

---

Université Clermont Ferrand 1

Faculté de Médecine

---

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du certificat de Capacité  
d'Orthoptie

Intérêt Comparé de l'Imagerie et de l'Électrorétinographie  
multifocale dans le suivi des patients traités par  
Chloroquine ou Hydroxychloroquine

# REMERCIEMENTS

A Madame le **Docteur DALENS**, ophtalmologiste et directrice de l'école d'orthoptie, pour son enseignement, sa disponibilité, ses conseils ; ainsi que pour son aide précieuse à l'élaboration de ce mémoire.

A Monsieur le **Professeur CHIAMBARETTA**, ophtalmologiste et chef de service du CHRU de Clermont-Ferrand, pour son accueil au sein du service et son enseignement.

Aux différents médecins ophtalmologistes du service: **Pr. BACIN, Dr. SILLAIRE, Dr. ROUSSEAU, Dr. BONNIN, Dr. FARGUETTE, Dr. DANIEL, Dr. PAULON, Dr. BOCCARD, Dr. REBIKA** pour leurs enseignements tout au long de ses 3 années.

A Madame **Michèle NEYRIAL**, orthoptiste, pour son enseignement précieux.

A Monsieur **Jean-Jacques MARCELLIER**, orthoptiste, pour son aide précieuse à l'élaboration de ce mémoire, mais aussi pour ses conseils, son enseignement de l'électrophysiologie, sa disponibilité et son écoute.

A Monsieur **Laurent PARIS**, orthoptiste, pour sa confiance, sa bonne humeur, son enseignement, sa disponibilité et son écoute.

A l'ensemble des orthoptistes: **Coralie COLLA, Hélène GRELEWIEZ, Nathalie MONNEYRON, Florie MONIER, Sylvie MICHEL, Diane ARDUINI, Constance PELTIER**, pour leur accueil, leur écoute et leur précieuse pédagogie.

Aux internes, pour leur bonne humeur et leur gentillesse.

A toute l'équipe du cabinet d'ophtalmologie des **Dr. BUFFET, Dr. FRANCO, et Dr. POPESCU** de Montluçon ainsi que au **Dr BAROIS**, aux orthoptistes, aux secrétaires et a **Mme BUFFET** pour leur accueil chaleureux et leur enseignement.

Aux professionnels du Centre Médico Infantile de Romagnat pour leur chaleureux accueil et leur enseignement précieux. En particulier a **Mme MANUBY**.

A toute l'équipe du service d'Ophtalmologie du CHU Dupuytren de Limoges pour leur accueil.

A l'équipe du service : les infirmières, les aides-soignantes et les secrétaires. En particulier a **Carole et Christophe** pour leur aide dans la préparation de mon étude clinique et a leur accueil.

A l'ensemble de mes camarades orthoptistes, pour leur bonne humeur.  
En particulier à Camille et Claudia pour tous les bon moment passé en Auvergne a vos cotés.

A ma famille, mes amis, pour leur soutien.

# SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
INTRODUCTION	8
PARTIE I : PARTIE THEORIQUE	9
<b>I. LES ANTI PALUDEENS DE SYNTHESE</b>	<b>10</b>
<b>A. Pré requis</b>	<b>10</b>
1. Historique	10
2. Deux molécules	11
a. La Chloroquine (Nivaquine®)	12
Indication principale	13
Contre indications	13
<u>Posologie</u>	14
Paludisme	14
Traitement du lupus érythémateux discoïde ou subaigu	15
Traitement préventif des rechutes de lupus systémique	16
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde	16
Effets indésirables éventuels	16
Troubles digestifs	16
Atteintes hépatiques	16
Atteintes hématologiques	16
Atteintes psychiatriques	16
Atteintes du système nerveux	17
Atteintes visuelles	17
Atteintes auditives	17
Atteintes musculaires	17
Atteintes cardiovasculaires	18
<u>Surdosage</u>	18
Dose dangereuse	18
Conduite à tenir	18
b. L'Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	19
Indication et usage clinique	19

