



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Rétinopathie sévère aux antipaludéens de synthèse

Antimalarial drug retinopathy

A. Guiot^{a,b,*}, M. Couturier^{a,b}, J.G. Tebib^{a,b}, L. Abouaf^c, F. Coury^{a,b}

^a Hospices civils de Lyon, centre Hospitalier Lyon Sud, département de Rhumatologie, 69310 Pierre-Bénite, France

^b Université Lyon 1, Lyon, France

^c Hospices civils de Lyon, unité de neuro-ophtalmologie, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, groupement hospitalier Est, 69500 Bron, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Rétinopathie toxique
Antipaludéens de synthèse
Électrorétinogramme
Lupus érythémateux systémique

Keywords:

Retinopathy
Antimalarial drug
Electroretinogram
Systemic lupus erythematosus

RÉSUMÉ

Introduction. – Les antipaludéens de synthèse, largement prescrits dans le cadre de pathologies systémiques variées, peuvent être responsables d'une rétinopathie toxique pouvant conduire à la cécité.

Observation. – Un patient de 32 ans traité pour un lupus érythémateux systémique par hydroxychloroquine 400 mg/jour, puis chloroquine à 300 mg/jour pendant respectivement 8 et 9 ans, rapporte, 18 mois après son dernier examen ophtalmologique, une baisse d'acuité visuelle avec au fond d'œil une atteinte en « œil de bœuf ». Les examens complémentaires dont un électrorétinogramme multifocal ont montré des signes d'atteinte fonctionnelle grave bilatérale faisant retenir le diagnostic de rétinopathie toxique sévère aux antipaludéens de synthèse.

Discussion. – L'Académie américaine d'ophtalmologie a publié des recommandations en 2011 révisées en 2016 codifiant le dépistage de la toxicité rétinienne débutante. Celui-ci devrait comprendre un champ visuel automatisé 10,2 (CV) couplé à une tomographie de cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT) en première intention. L'électrorétinogramme multifocal s'avère plus utile à la confirmation diagnostique que dans le dépistage. Ces recommandations, pourtant essentielles, sont assez méconnues en pratique.

© 2018 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – Antimalarial drugs are largely used for the treatment of various systemic diseases. They can cause toxic retinopathy, which can lead to blindness.

Observation. – We report the case of a 32-year-old male with a systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine 400 mg per day and then chloroquine 300 mg per day during 8 and 9 years respectively. Eighteen months after his latest visual examination, the patient experienced bilateral vision loss. Fundus examination revealed a bull's eye maculopathy. Additional tests including multifocal electroretinogram showed severe bilateral functional impairment in the parafoveal area leading to diagnosis of severe toxic retinopathy induced by antimalarial drugs.

Discussion. – In 2016, the American Academy of Ophthalmology revised the previous 2011 recommendations concerning early retinal toxicity screening strategy which should be first based on both automated 10-2 visual fields and spectral-domain optical coherence tomography (SD OCT). Multifocal electroretinogram can be more helpful for diagnostic confirmation rather than screening. Although these recommendations are essential, they are not well known in clinical practice.

© 2018 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant. Service de rhumatologie, centre Hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand Revoyet 69495 Pierre-Bénite, France.
Adresse e-mail : anais.guiot@chu-lyon.fr (A. Guiot).

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.02.013>

0248-8663/© 2018 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les antipaludéens de synthèse (APS) sont largement prescrits depuis les années 50 avec plus de 30 000 patients traités au long cours en France pour des maladies systémiques, telles que le lupus avec une efficacité sur la diminution du risque de poussée, de rechute et de décès [1,2]. La rétinopathie toxique est un des principaux effets secondaires de cette classe médicamenteuse. C'est un effet dose-dépendant responsable d'une perte souvent bilatérale, irréversible de l'épithélium pigmentaire de la rétine sans aucune possibilité thérapeutique. Il concerne environ 0,08 à 0,5 % des patients sous traitement, pouvant même aller jusqu'à 2 % pour certains auteurs [1,3]. Cependant, ce risque est à pondérer selon la molécule utilisée, la chloroquine étant plus toxique que l'hydroxychloroquine du fait de la présence chez cette dernière d'un groupement hydroxyl diminuant le passage de la molécule au niveau de la barrière hémato-encéphalique mais aussi hémato-urinaire. C'est pourquoi la rétinopathie toxique fait l'objet d'une surveillance ophtalmologique annuelle clinique et paraclinique afin de détecter l'atteinte à un stade pré symptomatique et de prévenir les troubles visuels pouvant conduire à la cécité. Cependant, dans les 5 premières années, cette surveillance annuelle ne fait plus partie des nouvelles recommandations de 2016, mais elle permettrait toutefois de sensibiliser les patients à une surveillance régulière.

