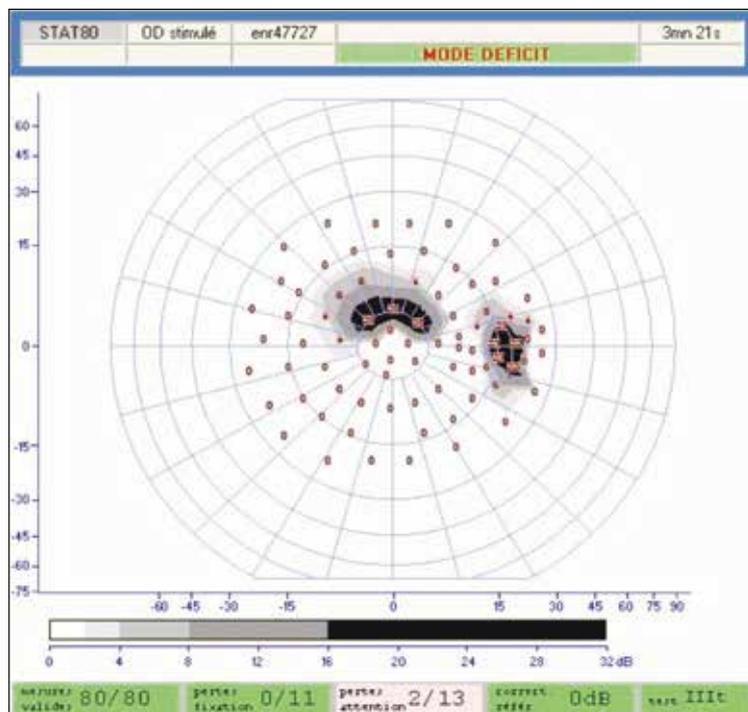
Il y aurait, selon Marmor (9), 10 % d'OCT normaux alors que le CV est altéré.

### COMMENT UTILISER LES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS DE CE BILAN

Avant le début du traitement par APS ou dans les 6 premiers mois, il faut effectuer un bilan de référence avec :



**FIGURE 1 - Toxicité au APS au FO sur le champ visuel (image Dr M. Crochet).**



**FIGURE 2 - Toxicité au APS sur le champ visuel (image Dr M. Crochet).**

TABLEAU 1 - RECHERCHE DES FACTEURS DE RISQUE D'APRÈS MARMOR (3).		
	Hydroxychloroquine (Plaquénil®)	Choloroquine (Nivaquine®)
Dose cumulée	> 1 000 g	> 460 g
Durée d'utilisation	> 5 ans	> 5 ans
Dose quotidienne	> 400 mg/j (> 6,5 mg/kg/j)	> 250 mg/j (> 3 mg/kg/j)
Âge	Élevé	
Pathologie systémique	Insuffisance rénale ou hépatique	
Pathologie oculaire	Maladie rétinienne ou maculopathie	
Poids	Petite stature, sujet maigre, obésité	

- AV + LAF + FO ;
- CV maculaire ;
- OCT ;
- ERG multifocal dans la mesure du possible.

L'accès à l'ERGm étant difficile dans certaines régions, il ne sera demandé que pour les sujets à risque.

Entre 1 et 5 ans :

- AV + LAF + FO ;
- CV maculaire, qui doit être strictement normal. S'il est anormal, on complètera avec OCT et/ou ERGm.

Chez les sujets à risque et au-delà de 5 ans (cumulé) de traitement :

- AV + LAF + FO ;
- CV maculaire ;
- OCT ;
- ERGm.

L'interprétation des résultats est parfois difficile et peut nécessiter l'avis d'un référent. Voici quelques informations qui pourront vous aider.

- Les examens sont à réaliser dans le même service et si possible au même moment de la journée.
- Une anomalie constatée lors des examens de surveillance doit faire diminuer ou arrêter le traitement, ceci bien entendu en concertation avec le médecin prescripteur (10). Il ne faut pas oublier que les effets secondaires généraux de l'HCQ sont très limités par rapport à l'alternative thérapeutique (corticoïdes, immunosuppresseurs).

- Après 5 ans de temps cumulé de traitement, la surveillance s'effectue en principe tous les 12 mois, mais peut être plus réduite si la dose quotidienne d'HCQ est supérieure à 6,5 mg/kg/j, ou si le poids est faible (ce qui nécessite de rapporter la dose prescrite au poids idéal en fonction de la taille).
- Il n'y a pas de seuil quantitatif qui détermine le risque d'apparition de la maculopathie toxique (le seuil de sensibilité individuel étant très variable), mais une dose cumulée d'HCQ supérieure à 1 000 g est à risque (1, 3).
- La surveillance est renforcée pour les doses supérieures à 400 mg/j d'HCQ, si le poids du patient est faible, en cas de lupus ou lors d'anomalie du bilan ophtalmologique ou général (insuffisance rénale ou hépatique).
- Rappelons qu'un sujet de 59 kg sous 2 cp de Plaquénil® atteint le seuil critique de 6,5 mg/kg/j. Mais attention, un sujet obèse est également à risque, car les APS ne diffusent pas dans les tissus graisseux.