Contre indication	20
<u>Posologie</u>	20
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde	20
Lupus érythémateux discoïde ou subaigu	21
Prévention des lucites	21
Mode d'administration	21
Effet indésirable éventuel	22
Effets oculaires	22
Effets digestifs	22
Effets sur la peau	23
Allergie	23
Autres effets possibles	23
<u>Surdosage</u>	24
Symptômes de surdosage en hydroxychloroquine	24
Conduite à tenir	25
3. Précautions d'emploi	25
Choix du médicament	26
4. Pathologies	27
a - Paludisme	27
b - Polyarthrite Rhumatoïde	27
c - Sarcoïdose	29
d - Syndrome de Gougerot-Sjögren	29
e - Lupus érythémateux, systémique	30
<b>B. Risque de toxicité oculaire</b>	<b>30</b>
1. Thésaurismoses Cornéennes	31
2. Troubles de la motricité extrinsèque et intrinsèque	32
3. Atteinte de la rétine	32
a. Aspects pharmacologiques	32
b. Symptomatologie	33
c. Clinique	33
➤ Le stade préclinique ou prémaculopathie	34
➤ Le stade de maculopathie confirmée	34
➤ Le stade de maculopathie avérée ou maculopathie en « œil de bœuf »	35
➤ Extension de la maculopathie	36

<b>C. La surveillance de l'intoxication aux Antipaludéens de synthèses dans le monde</b>	<b>36</b>
1. Les recommandations des Laboratoires pharmaceutiques	37
2. Surveillance sur le continent Américain	39
Nord Amérique	39
3. Amérique du Sud, Asie, Afrique	39
4. En Afrique	40
5. En Europe	40
a. En Belgique	40
b. En Suisse	41
c. En France	41
<b>PARTIE II : ETUDE CLINIQUE</b>	<b>45</b>
<b>II. ETUDE CLINIQUE</b>	<b>46</b>
<b>A. Bilan des personnes sous Antipaludéen de synthèse au sein du CHU Gabriel Montpied de Clermont Ferrand</b>	<b>46</b>
1. Pré requis	46
a. Interrogatoire	46
b. Dose / cumul	49
2. Examens psychophysique	50
a. L'acuité visuelle	50
Mesure de l'acuité visuelle de loin	51
L'acuité visuelle de près	51
b. Le champ visuel	53
FAST-12	54
FAST-fovéa	55
3. Examens anatomiques	55
a. Le fond d'œil	55

b. Tomographie en cohérence optique (OCT)	56
c. Imagerie en autofluorescence	58
4. Examens Electrophysiologiques	63
a. L'électrorétinogramme multifocal : ERG mf	63
i. Principe de l'ERG multifocal	63
ii. Conditions de genèse de l'ERG multifocal	64
• Choix de la stimulation	64
• Conditions de stimulations	66
• <i>Procédure de stimulation</i>	66
iii. Conditions de recueil et traitement du signal	67
• <i>Recueil du signal</i>	67
• <i>Traitement du signal</i>	68
iv. Caractéristiques des réponses	69
• Distribution spatiale des réponses	69
v. Représentation des résultats	70
vi. Conditions liées au sujet	72
vii. Limitations à l'enregistrement	73
viii. Origine des ondes de l'ERG multifocal	74
ix. Interprétation des résultats	76
b. L'électrorétinogramme Flashes	77
o Flashes Blanc	78
o Flashes Rouge	78
o Flashes Flickers	79
1. Recueil du signal	79
2. Traitement du signal	80
3. Caractéristiques des réponses	80
i. Caractéristiques des ondes-a, b, i, flicker	80
ii. Cone-response	80
iii. L'onde-a de la cone-response	81
iv. L'onde-b de la cone-response	81
v. La Photopic-negative-response (PhNR)	82
vi. L'onde-i de la cone-response	83
vii. Flicker-response	84
<b>B. Présentation de l'étude clinique</b>	<b>87</b>
1. Présentation de l'étude	87
2. Présentations de la population	87

a. Le sexe	87
b. La molécule prise	88
c. La pathologie	88
d. L'âge	89
e. La durée de traitement	89
f. Le cumul	89
g. La dose journalière par rapport a la masse du patient	89
h. Facteurs de risques	89
3. Les appareils	90
a. Clichés en auto fluorescence	90
b. Tomographie en cohérence optique (OCT)	90
c. ERGmf	90
4. Le protocole	91
5. Analyse des examens	91
a. Autofluorescence	91
b. OCT	93
c. ERGmf	95
6. Présentation de nos résultats	98
a. Présentation des dossiers et résultats obtenus	98
b. Synthèse des résultats	108
<b>DISCUSSION</b>	<b>109</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>110</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>111</b>





