

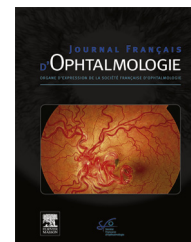


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Évaluation en pratique clinique des nouvelles stratégies de dépistage des maculopathies toxiques au plaquénil, selon les nouvelles recommandations de l'American Academy of Ophthalmology. Étude prospective monocentrique à propos de 184 patients

Clinical evaluation of the new screening procedures for hydroxychloroquine retinopathy, according to the American Academy of Ophthalmology guidelines. Prospective study of 184 patients

**S. Jaumouillé*, D. Espargillière,
F. Mouriaux, B. Mortemousque**

Service d'ophtalmologie, CHU de Rennes, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35000 Rennes, France

Reçu le 28 septembre 2014 ; accepté le 22 janvier 2015

MOTS CLÉS

Hydroxychloroquine ;
Plaquénil ;
Maculopathie ;
OCT ;
ERG multifocal ;
Autofluorescence ;
Champ visuel 10.2 ;
Dépistage

Résumé

Objectif. – Comparer en pratique clinique les résultats des différents examens complémentaires proposés par les recommandations de l'American Academy of Ophthalmology, en 2011, dans le dépistage des maculopathies toxiques à l'hydroxychloroquine (HCQ).

Méthode. – Au total, 184 patients traités par plaquénil ont été analysés au cours d'une étude prospective monocentrique, avec réalisation d'un fond d'œil (FO), champ visuel automatique 10.2 (CVA 10.2), clichés d'autofluorescence, tomographie de cohérence optique en domaine spectral (OCT-SD) et électrorétinogramme multifocal (ERGmf), chaque fois que possible.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : simon.jaumouille@chu-rennes.fr, jaumouille.simon@hotmail.fr (S. Jaumouillé).

Résultats. — Une corrélation significative ($p < 0,05$) entre la dose cumulée d'HCQ et la positivité des examens complémentaires a été mise en évidence pour le CV 10.2 et l'OCT-SD. En revanche, il n'est pas retrouvé de corrélation significative entre une dose cumulée élevée et la positivité du FO, de l'autofluorescence ou de l'ERGmf. Les doses cumulées moyennes étaient significativement différentes ($p < 0,05$) entre le sous-groupe sain (946 g) et le sous-groupe maculopathie (1427 g). Sur 184 patients, douze cas de maculopathies toxiques ont été diagnostiqués (prévalence de 6,5%). Parmi ces 12 cas de maculopathies dépistés, cinq patients présentaient un stade d'intoxication clinique à l'hydroxychloroquine (IC) et sept patients un stade d'intoxication pré-clinique (IPC). Le champ visuel 10.2 était positif chez 10 patients et l'OCT-SD était pathologique pour 8 patients. Les clichés d'autofluorescence étaient altérés en cas d'IC, mais pas au stade d'IPC. Concernant l'ERGmf, quatre examens étaient altérés sur les 12 cas de maculopathies.

Conclusion. — La corrélation significative constatée entre la dose cumulée, principal facteur de risque de maculopathie, et la positivité du CVA 10.2 et de l'OCT-SD place la combinaison de ces deux examens au centre de la stratégie de dépistage des maculopathies au plaquénil. Ces résultats suggèrent la réalisation d'un dépistage simplifié, prenant principalement en compte le critère de la dose cumulée, associé à la réalisation d'un champ visuel CVA 10.2 couplé à un OCT-SD annuel en première intention. L'ERGmf s'avère très utile en cas d'anomalies non spécifiques ou de confirmation diagnostique, mais sa place s'avère plus difficile à définir dans un dépistage usuel, en dehors de centres experts. L'autofluorescence ne semble pas être un examen performant pour le diagnostic précoce de maculopathie.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Hydroxychloroquine;
Plaquénil;
Maculopathy;
OCT;
Optical coherence tomography;
Multifocal ERG;
Fundus autofluorescence;
10.2 automated visual field;
Perimetry;
Screening

Summary

Purpose. — To compare the results, in clinical practice, of screening procedures for hydroxychloroquine retinopathy, according to the new recommendations of the American Academy of Ophthalmology of 2011.

Methods. — Hundred and eighty-four patients on long-term hydroxychloroquine underwent ophthalmologic evaluation, including fundus examination, 10.2 automated visual field, fundus autofluorescence, SD-OCT optical coherence tomography, and multifocal ERG, whenever possible, in a prospective monocentric study.

Results. — There was a significant correlation ($P < 0.05$) between cumulative HCQ dose and positive results on SD-OCT and 10.2 visual field. There were no significant correlations between high cumulative HCQ dose and positive results for fundus examination, autofluorescence, or multifocal ERG. Average cumulative doses between the healthy group (946 g) and the maculopathy group (1427 g) were significantly different ($P < 0.05$). Out of 184 patients, 12 toxic maculopathies were found (prevalence 6.5%). For these 12 cases, 5 were diagnosed at clinical stages, and 7 were diagnosed in the early preclinical stage. Ten patients had positive visual fields, and 8 patients had pathological SD-OCT signs. Autofluorescence was affected in the clinical stage, but not in the preclinical stage. In four out of the twelve cases of maculopathy, patients had pathological ERG results.

Conclusion. — The significant correlation between cumulative HCQ dose, considered as the main risk factor for maculopathy, and positive SD-OCT and 10.2 visual field results render the combination of these two tests the basis of the screening strategy for plaquénil maculopathy. These results suggest using a simplified screening procedure, including annual SD-OCT and 10.2 visual field while taking the cumulative dose into account. Multifocal ERG seems more helpful for diagnostic confirmation than screening, especially for the preclinical stage. Fundus autofluorescence is not an efficient test for early diagnosis.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les antipaludéens de synthèse (APS) représentent une option thérapeutique de première ligne dans le cadre de pathologies systémiques variées, compte tenu de leur

excellent rapport bénéfice/risque, de leur bonne tolérance et d'un coût peu élevé.

Depuis quelques années, il existe un regain d'intérêt pour l'hydroxychloroquine (HCQ ou Plaquénil®), notamment dans le lupus érythémateux disséminé [1] ou

la polyarthrite rhumatoïde, pour ses propriétés anti-inflammatoires, métaboliques (diminution de l'incidence du diabète, de l'insuffisance rénale, des dyslipidémies) et anti-thrombotiques [2,3], avec une prescription en augmentation de plus de 30% par rapport aux années 1990 [4].

Bien que rare, la toxicité rétinienne représente la complication majeure de l'utilisation des APS. En l'absence d'un diagnostic précoce et de l'arrêt du traitement, elle peut conduire à une baisse d'acuité visuelle bilatérale sévère, potentiellement cécitante, et entraînant une perte d'autonomie majeure pour le patient.