Nous rapportons ici le cas d'un homme de 32 ans traité par APS depuis une quinzaine d'années dans le cadre d'un lupus érythémateux, ayant présenté une rétinopathie toxique sévère malgré une surveillance ophtalmologique régulière comme recommandée.

2. Observation

Un patient de 32 ans pesant 68 kg, présentant depuis 1999 un lupus érythémateux systémique avec atteinte rénale initiale de type glomérulonéphrite extra membraneuse sans insuffisance rénale séquellaire, a été traité pendant 8 ans par hydroxychloroquine 400 mg/jour soit en moyenne 5,9 mg/kg/jour, relayée ensuite pendant 9 ans, du fait d'une atteinte cutanée de type pelade généralisée, par la chloroquine 300 mg/j soit en moyenne 4,4 mg/kg/jour. Le bilan ophtalmologique initial comprenant champ visuel, vision des couleurs et électrorétinogramme (ERG) global, ne montrait aucune anomalie. Il a ensuite bénéficié d'un suivi ophtalmologique avec fond d'œil, champ visuel, vision des couleurs et ERG global tous les 12 à 18 mois sans anomalie décelée au dernier suivi du mois de juillet 2013.

Dix-huit mois plus tard, en janvier 2015, le patient rapporte des troubles visuels à type de baisse d'acuité visuelle bilatérale d'installation progressive sur 5 mois. L'examen ophtalmologique retrouve une acuité visuelle normale aux deux yeux sans correction. Le fond d'œil (FO) retrouve des remaniements pigmentaires maculaires avec un aspect typique « en œil de bœuf ». La Tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT) qui, par une lumière laser permet d'avoir des coupes anatomiques fines explorant toutes les structures rétinienne de façon très précise, met en évidence un signe de la « soucoupe volante » franc avec une disparition de la zone d'interdigitation et de la ligne ellipsoïde, ainsi qu'un amincissement de la couche nucléaire externe, dans une zone périfovolaire annulaire, signant une atrophie aux dépens de la couche des photorécepteurs (Fig. 1). Les clichés en auto-fluorescence montrent dans cette zone une hypoauto-fluorescence maculaire en œil de bœuf témoignant d'une atrophie rétinienne, associée à des lésions hypoauto-fluorescentes le long des arcades vasculaires temporales en péripapillaire, témoignant de l'étendue et de la gravité de l'atteinte. (Fig. 2). Le champ visuel des 30 degrés (programme Fast 30 sur stimulateur optoélectronique Metrovision,

Pérenchies, France) montre un scotome annulaire absolu bilatéral étendu à la zone des 10 degrés centraux et associé à un aspect d'élargissement de la tâche aveugle mais respectant la zone fovéolaire, ce qui constitue une grave atteinte fonctionnelle (Fig. 3). Une rétinopathie sévère aux APS est alors suspectée, un ERG multifocal (après dilatation, programme 61 hexagones avec électrodes ERGjet sur stimulateur Metrovision) est réalisé en complément et retrouve un aspect typique de déficit périfovolaire bilatéral. Le diagnostic de rétinopathie sévère aux APS est retenu, le traitement par APS est arrêté et contre-indiqué à vie. Afin de limiter l'aggravation possible même après l'arrêt, des précautions sont prises : arrêt du tabac, alimentation riche en poissons gras et légumes verts, port de verres filtrants protégeant la rétine des UV. Un suivi tous les 6 mois est mis en place avec champ visuel, SD-OCT, et clichés en auto fluorescence. Un an après l'arrêt de la chloroquine, l'examen ophtalmologique ne montre aucune récupération mais reste stable. De plus, concernant le contrôle de son lupus, le patient était traité parallèlement par méthotrexate qui a été poursuivi. En mars 2016, en raison d'une rechute avec atteinte hématologique, thrombopénie essentiellement, insuffisamment contrôlée par les corticoïdes, un traitement semestriel par rituximab a été débuté et a permis de contrôler de nouveau la maladie.