# INTRODUCTION

A travers le monde les antipaludéens de synthèse sont très utilisés dans le traitement préventif et curatif du paludisme ainsi que dans plusieurs pathologies tels que les lupus, polyarthrite Rhumatoïde, rhumatismes...

Actuellement, en France, environ 40 000 patients sont sous antipaludéens de synthèse au long cours, plus de 95 % d'entre eux sont sous hydroxychloroquine et moins de 5 % sous chloroquine. Bien que tous les auteurs confirment le besoin d'une surveillance, il existe une grande variabilité d'examens proposés dans ces bilans.

Dans ce mémoire je vous exposerai les principaux risques à la prise d'antipaludéens de synthèse et leur conséquence d'un point de vue ophtalmologique ; d'où la nécessité de réaliser un bilan.

Pour cela je vous proposerais une étude sur L'Intérêt Comparé de l'imagerie et de l'électrorétinographie multifocale dans le suivi des patients traités par Chloroquine ou Hydroxychloroquine au sein du CHU Gabriel Montpied de Clermont Ferrand.

# PARTIE I : PARTIE THEORIQUE

# I. Les Anti paludéens de synthèse

## A. Pré requis

### 1. Historique [20]

Le paludisme (ou malaria) est transmis à l'espèce humaine par un parasite, le Plasmodium, par le biais de moustiques (*les Anophèles*).

Le premier produit utilisé avec succès pour traiter les fièvres engendrées par le paludisme (ou malaria) est le quinquina, conséquence de la conquête espagnole de l'Amérique du Sud. En effet, les quinquinas sont un groupe d'une trentaine d'espèces d'arbres de la famille des *Rubiaceae* qui poussent sur le versant humide de la Cordillère des Andes, entre 1500 et 3500 mètres d'altitude, à l'état sauvage. A l'origine, ces régions montagneuses sont explorées par les missionnaires jésuites. Ceux-ci observent les traditions locales et constatent que les indiens absorbent contre les fièvres palustres une poudre de l'écorce d'un arbre, le quinquina.

Cette poudre sera exportée en Europe vers la fin du 16e siècle, sous le nom de poudre des jésuites.

Deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou, isolèrent en 1820 un alcaloïde fondamental de l'écorce de quinquina : la quinine.

La découverte des premiers antipaludéens de synthèse se fit beaucoup plus tard grâce aux travaux de recherche de chimistes allemands. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont nées pendant l'entre-deux guerres, à partir du cycle de base de la mépacrine. C'est en 1941, après l'invasion Japonaise de l'Indonésie, principal producteur de quinine, que l'utilisation des antipaludéens de synthèse se généralisa dans le traitement du paludisme. L'administration de chloroquine à grande échelle, à des militaires exposés au paludisme pendant la guerre de Corée se révéla très efficace.

C'est alors que les choses évoluent dans deux directions.

- l'obtention d'antipaludéens de synthèse, avec le même noyau de base : création de la Nivaquine® par les Américains, qui copient les produits de synthèse fabriqués par les

Allemands pendant la guerre. Dans les années 1950-1960, ces produits de synthèse, dont le coût de fabrication est très faible, tendent à remplacer la quinine d'extraction, plus chère.

- l'introduction de cultures de quinquina en Afrique de l'Ouest (Guinée, Cameroun, Côte d'Ivoire, Congo belge). Cela explique qu'à l'heure actuelle les principaux producteurs et exportateurs de quinquinas sont l'Indonésie et la République démocratique du Congo.

Les années 50 virent la découverte de nouveaux antipaludéens de synthèse (Proguanil, Pyriméthamine), mais certains d'entre eux tels que la Mépacrine ne survécurent pas à la révélation de leurs effets secondaires jugés trop sévères.