On distingue classiquement deux stades d'évolution dans la rétinopathie: le stade d'intoxication «préclinique», défini par une atteinte fovéolaire asymptomatique pour le patient, associée à des altérations minimales parafovéolaires aux examens complémentaires, sans atteinte fovéolaire, et le stade «clinique», défini par une altération des examens complémentaires, engendrant des symptômes fonctionnels visuels irréversibles (scotome, flou visuel ou baisse d'acuité visuelle). Tout l'enjeu du dépistage consiste donc à diagnostiquer, le plus précocement possible, les cas de maculopathies toxiques au stade dit «préclinique», pour lequel une réversibilité de l'atteinte est parfois possible [5].

Afin d'harmoniser les pratiques, l'American Academy of Ophthalmology (AAO) a récemment publié, en 2011, de nouvelles recommandations concernant les examens complémentaires dans le cadre du dépistage des maculopathies toxiques [6]. Ils soulignent, en complément du champ visuel 10.2, l'intérêt de réaliser au moins un des 3 nouveaux examens complémentaires objectifs: clichés d'autofluorescence (AF), tomographie de cohérence optique en domaine spectral (OCT-SD), ou électrorétinogramme multifocal (ERGmf), sans que leur sensibilité et leur spécificité aient été clairement évaluées en conditions réelles, en dehors de centres experts, dans cette indication.

En pratique, cette évaluation s'avère délicate, compte tenu de la fréquence relativement faible de survenue des maculopathies et de l'absence d'examen *gold standard* établi [7].

L'objectif de notre étude était donc d'illustrer et d'étudier, en pratique clinique, l'intérêt des différents examens complémentaires proposés dans le dépistage des maculopathies toxiques à l'HCQ, à partir d'une cohorte de 184 patients suivis au CHU de Rennes et d'évaluer l'impact de ces nouvelles recommandations proposées par l'AAO en 2011.

Méthode

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, réalisée dans le service d'ophtalmologie au CHU de Rennes, entre janvier 2011 et mai 2013, et concernant 184 patients traités par HCQ.

Les critères d'inclusion sélectionnaient tout patient de plus de 18 ans recevant un traitement par HCQ, quelles que soient l'indication (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, etc.) et la durée du traitement.

Les critères d'exclusion étaient: l'existence d'une pathologie ophtalmologique préexistante connue, risquant

d'interférer avec l'interprétation des examens réalisés (dystrophies rétinienne héréditaires, dégénérescences maculaires, DMLA, troubles des milieux ou glaucome connu responsable d'une atteinte du champ visuel), les patients sous tutelle ou curatelle et les femmes enceintes.

L'objectif principal était de comparer les performances et les résultats des différents examens complémentaires, proposés par les nouvelles recommandations de 2011 de l'AAO dans le dépistage des maculopathies aux APS, dans les conditions d'exercice réel. La dose cumulée étant un des facteurs de risque majeur de maculopathie au plaquénil [4,6], et en l'absence de *gold standard* établi, le critère de jugement principal retenu a donc été d'étudier la corrélation entre la dose cumulée de plaquénil et la positivité des différents examens complémentaires.

Les critères secondaires étaient la mise en évidence d'une différence significative entre la dose cumulée du sous-groupe «maculopathie aux APS» et du sous-groupe «sains», et l'étude d'une corrélation entre le temps d'exposition au plaquénil et la positivité des examens complémentaires.

Pour chaque patient, nous avons relevé l'âge, la date de naissance, le sexe, la date du début du traitement par HCQ et sa durée, l'acuité visuelle aux deux yeux, la dose journalière (en mg/j), la dose cumulée (en grammes), et la notion d'insuffisance rénale ou hépatique.

Chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique clinique complet avec mesure de l'acuité visuelle, mesure de la pression intraoculaire, examen biomicroscopique à la recherche d'une cornea verticillata et fond d'œil dilaté (FO). Pour chaque œil de chaque patient, nous avons tenté de réaliser une périmétrie automatisée avec test de seuils des 10° centraux, associée aux 3 examens complémentaires recommandés aussi souvent que possible: clichés d'autofluorescence du fond d'œil, OCT-SD et ERGmf.

Le champ visuel central, programme 10-2, a été réalisé avec le périmètre Humphrey 750 (Zeiss). Le critère de positivité du CVA 10.2 était la survenue d'anomalies spécifiques (perte d'au moins 10 dB sur un point parafovéolaire ou d'au moins 5 dB sur 2 points adjacents parafovéolaires) sur test interprétable (seuil fovéolaire supérieur à 30 dB, taux de faux positifs ou de faux négatifs inférieurs à 33%, et pertes de fixation inférieures à 20%) (Fig. 1).

Les clichés en autofluorescence du fond d'œil ont été réalisés avec l'appareil Topcon TRC-50DX et recherchaient un remaniement de l'épithélium pigmentaire rétinien, caractérisé par une hypofluorescence/hyperfluorescence périphérolaire (Fig. 2).

L'OCT-SD a été réalisé avec l'appareil Cirrus HD-OCT 500 (Zeiss). Les critères de positivité retenus comprenaient les 3 stades d'atteintes décrites par Chen et al. [7]: une altération précoce de la ligne de jonction des segments internes et externes des photorécepteurs périphérolaires (ligne IS/OS ou zone ellipsoïde); un amincissement de la couche nucléaire externe périphérolaire avec image en soucoupe volante, au stade intermédiaire («*the flying saucer sign*»); et à un stade plus tardif, une atrophie fovéolaire (Fig. 3).

L'ERGmf 61 hexagones a été enregistré sur le moniteur ophtalmologique (Métrovision®, France), électrodes Dencott®, selon les recommandations de l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Les critères de positivité retenus étaient: une diminution