3. Discussion

La rétinopathie aux APS est connue depuis les années 60 mais sa physiopathologie n'est pas encore bien comprise. L'affinité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine pour la mélanine serait à l'origine d'une altération des lysosomes, en particulier de ceux de l'épithélium pigmentaire, et des photorécepteurs. Ce processus dégénératif débute au niveau des cellules ganglionnaires mais ce sont les photorécepteurs qui sont les plus sévèrement atteints entraînant une toxicité rétinienne [2,4]. On distingue deux atteintes : l'atteinte pré clinique asymptomatique caractérisée par des anomalies visibles uniquement sur les examens complémentaires et une atteinte clinique caractérisée par des signes fonctionnels visuels irréversibles tel qu'un scotome, un flou visuel ou une baisse de l'acuité visuelle bilatérale associées à des anomalies objectives cliniques comme une image d'« œil de bœuf » au FO et paracliniques. Ainsi, un dépistage systématique des patients sous APS est recommandé afin de dépister cette atteinte au stade pré clinique et d'éviter son évolution vers une atteinte symptomatique irréversible.

Les recommandations concernant la surveillance du traitement aux APS ont fait l'objet de réactualisations en 2011 puis 2016 par l'Académie américaine d'ophtalmologie (AAO) du fait de nouvelles données sur la prévalence de la toxicité rétinienne et de l'apparition de nouvelles techniques diagnostiques. Cette surveillance comprenait en 2011 un examen ophtalmologique avec mesure de l'acuité visuelle, étude de la cornée pour recherche de cornée verticillée, FO, réalisation d'un CV automatisé 10,2 associé à un ERG multifocal qui devait être privilégié ou à défaut un SD-OCT et/ou des clichés en auto fluorescence. En France, un comité d'experts en 2009 s'accordait sur un protocole de surveillance semblable, mais insistait sur la réalisation obligatoire d'un examen électrophysiologique dans un centre spécialisé, les autres examens pouvant être réalisés auprès de l'ophtalmologiste traitant. L'ERG multifocal est à privilégier puisqu'il est démontré qu'il est l'examen de dépistage le plus précoce. À défaut, un ERG « global » ou « plein champ » peut le remplacer [2]. Cependant, de nombreuses publications ces dernières années soulignent la difficulté de la mise en pratique de ces recommandations et discutent la place centrale qu'occupe l'ERG multifocal dans la surveillance [1,5,6]. En effet, un test de dépistage doit être facilement accessible, réalisable et peu coûteux. Or, l'ERG multifocal est un examen long, environ 30 minutes par patient,