Les antipaludéens de synthèse supplantant l'extraction de quinine, l'usage de la quinine déclina ensuite jusque dans les années 1970. C'est à cette époque qu'apparaissent des souches de *Plasmodium* résistant aux antipaludéens de synthèse mais encore sensibles à la quinine. Les années 1980 voient alors le grand retour de l'utilisation de la quinine, utilisée en traitement curatif.

Dix ans plus tard, la découverte de leurs propriétés anti-inflammatoires leur valut un essor encore plus important dans la thérapeutique d'affections diverses, telles que le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite chronique évolutive. Cependant, l'administration usuelle dans ces pathologies, de doses massives et prolongées de ces molécules conduisit à l'apparition d'effets iatrogènes importants, dont l'un des plus graves est certainement l'atteinte rétinienne.

## 2. Deux molécules [17] [16]

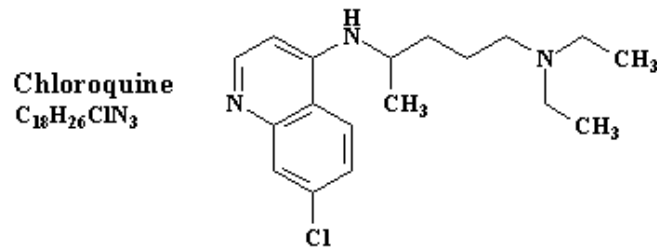
Malgré l'apparition de résistance, la chloroquine (Nivaquine®) reste le traitement de choix de l'infection à *Plasmodium falciparum* sensible. Dans certains pays, l'Hydroxychloroquine est indiquée en traitement curatif du paludisme lié à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum* non résistante, et non en traitement préventif. Elle ne bénéficie pas de ces indications en France.

Ces médicaments ont ensuite montré une efficacité thérapeutique dans de nombreuses maladies articulaires et auto-immunes, au premier rang desquelles on retrouve la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé, la sarcoïdose, le syndrome de

Gougerot-Sjögren... Ils sont aussi utilisés en traitement préventif des lucites.

Les antipaludéens sont souvent administrés à des malades ayant une polyarthrite rhumatoïde qui n'a pas réagi de façon optimale aux salicylés et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

a. *La Chloroquine (Nivaquine®)* [16] [17]



Titre : formule chimique de la chloroquine



Composition : C 67,59% ; H 8,19% ; CL 11,08% ; N 13,14%

Chloroquine sulfate exprimé en chloroquine (100mg)

Excipients : amidon de blé, sucre glace amylicé, silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium, gélatine.

La chloroquine est un dérivé synthétique obtenu à partir de l'acridine. Sa synthèse est basée sur celle de la quinacrine. (La quinacrine, dérivée de l'acridine, est constituée de trois noyaux aromatiques. Encore disponible aux Etats-Unis, elle n'est plus commercialisée en France.) La chloroquine est utilisée sous forme de sulfate (Nivaquine®), et dans les pays anglo-saxons

sous forme de diphosphate.

Comprimés sécable dosés à 100mg (blanc), étuis de 20 et de 100 sous plaquettes thermoformées de 10. Existe aussi en 300mg ou sirop dosé à 25mg/ 5ml.

Un comprimé de 100mg de Nivaquine® correspond à une dose de 76,5mg de chloroquine.

### Indication principale

Parasitologie : traitement curatif et préventif du paludisme

Rhumatologie : traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde

Dermatologie : Lupus érythémateux discoïde et subaigu

Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques

### Contre indications

- Hypersensibilité à la Chloroquine, à ses dérivés, ou à l'un des constituants de ce médicament.
- Rétinopathies (sauf en cas de traitement curatif du paludisme et si on ne dispose pas d'autre traitement antipaludique).
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

#### ➤ Absorption

L'absorption est rapide et intense. La chloroquine et ses dérivés sont absorbés le long du tractus gastro-intestinal. La prise de nourriture facilite cette absorption et augmente sa biodisponibilité. Les concentrations maximales sont obtenues entre la 2<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure suivant l'administration. Le pic de concentration sérique est atteint entre deux heures et quatre heures et demie après la prise.