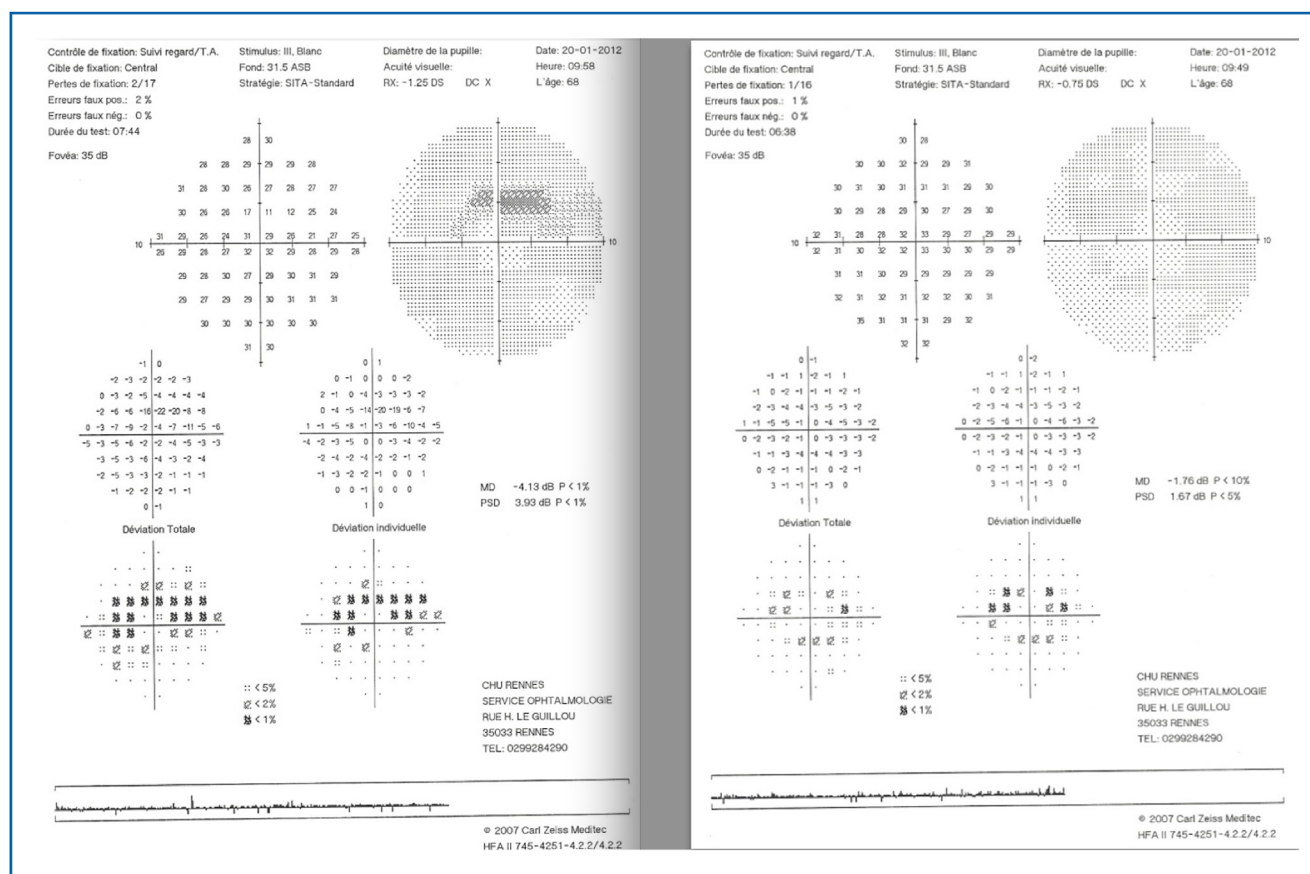


Figure 1. Exemple d'atteinte au champ visuel 10.2 : scotomes paracentraux.

significative de l'amplitude des ondes N1 P1 ou N2 dans les 2–15 degrés centraux et/ou l'altération du RMS dans les 2–15 degrés centraux, associés aux critères de qualité de l'enregistrement (bruit de fond inférieur à 5 microvolt, pic

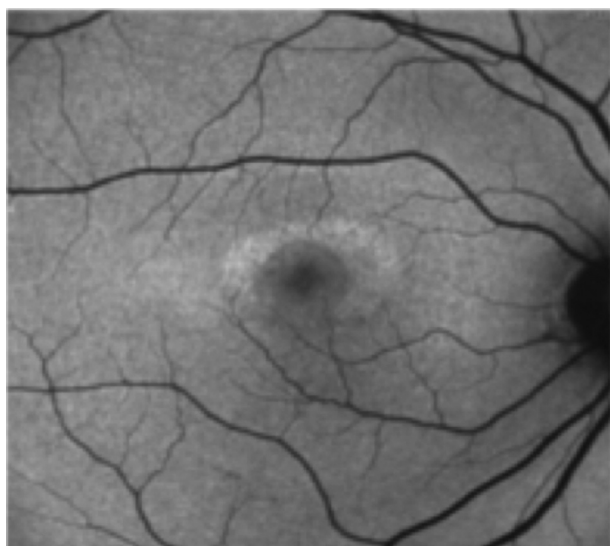


Figure 2. Remaniement de l'épithélium pigmentaire au cliché d'autofluorescence.

fovéolaire normal, moins de 20% d'erreurs de fixation) [8–11] (Fig. 4).

Tous les patients ont bénéficié d'un examen préthérapeutique normal. Chaque patient n'a été inclus qu'une seule fois au cours de l'étude : en cas de contrôles répétés d'un même patient, seuls les résultats des examens les plus récents ont été considérés. La fréquence du suivi a été définie volontairement à un an, afin de ne négliger aucun diagnostic de maculopathie, et contrairement aux recommandations de l'AAO, qui préconisent un examen initial suivi d'une première consultation de contrôle à 5 ans, en l'absence de facteur de risque de maculopathie. [6] En effet, bien que le risque de maculopathie avant 5 ans d'exposition soit faible, il n'est pas inexistant [5].

Les tests *U* de Mann et Whitney ont été utilisés (corrélation non paramétrique de Spearman) pour l'analyse des résultats. L'étude réalisée était conforme à la déclaration d'Helsinki sur la protection des personnes et a reçu l'aval du comité d'éthique de Rennes.

Résultats

Analyse de la population

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées Tableau 1.