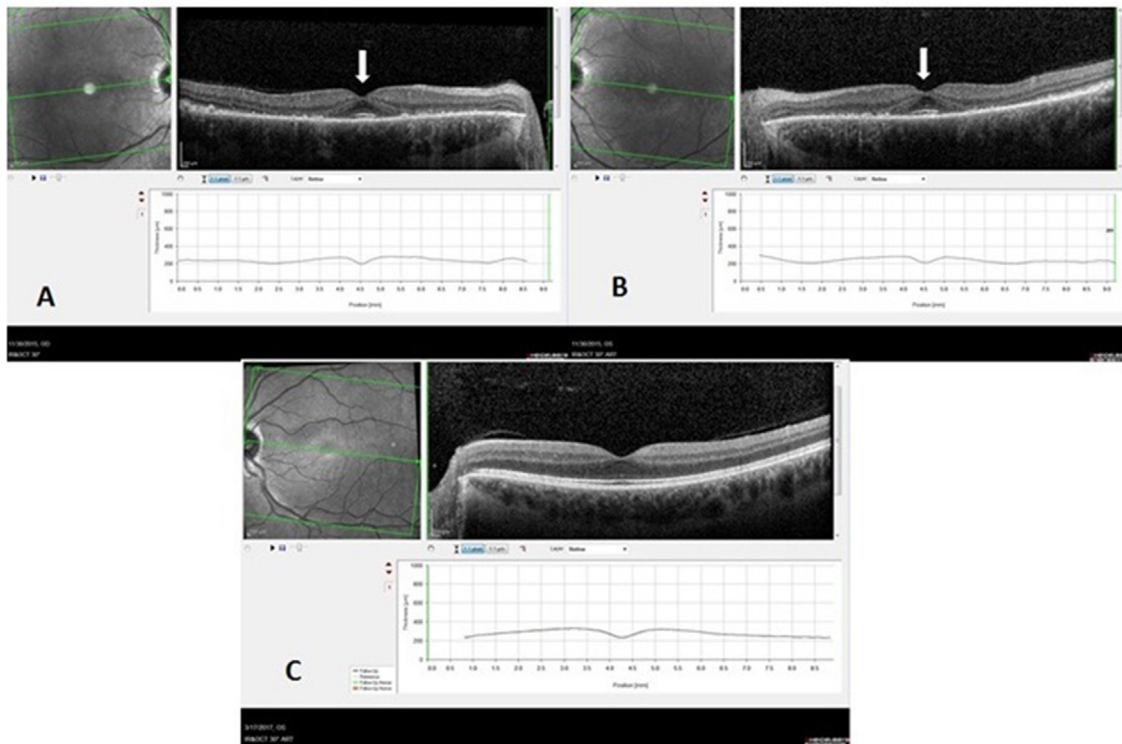


Fig. 1. Tomographie en cohérence optique à domaine spectral (SD-OCT). Images A et B montrant respectivement l'œil droit et gauche du patient avec signe de la soucoupe volante (flèches blanches) et un amincissement de la couche nucléaire externe. Image C montrant une SD-OCT normale.

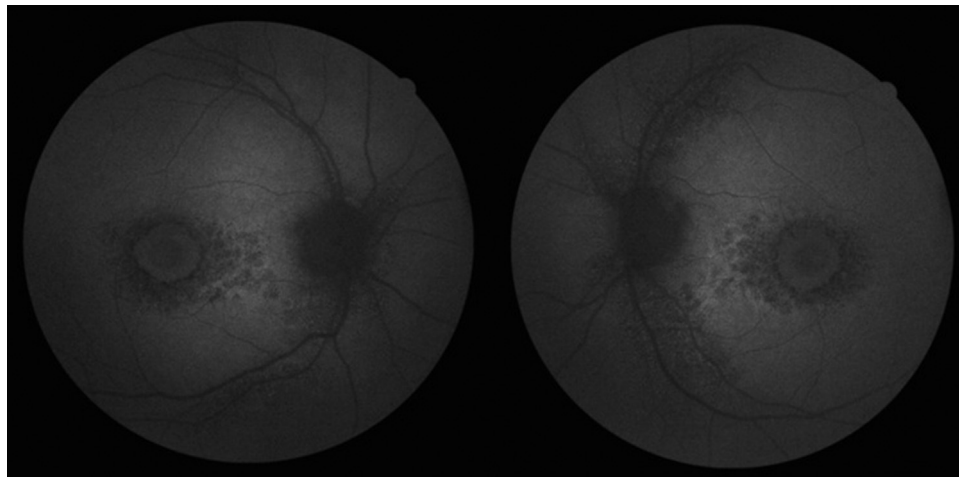


Fig. 2. Clichés en auto fluorescence droit et gauche montrant une hypoauto fluorescence maculaire, témoin d'une atrophie rétinienne.

très coûteux, nécessitant un équipement lourd le rendant disponible uniquement dans certains centres spécialisés et donc difficile d'accès comme illustré par Jaumouillé et al. dans leur étude où 40 % des patients n'ont pas pu bénéficier d'un ERG multifocal [6,7]. De plus, pour être réalisé, une préparation du patient est nécessaire (pupilles préalablement dilatées, exposition à une lumière adaptée pendant une quinzaine de minutes) puis chaque œil reçoit des stimulations lumineuses séquencées, chaque séquence durant une dizaine de minutes pendant lesquelles le patient ne doit pas cligner des yeux et doit fixer de façon stable le centre de l'écran. L'examen peut être rendu ininterprétable par une altération de la cornée, une cataracte ou une amétropie trop importante ne permettant pas une bonne diffusion de la stimulation lumineuse, ou encore par la présence d'un bruit de fond trop important dû le plus souvent à une fixation oculaire instable ou à des clignements durant

l'examen [7]. Il apparaît indispensable que les praticiens amenés à réaliser ce test soient formés spécifiquement pour éviter toute erreur d'interprétation qui n'est pas rare en pratique [6,8].

L'AAO a donc réactualisé en 2016 les recommandations et revu la place de l'ERG multifocal [9]. La surveillance a été bien codifiée avec un rythme défini par l'existence ou non de facteurs risques. Ceux à prendre compte sont à présent :