#### ➤ Distribution

La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme. Son volume de distribution est de 800L/kg. Elle se fixe dans les globules rouges et dans les tissus contenant de la mélanine (peau, rétine). Les molécules s'accumulent dans les tissus riches en celle-ci

et y demeurent longtemps après l'arrêt du traitement. Sa concentration augmente dans les érythrocytes parasités. La chloroquine se fixe à 50% aux protéines plasmatiques (albumine, acide glycoprotéine, gamma-globulines).

➤ **Métabolisme**

Le métabolite principal est le séséthychloroquine, dont la concentration maximale est environ 30% de celle de la chloroquine, qui a sensiblement le même profil de distribution et une fixation tissulaire analogue. Son activité in vitro est semblable à celle de la chloroquine.

➤ **Élimination**

Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 7 jours. L'excrétion est essentiellement urinaire puisque 50 à 60% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, dont environ 70% sous formes inchangées, 25% sous forme de déséthylchloroquine et 5% sous forme d'autres métabolites. Cette élimination urinaire est très lente. De faibles quantités sont encore détectables dans le sang et dans les urines jusqu'à cinq ans après l'arrêt. La chloroquine s'accumule aussi au niveau de la rétine sensorielle.

## Posologie

Voie orale.

Afin d'éviter les nausées et les vomissements, administrer la chloroquine après les repas. Afin de prévenir la survenue de troubles du sommeil qui peuvent être liés au traitement, il est préférable d'absorber le comprimé après le repas du matin ou de midi.

## *Paludisme*

- Traitement curatif chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg (soit environ 1 an) :
  - Adulte de poids >= 60 kg :  
1<sup>er</sup> jour : 600 mg (6 comprimés) en 1 prise, puis 300 mg (3 comprimés)  
6 heures plus tard ;  
2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours : 300 mg (3 comprimés) en 1 prise par jour à heure fixe.

- Adulte et enfant dont le poids est compris entre 10 et 60 kg :  
1<sup>er</sup> jour : 10 mg/kg en 1 prise, puis 5 mg/kg 6 heures plus tard ;  
2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours : 5 mg/kg en 1 prise par jour.  
Pour l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés seront écrasés et mélangés dans un yaourt ou un peu de liquide sucré pour être administrés.

Une forme sirop est également disponible.

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, il faut suspecter une résistance du plasmodium à la chloroquine et envisager rapidement un autre traitement antipaludique.

- Traitement prophylactique chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 kg (soit environ 8 ans) : Le traitement sera débuté le jour du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.
  - Adulte : 100 mg (1 comprimé) par jour.
  - Enfant de plus de 30 kg : 1,7 mg/kg par jour.

#### *Autres indications*

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

#### *Traitement du lupus érythémateux discoïde ou subaigu*

Initialement 1 à 2 comprimés par jour (100 à 200 mg par jour) jusqu'à disparition des lésions, pouvant être augmenté à 4 comprimés (400 mg) par jour, en cas de non-réponse après 1 à 2 mois.

La posologie est réduite progressivement après obtention de la rémission à 100 mg par jour pendant plusieurs mois, voire 200 à 400 mg par semaine sur plusieurs années.



### *Traitement préventif des rechutes de lupus systémique*

Une posologie quotidienne en chloroquine inférieure à 5 mg/kg de poids idéal est en général suffisante. Traitement préventif des lucites : 2 à 3 comprimés par jour, à débiter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours, soit 200 à 300 mg de chloroquine par jour.

### *Traitement de la polyarthrite rhumatoïde*

2 à 3 comprimés par jour en traitement d'attaque, en doses fractionnées (soit 200 à 300 mg de chloroquine) ;  
1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, en doses fractionnées (soit 100 à 200 mg de chloroquine).

### *Effets indésirables éventuels*

#### *Troubles digestifs*

Fréquemment : possibilité d'intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements (cédant généralement, lors de la poursuite du traitement), diarrhées.

#### *Atteintes hépatiques*

Très rarement : élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

#### *Atteintes hématologiques*

Exceptionnellement : modifications de la formule sanguine à type de neutropénie, agranulocytose, thrombopénie.