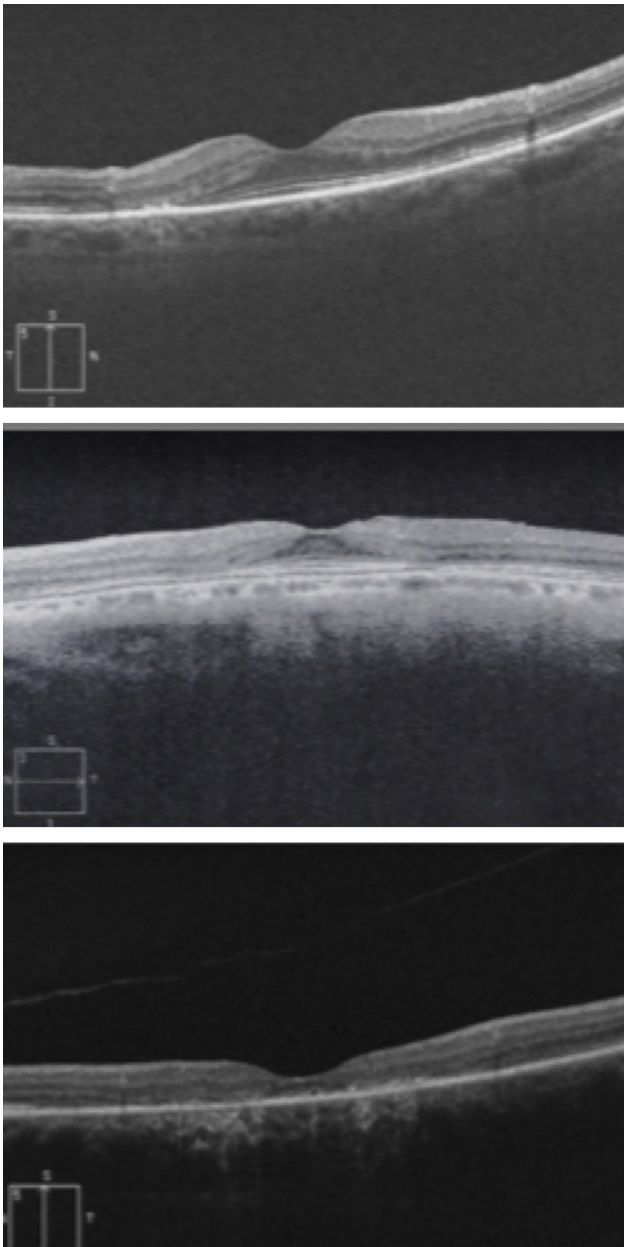


Figure 3. Les trois stades d'anomalies constatées à l'OCT-SD (de haut en bas) : altération périfovolaire de la ligne ellipsoïde, « *flying saucer sign* », et atrophie fovéolaire.

Au total, 184 patients ont été inclus dans l'étude. Cent cinquante-six étaient des femmes (81,5%). L'âge moyen était de 52 ans (écart-type \pm 16 ans). Au total, 54% des patients étaient traités pour un lupus et 18% pour une polyarthrite rhumatoïde (PR), répartition résumée en Fig. 5.

La durée moyenne de traitement par HCQ était d'environ 8 ans. Plus de 90% des patients ont reçu une posologie inférieure ou égale à 400 mg/j (soit inférieur à 6,5 mg/kg/j pour un poids supérieur ou égal à 60 kg). Un seul cas d'insuffisance rénale sévère a été relevé. Onze cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été retrouvé à l'interrogatoire.

Tableau 1 Résumé des caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques	Moyenne \pm écart-type ou n (%)
Âge	52,66 \pm 16,15
Sexe féminin	156 (81)
Maladies	
Lupus	97 (54)
Polyarthrite rhumatoïde	33 (18)
Sclérodémie	5 (3)
Syndrome de Gougerot Sjögren	23 (13)
Sarcoïdose	7 (4)
Maladie de Whipple	3 (2)
Autres (dermatopolymyosite, CREST, lichen, porphyrie, Sharp, Behçet, connectivités, arthralgies)	20 (11)
Durée du traitement (en années)	7,89 \pm 7,21
Posologie du plaquénil (en mg)	352,23 \pm 114,51
50	1 (1)
100	1 (1)
200	49 (27)
300	4 (2)
400	113 (63)
500	1 (1)
600	9 (5)
800	1 (1)
Dose cumulée de plaquénil (en g)	1014 \pm 872,14
Examens	
Fond d'œil (maculopathie)	5 (3)
Champ visuel automatique (scotomes)	10 (6)
OCT (examens anormaux)	8 (4)
Autofluorescence (examens anormaux)	4 (3)
Électrorétinogramme (examens anormaux)	4 (8)
Toxicité	
Préclinique	7 (4)
Clinique	5 (2)

Diagnostic de maculopathie : résultats des examens complémentaires

Pour 12 patients, le diagnostic de maculopathie toxique a été retenu, soit une prévalence de 6,5%. Parmi ces 12 patients, 5 présentaient un stade d'intoxication clinique à l'hydroxychloroquine (IC) et les 7 autres une intoxication préclinique (IPC), résumé en Tableau 2.

Par définition, les FO étaient altérés pour les 5 cas d'intoxications cliniques. Deux cas de maculopathies en œil de bœuf ont été décrits et 3 cas retrouvaient des altérations de l'épithélium pigmentaire (AEP) suspects au FO. Ils étaient normaux dans les 7 cas d'intoxications précliniques.

Concernant le champ visuel, 8 patients sur 184 (4% des cas) n'ont pas bénéficié du CVA au cours du dépistage, par