- Le couplage de l'ERGm avec soit le CV maculaire, soit l'OCT permet d'obtenir une sensibilité de 100 % (1). Tous les sujets atteints seraient donc détectés.
- Le couplage CV maculaire avec l'OCT est moins sensible. L'ERGm n'étant pas accessible sur l'ensemble du territoire, l'association CV + OCT en surveillance sera alors retenue.
- Les anomalies de l'ERG ne régresseront que plusieurs mois après la modification thérapeutique en cas de simple imprégnation. Par contre, en cas d'intoxication, les anomalies peuvent persister et même s'aggraver (Fig. 3).

Mieux vaut faire un bilan simple (AV + FO + CV) à grande échelle (donc à tout patient sous APS au long court) en se passant de l'ERGm. Mais dès le moindre doute, l'ERGm devient primordial. ■

✦ N. Guépratte déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### MOTS-CLÉS

Antipaludéens de synthèse, Surveillance

### Bibliographie

1. Browning DJ, Lee C. Relative sensitivity and specificity of 10-2 visual fields, multifocal electroretinography, and spectral domain optical coherence tomography in detecting hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014 ; 8 : 1389-99.
2. Guépratte N, Ingster-Moati I, Defoort-Dhellemme S et al. Surveillance du traitement par antipaludéens de synthèse. *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25 : 552-4.
3. Marmor MF, Kellner U, Lai TY et al. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 415-22.
4. Jaumouillé S, Espargillière D, Mouriaux F, Mortemousque B. [Clinical evaluation of the new screening procedures for hydroxychloroquine retinopathy, according to the American Academy of Ophthalmology guideline. Prospective study of 184 patients]. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : 377-87.
5. Lee DH, Melles RB, Joe SG et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1252-6.
6. Audo I. Toxicité rétinienne des antipaludéens de synthèse et recommandations actuelles sur la surveillance des patients. *La Revue du Praticien* 201 ; 63 : 64-8.
7. Tsang AC, Ahmadi Pirshahid S, Virgili G et al. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: a systematic review evaluating the multifocal electroretinogram as a screening test. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1239-51.
8. Cukras C, Huynh N, Wong WT et al. Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 356-66.
9. Ingster-Moati I, Orssaud C. Ophthalmological monitoring protocol for patients treated with long-term antimalarials or vigabatrin. *J Fr Ophtalmol* 2009 ; 32 : 83-8.
10. Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1257-62.
11. Rigaudière F, Ingster-Moati I, Hache JC et al. Up-dated ophthalmological screening and follow-up management for long-term antimalarial treatment. *J Fr Ophtalmol* 2004 ; 27 : 191-9.



# SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR APS

## LES 3 ÉTAPES



Dr Nathalie Guépratte sous l'égide de la Société d'explorations visuelles et d'électrophysiologie (Seve)

### 1. RECHERCHER LES SUJETS À RISQUE

- Âge élevé
- Poids faible ou obésité
- Durée de traitement cumulée > 5 ans
- Posologie > 2 cp/j de Plaquénil® ou > 6,5 mg/kg/j
- Dose cumulée > 1 000 g
- Maculopathie
- Insuffisance rénale ou hépatique

### 2. ADAPTER LE BILAN SYSTÉMATIQUE ASSOCIÉ À LA CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE

	Sujet normal	Sujet à risque, anomalie CV
Bilan de référence	CV OCT (ERG si possible)	CV OCT ou ERG
Entre la 1 <sup>re</sup> et la 5 <sup>e</sup> année	CV	CV OCT ou ERG
Après 5 années de traitement	CV OCT ou ERG	CV OCT ERG

*CV sur 20 degrés centraux voire 30 degrés si le patient est asiatique*

### 3. DONNER UNE RÉPONSE CLAIRE

Cher(e) confrère

- La mise en route (ou la poursuite) du traitement n'est pas contre-indiquée
- La mise en route (ou la poursuite) du traitement est contre-indiquée
- Un contrôle est nécessaire dans ..... mois comportant AV, CV, OCT ou ERG
- La dose d'HCQ doit être diminuée

Dr Électrophysiologiste