#### *Atteintes psychiatriques*

Rarement : troubles psychiatriques (agitation, anxiété, agressivité, troubles du sommeil, confusion, hallucinations).

Exceptionnellement : épisodes psychotiques.

#### *Atteintes du système nerveux*

Très rarement : convulsions.

Fréquemment : céphalées et étourdissements.

Rarement et aux doses élevées : neuropathies (polynévrites).

#### *Atteintes visuelles*

Fréquemment : trouble de l'accommodation, vision floue.

Rarement et lors de traitement prolongé : opacités cornéennes (régressant à l'arrêt du traitement).

A ce jour, des cas de rétinopathies, liées à l'accumulation de chloroquine et pouvant conduire à des lésions irréversibles de la macula, ont été décrits chez des patients présentant une pathologie rhumatologique ou dermatologique et recevant un traitement au long cours et à doses élevées de chloroquine (plus de 4 mg/kg/jour). La fréquence n'est pas bien définie car très variable selon les patients, la posologie et la durée du traitement.

#### *Atteintes auditives*

Très rarement : acouphènes, surdité.

Atteintes de la peau et des annexes :

Fréquemment : réactions allergiques ou anaphylactoïdes (urticaire, oedème de Quincke), éruption cutanée, prurit.

Rarement : troubles de la pigmentation (pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses) ; exacerbation d'un psoriasis (régressant à l'arrêt du traitement), alopecie.

Exceptionnellement : dermite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité.

#### *Atteintes musculaires*

Rarement et aux doses élevées : myopathie.

### *Atteintes cardiovasculaires*

Exceptionnellement, des cardiomyopathies ont été décrites après administration de doses cumulées très élevées de chloroquine chez des sujets atteints d'une maladie systémique

### Surdosage

#### *Dose dangereuse*

Adulte : à partir de 2 g de chloroquine en 1 prise (soit plus de 20 comprimés en 1 prise).

Enfant : à partir de 25 mg/kg de chloroquine en 1 prise, soit pour un poids corporel de :

- 10 kg : à partir de 2 comprimés ;
- 20 kg : à partir de 5 comprimés ;
- 30 kg : à partir de 7 comprimés ;
- 40 kg : à partir de 10 comprimés.

La chloroquine est absorbée rapidement. Elle est hautement toxique lors de surdosages, particulièrement chez les enfants.

#### *Symptômes de surdosage en chloroquine :*

Céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, signes ECG (aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS) ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement.

Une hypokaliémie peut avoir lieu, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou de dysrythmie cardiaque.

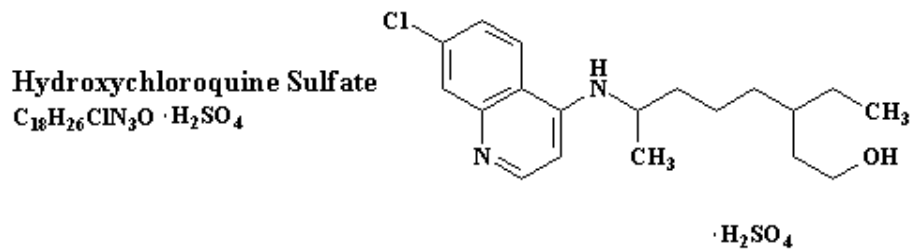
#### *Conduite à tenir*

Toute suspicion d'intoxication par la chloroquine impose l'hospitalisation. Quelle que soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par la chloroquine impose une prise en charge préhospitalière par un service mobile d'urgence. En attendant l'ambulance, une perfusion IV avec une solution de remplissage peut être posée.

L'hémodialyse ne permet pas une élimination rapide de la chloroquine en cas d'intoxication (la clairance de dialyse représente 15 % de la clairance totale).

L'acidification des urines, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et l'exsanguinotransfusion n'apportent pas de bénéfice en cas de surdosage à la chloroquine.

*b. L'Hydroxychloroquine (Plaquenil®)[16] [17]*



Titre : formule chimique de l'Hydroxychloroquine



Monographie du produit : PLAQUENIL® (sulfate d'hydroxychloroquine)

Comprimés dosés à 200 mg

Plaquenil® (sulfate d'hydroxychloroquine) appartient à la classe des amino-4 quinoléines.