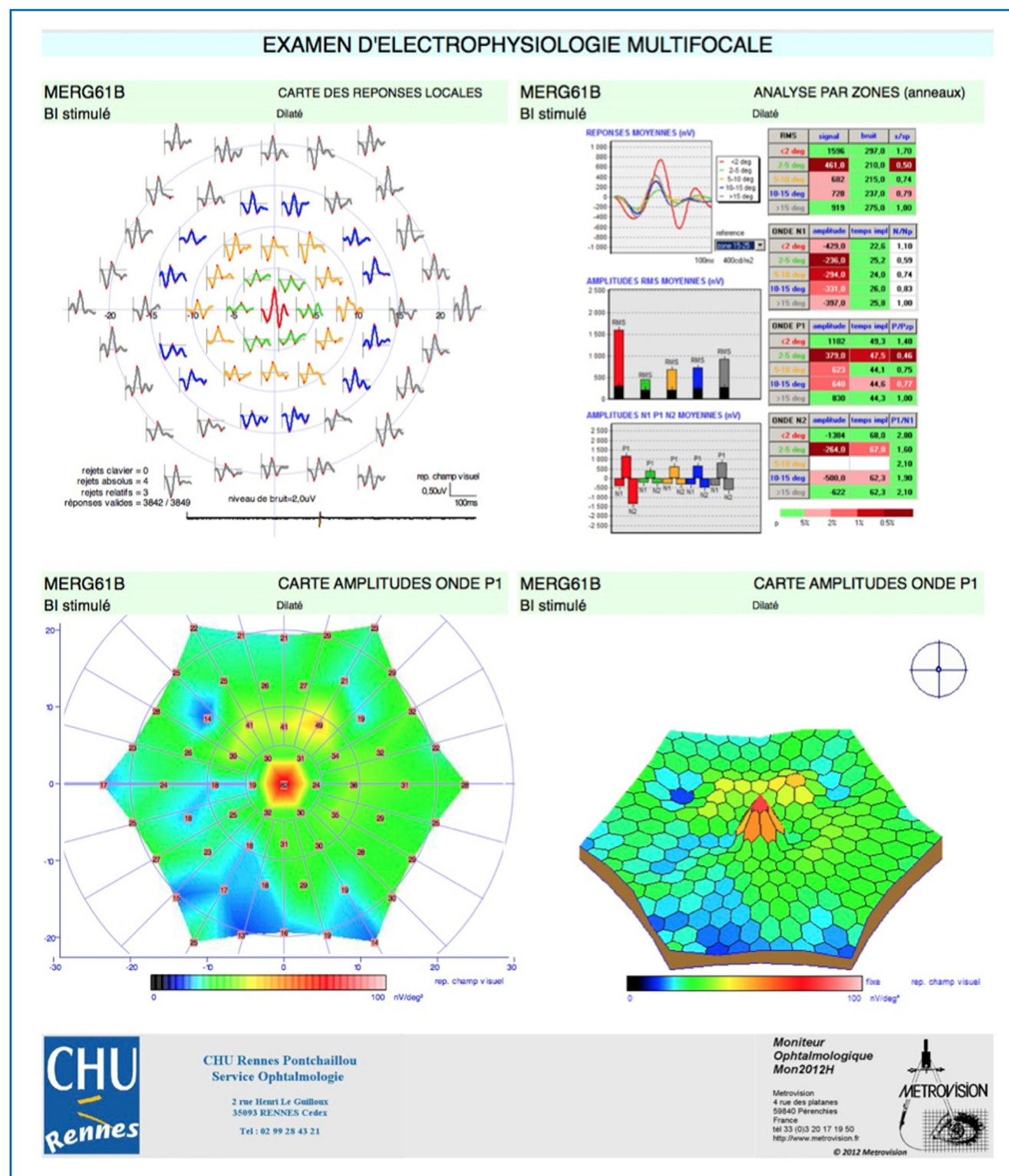


Figure 4. Maculopathie toxique préclinique à l'ERG multifocal.

manque de coopération du patient. Un examen a été considéré comme faux positif (glaucome). Concernant les 12 cas de maculopathies, seul un champ visuel était ininterprétable et 10 patients présentaient une atteinte paracentrale évocatrice de maculopathie toxique.

Concernant les clichés d'autofluorescence, 48 patients sur 184 (26% des cas) n'ont pas bénéficié de l'examen (par difficulté de réalisation, examen jugé ininterprétable, indisponibilité de l'examen, ou non prescription de l'examen en pratique clinique). Ils étaient tous altérés pour les cas d'IC,

Tableau 2 Résumé des résultats des examens complémentaires pour les 12 cas de maculopathies.

Diagnostic	Âge (années)	Pathologies	Durée du traitement (année)	Posologie (mg)	Dose cumulée (g)	FO	CVA 10.2	OCT-SD	AUTOFLUO	ERG
IPC préclinique	55	Autre	10	600	2190	Normal	Scotome	Normal	Normal	NR
IPC préclinique	89	PR	10	400	1460	Normal	Scotome	Atteinte	NR	NI
IPC préclinique	54	Sarcoïdose	8	500	1460	Normal	NR	Atteinte	Normal	NI
IPC préclinique	76	PR	10	200	730	Normal	Scotome	Atteinte	Normal	NR
IPC préclinique	71	Lupus	5	400	730	Normal	Normal	Normal	NR	Anormal
IPC préclinique	56	Lupus + SGS	4	400	584	Normal	Scotome	Normal	Normal	Anormal
IPC préclinique	61	PR	9	400	1314	Normal	Scotome	Normal	Normal	Anormal
IC clinique	76	Lupus	14	400	2044	AEP	Scotome	Atteinte	Normal	NI
IC clinique	67	PR	16	400	2336	AEP	Scotome	Atteinte	AEP	Anormal
IC clinique	66	Lupus	12	600	2628	Maculopathie	Scotome	Atteinte	AEP	NR
IC clinique	70	Autre	21	400	3066	AEP	Scotome	Atteinte	AEP	NR
IC clinique	81	Autre	15	400	2190	Maculopathie	Scotome	Atteinte	AEP	NI

IC : intoxication clinique ; IPC : intoxication préclinique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; AEP : altération de l'épithélium pigmentaire ; NR : examen non réalisé ; NI : examen non interprétable.

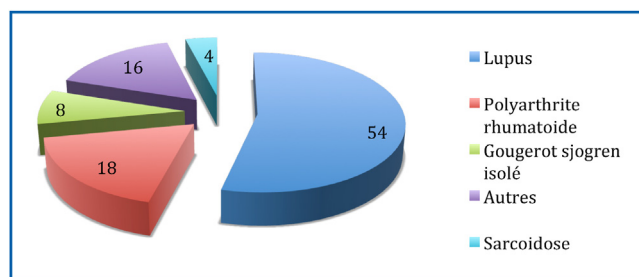


Figure 5. Répartition des pathologies traitées par plaquénil dans l'échantillon de 184 patients, en pourcentage (%).

en dehors d'un cas pour lequel le cliché a été considéré comme normal, alors que le FO retrouvait quelques altérations de l'épithélium pigmentaire. En revanche, aucun cliché d'autofluorescence n'a rapporté d'anomalie en cas d'IPC. Autrement dit, aucun diagnostic de prémaculopathie n'a été posé sur la positivité de l'autofluorescence.

Concernant l'OCT, seuls 5 patients sur les 184 analysés n'ont pas eu d'OCT (3% des cas). Parmi les 12 cas pathologiques, l'examen était positif pour les 5 cas d'IC. Pour les 7 cas d'IPC, 3 examens ont été considérés comme pathologiques et 4 considérés comme normaux. Deux diagnostics ont été posés au stade tardif d'atrophie fovéolaire, 2 diagnostics au stade intermédiaire d'image en soucoupe volante et 4 au stade précoce d'altération périfovéolaire de la zone ellipsoïde. Le diagnostic d'IPC, dans le cas n° 3, a été posé sur l'unique OCT et l'aspect caractéristique du « *flying saucer sign* », alors que le CVA n'a pas été réalisé. Ce cas illustre tout l'intérêt d'un examen objectif et facilement réalisable comme l'OCT, dans le cas où la coopération du patient est mise à défaut.

Concernant l'ERGmf, 110 patients sur 184 ont bénéficié de l'examen au cours du dépistage (soit 60% des patients) mais seuls 73 ERGmf (40%) étaient analysables. Pour les 37 patients restants (20%), l'examen a été réalisé mais considéré comme ininterprétable (par pertes de fixation supérieure à 20%, interruption de l'examen, bruit de fond supérieur à 5 microvolts, ou pic fovéolaire non dissociable). Soixante-quatorze patients au total (40% des patients) n'ont pas bénéficié de l'examen. Au total, l'ERGmf n'a pas été contributif au dépistage pour près de 60% de l'échantillon (111 patients). Pour les 12 cas d'intoxication, il faut souligner que 4 ERGmf étaient ininterprétables et 4 non réalisés.