- la dose quotidienne sur le poids réel avec facteur cumulatif à 5 mg/kg (soit 300 mg/jour pour un patient de 60 kg, 1,5 comprimés/jour) pour l'hydroxychloroquine et 2,3 mg/kg (soit 140 mg/jour pour un patient de 60 kg, 1,5 comprimés/jour) pour la chloroquine, l'Indice de masse corporelle (IMC) n'étant plus directement pris en compte par rapport aux recommandations de 2011 ;

les études s'accordent sur le fait que la dose cumulée administrée représente le premier facteur de risque de développer une rétinopathie sévère. L'AAO recommande à présent la réalisation d'un CV automatisé 10,2 et d'un SD-OCT qui, combinés, apportent une sensibilité et une spécificité satisfaisante dans le dépistage précoce de la rétinopathie et la réalisation d'un ERG multifocal n'est préconisée que si disponible facilement ou en deuxième intention pour confirmation d'une atteinte suspectée (Fig. 4). Néanmoins, un CV 24,2 ou 30,2 est recommandé chez les sujets asiatiques, dont l'atteinte rétinienne toxique peut être plus périphérique [11]. Enfin, il est rappelé que les autres examens y compris les ERG globaux et la vision des couleurs sont inutiles dans la surveillance.

Il semblait important à travers ce cas clinique de revenir sur ces recommandations qui, en plus d'avoir fait l'objet d'une réactualisation toute récente, ne sont pas toujours bien connues des prescripteurs, d'autant que, en France, le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du lupus systémique réactualisé en 2017 ne prend pas en compte ces nouvelles recommandations 2016 de l'AAO mais celles de 2011 [12]. Cette mauvaise connaissance par les prescripteurs a notamment été mise en évidence par l'étude de Shulman et al. rapportant que parmi 128 praticiens (60 rhumatologues et 68 ophtalmologistes), seulement 5 % et 15 % respectivement connaissaient parfaitement les recommandations en terme de suivi (examens recommandés, rythme de surveillance) et seulement 4 % des 128 participants connaissaient tous les facteurs de risque à prendre en compte dans la surveillance [13].

4. Conclusion

L'utilisation des APS est de plus en plus fréquente avec une prescription augmentée de 30 % comparativement aux années 90 [3], essentiellement en traitement du lupus érythémateux systémique. Ce cas rappelle que, bien que rare, la rétinopathie sévère aux APS peut survenir. Il permet le rappel des recommandations récemment actualisées qui sont parfois peu connues par les praticiens et d'insister à la fois sur une adaptation de la dose utilisée au poids du patient, une réévaluation fréquente de cette dose, et sur la nécessité d'une surveillance ophtalmologique annuelle. Cette dernière permet de détecter l'atteinte à une phase asymptomatique

puisqu'une fois les symptômes apparus, de façon bilatérale le plus souvent, ceux-ci sont irrémédiables, sans possibilité thérapeutique et peuvent conduire à la cécité.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Costedoat-Chalumeau N, Ingster-Moati I, Leroux G, Fardeau C, Benveniste O, Simon C, et al. Critical review of the new recommendations on screening for hydroxychloroquine retinopathy. *Rev Med Interne* 2012;33:265-7.
- [2] Ingster-Moati I, Orssaud C. Ophthalmological monitoring protocol for patients treated with long-term antimalarials or vigabatrin. *J Fr Ophtalmol* 2009;32:83-8 [3].
- [3] Ingster-Moati I, Crochet M, Manchon E, Anquetil D, Lestrade C, Jacob A, et al. Analysis of 925 patients on long-term hydroxychloroquine or chloroquine treatment: results of ophthalmological screening. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:367-73 [4].
- [4] Tzekov R. Ocular toxicity due to chloroquine and hydroxychloroquine: electrophysiological and visual function correlates. *Doc Ophthalmol* 2005;110:111-20.
- [5] Browning DJ. Impact of the revised american academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *Am J Ophthalmol* 2013;155:418-28.
- [6] Browning DJ. The Prevalence of hydroxychloroquine retinopathy and toxic dosing, and the role of the ophthalmologist in reducing both. *Am J Ophthalmol* 2016;166 [ix-xi].
- [7] 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 guidelines. Prospective study of 184 patients. *J Fr Ophtalmol* 2015;38:377-87.
- [8] Marmor MF. Efficient and effective screening for hydroxychloroquine toxicity. *Am J Ophthalmol* 2013;155:413-4.
- [9] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-94.
- [10] Sellam A, Massamba N, Le Hoang P, Bodaghi B. Multimodal imaging of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. *J Fr Ophtalmol* 2016;39:111-3.
- [11] Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015;122:110-6.
- [12] Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017. Lupus systémique. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf.
- [13] Shulman S, Wollman J, Brikman S, Padova H, Elkayam O, Paran D. Implementation of recommendations for the screening of hydroxychloroquine retinopathy: poor adherence of rheumatologists and ophthalmologists. *Lupus* 2017;26:277-81.