Au total, 3 intoxications précliniques (IPC) ont été suspectées sur un seul examen complémentaire, après élimination d'une pathologie intercurrente, et 9 diagnostics de maculopathie ont été retenus sur la positivité d'au moins 2 examens complémentaires. Il faut également souligner qu'un cas de maculopathie toxique a été diagnostiqué par l'ERGmf et le CVA après seulement 4 ans d'exposition à l'HCQ, pour une dose cumulée relativement faible de 584 g. Dans 9 cas sur 12, la dose cumulée était supérieure à 1000 g.

Résultats des analyses statistiques

Les moyennes des doses cumulées étaient respectivement de 1427 g (écart-type ± 804) pour le sous-groupe « maculopathie » et de 946 g (écart-type ± 837) pour le sous-groupe « sain » de 172 patients. Une différence significative

Tableau 3 Dose cumulée de plaquénil (en grammes) en fonction des résultats aux différents examens.

Examen	Normal	Anormal	<i>p</i>
FO	944,92 \pm 860,14	1314,9 \pm 895,87	0,193
CVA	928,06 \pm 868,46	1607,1 \pm 833,48	0,002
OCT	921,59 \pm 832,49	1698,41 \pm 959,43	0,011
AUTOFLUO	956,5 \pm 904,61	1826,25 \pm 1287,56	0,075
ERG	916,05 \pm 896,16	1150,54 \pm 889,44	0,379

Test utilisé : test *U* de Mann et Whitney.

Tableau 4 Durée d'exposition au plaquénil en fonction des résultats aux différents examens.

Examen	Normal	Anormal	<i>p</i>
FO	7,83 \pm 7,26	7,83 \pm 4,83	0,55
CVA	7,75 \pm 7,33	10,42 \pm 4,78	0,015
OCT	7,64 \pm 7,13	11,25 \pm 5,73	0,035
AUTOFLUO	7,98 \pm 7,61	10,75 \pm 8,3	0,282
ERG	7,15 \pm 7,48	7,6 \pm 5,13	0,312

Test utilisé : test *U* de Mann et Whitney.

a été retrouvée entre les 2 moyennes de dose cumulée au test de Mann et Whitney ($p < 0,05$).

Une différence significative ($p < 0,05$) entre la dose cumulée et la positivité des examens complémentaires a été mise en évidence pour le CVA et l'OCT-SD.

En revanche, il n'est pas retrouvé de corrélation significative entre une dose cumulée élevée et la positivité du FO, de l'autofluorescence ou de l'ERGmf (Tableau 3).

Une différence significative ($p < 0,05$) a également été retrouvée entre le temps d'exposition et la positivité des examens complémentaires pour le CVA et l'OCT-SD. En revanche, il n'est pas retrouvé de corrélation significative entre un temps d'exposition statistiquement plus élevé et la positivité des examens du FO, de l'autofluorescence et de l'ERGmf (Tableau 4).

Discussion

Les antipaludéens de synthèse restent largement utilisés en 2014 grâce à leur excellent rapport bénéfice/risque [1,2]. Le premier cas de maculopathie à l'HCQ a été rapporté par Shearer et Dubois en 1967 [12], mais le mécanisme physiopathologique de l'intoxication reste pourtant mal élucidé. L'HCQ entraînerait initialement une altération des corps des cellules ganglionnaires et des photorécepteurs, suivie d'une altération de l'épithélium pigmentaire et enfin de la choroïde, par accumulation d'hydroxychloroquine au niveau des cellules mélanocytiques [13]. Mannerström et al. [14] décrivaient qu'en présence d'APS les cultures de tissus d'épithélium pigmentaire rétinien présenteraient une altération des fonctions lysosomales de ces tissus, d'où une altération de la phagocytose des segments externes des photorécepteurs par l'épithélium pigmentaire.

Enfin, certains patients pourraient également présenter une prédisposition génétique aux maculopathies toxiques, en présence d'une mutation du gène *ABCR* incriminée dans la maladie de Stargardt [15].

La prévalence des maculopathies aux APS reste faible (1 à 6,5% selon les études) mais semble en constante augmentation, grâce aux nouvelles stratégies de dépistage mis en œuvre.

Dans notre étude, 12 cas de maculopathies sur 184 patients ont été diagnostiqués, soit une prévalence de 6,5%. Cette prévalence était estimée en 2003 à 4,3% par Neubauer et al. [16]. Au cours d'études plus récentes, comme celle réalisée en 2014 par Marmor et al., celle-ci s'élevait à 6,5% (150 cas sur 2289 patients exposés au plaquénil) [17].

Les recommandations récentes de l'AAO, parues en 2011, ont ainsi permis d'améliorer et d'harmoniser les pratiques de surveillance des maculopathies aux APS. Mais ces recommandations proposées par les experts, et reposant sur l'analyse de séries de cas limités [18], restent peu évaluées en pratique clinique quotidienne, dans les conditions réelles de dépistage auxquelles sont confrontés les praticiens, en prenant compte des contraintes économiques, de disponibilité des examens, et de temps impartis à la consultation. Les problématiques soulevées par notre étude sont les suivantes : quels sont les examens les plus contributifs au diagnostic de maculopathie, en pratique clinique, les moins coûteux et les plus accessibles pour les praticiens et leurs patients ?

Dans notre étude, une corrélation statistiquement significative a été retrouvée entre la dose cumulée (et le temps d'exposition à l'HCQ) et la positivité du CVA 10.2 et de l'OCT-SD pour le diagnostic de rétinopathie au plaquénil ($p < 0,05$). La différence n'était pas significative concernant les résultats de l'ERGmf et de l'autofluorescence.

L'étude a également permis de confirmer l'importance de la dose cumulée comme facteur de risque majeur de maculopathie toxique, avec une différence significative entre le sous-groupe « patients sains » et le sous-groupe « maculopathie » ($p < 0,05$). Les temps d'exposition à l'HCQ étaient également statistiquement différents dans les 2 populations ($p < 0,05$).

Ces résultats sont critiquables compte tenu de l'échantillon restreint de patients analysés, et compte tenu des données manquantes pour certains examens, comme l'ERGmf ou l'autofluorescence. En effet, 40% des patients seulement ont bénéficiés d'un ERGmf analysable et 26% n'ont pas bénéficiés d'autofluorescence. Ce manque de données soulève néanmoins la question de la place de l'ERGmf dans le cadre d'un dépistage de masse, accessible pour tous les patients.

Trois principaux facteurs limitants à l'utilisation de l'ERGmf ont été relevés. Premièrement, la qualité variable des enregistrements, avec une proportion non négligeable d'ERGmf ininterprétables (pertes de fixation, bruits de fond supérieur à 5 microvolts ou pic fovéolaire indissociable). Deuxièmement, l'accessibilité à l'examen : l'ERGmf est un examen long (préparation avec dilatation, mise en place des électrodes au moins 15 minutes avant enregistrement, mise en place des électrodes cornéennes) comparativement à l'autofluorescence ou l'OCT, examens non contacts nécessitant une durée d'acquisition de quelques minutes en

pratique. Enfin, le manque de temps nécessaire aux praticiens pour une analyse de qualité de l'ERGmf a été évoqué, au cours d'une consultation déjà chronophage, nécessitant l'analyse de nombreux examens complémentaires, sur un temps restreint imparti à la consultation. Malgré le protocole en place, les praticiens se tournaient davantage vers des examens plus habituels dans leur pratique quotidienne, comme le champ visuel, largement utilisé dans la surveillance du glaucome, ou l'OCT-SD, irremplaçable dans le suivi de la DMLA, au détriment d'examens moins consensuels que sont l'autofluorescence ou l'ERGmf.

Nos résultats soulignent cependant la place prépondérante du CVA 10.2 dans le suivi des patients traités par hydroxychloroquine, qui reste l'examen clé du dépistage lorsque celui-ci est réalisable. Dans notre échantillon, le CVA s'est révélé déterminant dans le diagnostic de maculopathie dans plus de 80% des cas pathologiques et 96% des patients ont pu bénéficier d'un examen analysable.

Dans une analyse réalisée en 2012 et portant sur 29 cas de maculopathies aux APS, Farel rapportait un taux de 28% de faux négatifs concernant l'ERGmf, pour une sensibilité proche de 100% concernant le CVA [19].

En revanche, lorsque le CVA est mis à défaut, ou lorsque son interprétation révèle des anomalies non spécifiques d'intoxication, les examens objectifs comme l'OCT-SD, l'ERGmf ou l'autofluorescence prennent tous leurs sens. Ainsi, dans notre étude, 2 cas de maculopathies précoces sur 12 ont été retenus respectivement grâce à l'OCT et l'ERGmf, alors que les CVA étaient considérés comme normaux.

En 2014, Marmor et al. [17] retrouvaient une concordance de plus de 90% entre les résultats de l'OCT et du CVA et soulignaient la performance en terme de sensibilité et de spécificité de la combinaison des 2 examens. Onze patients sur 150 présentaient des altérations du CVA sans anomalies à l'OCT. Dans notre étude, un cas de maculopathie a été diagnostiqué sur l'OCT, sans altération du CVA associé, et 3 cas ont été suspectés sur des anomalies du CVA alors que l'OCT-SD était considéré comme normal. La concordance entre OCT et CVA, toute proportion gardée compte tenu de la taille modeste de notre échantillon, était de 67% pour les cas de maculopathies toxiques.

La forte corrélation entre les résultats positifs de l'OCT et du CVA, soulignée par Marmor et al. en 2014 [17] confirme la relative efficacité de l'OCT-SD dans ce dépistage et permet également, comme c'est le cas dans notre étude, d'améliorer ce dépistage en démasquant quelques faux négatifs au CVA, et ce même si la sensibilité intrinsèque du CVA semble plus élevée que celle de l'OCT-SD.

Kellner et al. [20] suggéraient, en 2009, que l'amincissement de la couche nucléaire externe, avant même l'altération de la ligne des photorécepteurs, était un des indicateurs les plus précoces de la rétinopathie aux APS. Mititelu et al. [21] ont récemment décrit que la préservation de la membrane limitante externe (MLE) serait un facteur pronostic protecteur dans le cadre des toxicités à l'HCQ, car potentiellement associée à une régénération de la couche des photorécepteurs et à une amélioration du champ visuel. L'OCT-SD, examen objectif, accessible, de réalisation rapide et d'interprétation usuelle pour le praticien, apparaît donc comme un examen majeur dans la stratégie de dépistage des maculopathies aux APS.

Tableau 5 Résumé des facteurs de risque de maculopathie toxique au plaquénil.

Facteurs de risque de maculopathie toxique

- Dose ingérée cumulée supérieure à 1000 g
- Dose journalière supérieure à 6,5 mg/kg d'hydroxychloroquine (ou 400 mg/j)
- Âge supérieur à 65 ans
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Prise de chloroquine (nivaquine) (seuil 3 mg/kg ou 460 g en dose cumulée)

En revanche, aucun cas de toxicité, dans notre étude, ne présentait d'altérations du FO ou de l'autofluorescence isolées, sans anomalies constatées à l'OCT-SD, à l'ERGmf ou au champ visuel. Ces résultats confirment l'absence de sensibilité et de spécificité du FO, qui ne doit pas être considéré comme un examen de dépistage pertinent [17,22]. De la même façon, Marmor et Gorovoy soulignaient dans une récente publication, que l'autofluorescence ne serait pas le meilleur examen de dépistage de la toxicité rétinienne à l'HCQ, compte tenu de la survenue trop tardive, au stade de maculopathie en œil de bœuf, des altérations de l'épithélium rétinien [23].

Le principal biais de l'étude est la taille modeste de l'échantillon analysé, au sein d'une étude monocentrique, qui ne permet pas de généraliser les résultats retrouvés à d'autres centres avec d'autres protocoles.

La proportion de patients n'ayant pas bénéficié d'ERGmf ou d'autofluorescence est également critiquable, mais pose néanmoins la question de la faisabilité d'un tel dépistage au sein d'une consultation déjà chronophage, en pratique clinique.

Autre biais, l'intervalle des 5 ans initial, recommandés par l'AAO, en l'absence de facteur de risque de maculopathie toxique (Tableau 5) n'a pas été respecté dans un souci d'exhaustivité, mais a permis le diagnostic d'un cas additionnel de maculopathie.

En pratique, les données concernant ces facteurs de risques sont souvent manquantes à l'interrogatoire, et ce même à l'aide d'un questionnaire spécifique.

Enfin, la dose journalière en mg/kg n'a pas été rapportée dans notre étude. Selon la littérature, la néphropathie surviendrait chez 30 à 75 % des patients lupiques, en fonction des critères utilisés pour définir l'atteinte rénale, et du type de population étudiée [24]. Le faible taux d'insuffisance rénale ou hépatique constaté dans notre étude témoigne de la difficulté d'évaluer la présence de ces facteurs de risque en pratique clinique, permettant de déterminer la fréquence de surveillance et le degré de risque. C'est l'une des raisons avancées par Browning [18] pour justifier le non-respect de l'intervalle des 5 premières années par de nombreux praticiens.

Des études récentes ont démontré que la toxicité de l'HCQ augmente clairement avec le nombre d'années de traitement (et donc avec la dose cumulée) qui serait beaucoup plus intéressante à considérer que la dose quotidienne en mg/kg [6,25]. En effet, la posologie quotidienne n'est pas corrélée à la survenue d'une rétinopathie et le seuil classique de 6,5 mg/kg/j ne semble plus devoir être utilisé,

excepté pour les patients de petit poids ou présentant une insuffisance rénale [26]. L'HCQ ne diffuse pas dans les tissus graisseux, et si l'on ne tient pas compte de ce facteur correcteur, un surdosage peut facilement survenir chez les sujets obèses. L'obésité serait donc un facteur de risque, et la dose journalière, en mg/kg, source d'erreurs et de surdosage. La dose cumulée semble donc être le facteur prédictif principal de maculopathie et s'avère plus facilement estimable en pratique. Marmor et Costedoat-Chalumeau évoquent également l'intérêt d'une adaptation du dosage journalier du plaquénil en tenant compte des concentrations sanguines d'HCQ, pour une cible d'hydroxychloroquinémie optimale de 1000 ng/mL [22,26].

Les nombreuses études parues depuis 2011 témoignent néanmoins de l'intérêt et des interrogations soulevées par les recommandations de l'AAO, et notamment en termes de faisabilité et de surcoût engendré.

En 2014, aux États-Unis, Browning estimait un surcoût de 40 % liés aux nouvelles recommandations de 2011, pour une augmentation de découverte de cas additionnels, grâce à l'OCT et à l'ERGmf, avoisinant 1,6 % [18]. Le surcoût avoisinerait les 93 % en cas de réalisation systématique d'un ERGmf (associés au CVA et à l'OCT), et plus encore avec la réalisation de l'autofluorescence. Cette nouvelle stratégie de dépistage soulève donc le problème de l'augmentation des coûts de surveillance liée à la multiplication des examens, pour un bénéfice très relatif de découverte de nouveaux cas, d'une pathologie rare par définition.

Conclusion

L'évaluation des stratégies de dépistage dans le cadre des maculopathies aux APS s'avère être un exercice difficile, compte tenu de la faible incidence de cette pathologie, et de la difficulté d'évaluer la sensibilité et la spécificité des examens complémentaires recommandés par l'AAO.

Largement sous-évaluées en pratique, les maculopathies iatrogènes aux APS ne devraient plus être diagnostiquées au stade d'intoxication clinique en 2015, compte tenu des moyens mis à disposition des ophtalmologistes. Le principe de précaution reste la règle, et des altérations mêmes mineures constatées aux examens doivent faire craindre une maculopathie et arrêter le traitement, souvent prescrit dans le cadre de pathologies d'intensité modérée.

Selon les critères de l'OMS, un dépistage a pour objectif de diminuer la prévalence d'une maladie dans une population donnée, en réduisant l'évolution et la durée de la maladie. Il ne constitue qu'une étape avant le diagnostic de certitude. Il se doit donc d'être simple, reproductible, accessible et applicable par tous les praticiens, quelle que soit leur activité de prédilection en ophtalmologie, en acceptant un certain taux de faux négatifs.

La corrélation significative rapportée entre la dose cumulée, principal facteur de risque de maculopathie, et la positivité du CVA et de l'OCT, semble placer la combinaison de ces deux examens au centre de la stratégie de dépistage des maculopathies aux APS en pratique clinique. De plus, l'OCT semble parfaitement correspondre aux critères OMS concernant le dépistage, en termes de surcoût engendré, de rapidité d'exécution et d'accessibilité aux examens.

L'ERGmf est un examen sensible, précocement positif, mais sa place s'avère plus difficile à définir dans un dépistage usuel, en dehors de centres experts, compte tenu de sa technicité, et du temps médical et paramédical nécessaire à la réalisation et à l'interprétation de l'examen. L'autofluorescence, comme suggéré par Marmor et Gorovoy, ne semble pas être l'examen le plus performant pour le diagnostic précoce de maculopathie [23].

Dans tous les cas, aucun des examens dits objectifs ne semble pouvoir remplacer l'examen subjectif du CVA 10.2, lorsque celui-ci est réalisable.

Les résultats de notre étude, toute proportion gardée compte tenu de la taille de l'échantillon, suggèrent la mise en place d'un dépistage simplifié, prenant principalement en compte le critère de la dose cumulée, associé à la réalisation d'un champ visuel 10.2 couplé à l'OCT-SD annuel en première intention. L'ERGmf s'avère très utile en cas d'anomalies non spécifiques ou de confirmation diagnostique, et doit être aisément proposé en seconde intention en cas de suspicion d'intoxication préclinique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

- [1] Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Amoura Z, Piette J-C. Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus : le renouveau. *Rev Med Interne* 2008;29:735–7.
- [2] Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014;43:e167–80.
- [3] Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577–83.
- [4] 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.
- [5] Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:1377–82.
- [6] Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:415–22.
- [7] Chen E, Brown DM, Benz MS, Fish RH, Wong TP, Kim RY, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clin Ophthalmol* 2010;4:1151–8.
- [8] Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3531–8.
- [9] Chang WH, Katz BJ, Warner JEA, Vitale AT, Creel D, Digre KB. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. *Retina* 2008;28:1478–86.
- [10] Marmor MF. The dilemma of hydroxychloroquine screening: new information from the multifocal ERG. *Am J Ophthalmol* 2005;140:894–5.
- [11] Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Chloroquine retinopathy: lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2008;116:119–27.
- [12] Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol* 1967;64:245–52.
- [13] Ivanina TA, Sakina NL, Lebedeva MN, Borovjagin VL. A study of the mechanisms of chloroquine retinopathy. II. Chloroquine effect on protein synthesis of retina. *Ophthalmic Res* 1989;21:272–7.
- [14] Mannerström M, Mäenpää H, Toimela T, Salminen L, Tähti H. The phagocytosis of rod outer segments is inhibited by selected drugs in retinal pigment epithelial cell cultures. *Pharmacol Toxicol* 2001;88:27–33.
- [15] Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the *ABCR* (*ABCA4*) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol* 2001;131:761–6.
- [16] Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lübetaen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol* 2003;87:902–8.
- [17] Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2014;121:1257–62.
- [18] Browning DJ. Impact of the revised american academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *Am J Ophthalmol* 2013;155, 418.e1–28.e1.
- [19] Farrell DF. Retinal toxicity to antimalarial drugs: chloroquine and hydroxychloroquine: a neurophysiologic study. *Clin Ophthalmol* 2012;6:377–83.
- [20] Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1444–7.
- [21] Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1187–97.
- [22] Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1105–12, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.1099>.
- [23] Marmor MF. Fundus autofluorescence is not the best early screen for hydroxychloroquine toxicity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1487–8.
- [24] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 2003;82:299–308.
- [25] Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010;62:775–84.
- [26] Costedoat-Chalumeau N, Ingster-Moati I, Leroux G, Fardeau C, Benveniste O, Simon C, et al. Lecture critique des nouvelles recommandations américaines sur le suivi ophtalmologique des patients traités par hydroxychloroquine (Plaquénil®). *Rev Med Interne* 2012;33:265–7.