Indication et usage clinique

Plaquenil® (sulfate d'hydroxychloroquine) est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux discoïde et disséminé chez des patients qui n'ont pas

répondu de manière satisfaisante à des médicaments dont le potentiel d'effets indésirables graves est moins grand.

#### Contre indication

- rétinopathie préexistante
- hypersensibilité connue aux amino-4 quinoléines
- utilisation chez les enfants de moins de 6 ans (les comprimés de 200 mg ne sont pas adaptés à un poids corporel < 35 kg)

#### ➤ Absorption

Après une prise orale d'hydroxychloroquine, on a une résorption rapide par le tractus digestif et la biodisponibilité est de 74%. On obtient un taux plasmatique maximale en 1 à 2 heures, durable par liaison aux protéines plasmatiques.

#### ➤ Distribution

L'hydroxychloroquine a une fixation protéique plasmatique modérée de 40% alors que sa fixation tissulaire est énorme avec une grande affinité pour les cellules mélaniques.

#### ➤ Métabolisme

La métabolisation se fait par alkylation et glycuconjugaison.

#### ➤ Élimination

L'élimination rénale est lente, la demi-vie de l'hydroxychloroquine est d'environ quarante jours.

#### Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

#### *Traitement de la polyarthrite rhumatoïde*

- Chez l'adulte :
  - 2 à 3 comprimés par jour en traitement d'attaque, en 2 ou 3 prises.

- 1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, en 1 ou 2 prises.
- Population pédiatrique :  
La dose minimale efficace doit être administrée et ne doit pas excéder 6,5 mg/kg/jour.  
Par conséquent, les comprimés de 200 mg ne sont pas adaptés pour une utilisation chez les enfants de moins de 31 kg.

#### *Lupus érythémateux discoïde ou subaigu*

Initialement, 1 à 2 comprimés par jour (200 à 400 mg/jour) jusqu'à disparition des lésions, posologie pouvant être augmentée à 3 comprimés (600 mg) par jour, en cas de non-réponse après 1 à 2 mois.

La posologie est réduite progressivement, après obtention de la rémission, à 100 mg par jour pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg par semaine sur plusieurs années.

#### *Prévention des rechutes de lupus systémique :*

Une posologie quotidienne en hydroxychloroquine inférieure à 7 mg/kg de poids idéal est en général suffisante.

#### *Prévention des lucites*

2 à 3 comprimés par jour, soit 400 à 600 mg d'hydroxychloroquine, à débiter 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis à poursuivre pendant les 15 premiers jours.

#### *Durée d'administration*

Elle peut se prolonger pendant plusieurs mois.

#### *Mode d'administration*

Voie orale.

Les comprimés sont à prendre après la fin des repas.

## Effet indésirable éventuel

Comme tous les médicaments, PLAQUÉNIL® peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10), fréquent (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10), peu fréquent (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100), rare (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000), très rare (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### *Effets oculaires*

Fréquent : vision floue, mauvaise adaptation de l'œil pour voir de loin puis de près.

Peu fréquent :

- Atteintes de la rétine (rétinopathies) avec des anomalies de la pigmentation de la rétine et des troubles du champ visuel (rétrécissement du champ visuel). En cas de rétinopathie, le traitement doit être arrêté. Les formes précoces semblent être réversibles après l'arrêt du traitement. Il existe cependant un risque de progression même après l'arrêt du traitement.

Ces atteintes peuvent donner ou non des symptômes tels qu'une perte partielle de la vision (scotome) ou une vision anormale des couleurs.

- Modifications au niveau de la cornée (œdème, dépôts cornéens). Ces atteintes peuvent donner ou non des symptômes tels que la vision de halos colorés ou une gêne à la lumière qui sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : Des cas d'atteinte de la macula qui est la partie de la rétine qui assure la vision ont été signalés et peuvent être irréversibles (maculopathies, 4 / 5 dégénérescence maculaire).

### *Effets digestifs*

Très fréquent : nausées, douleurs du ventre,

Fréquent : diarrhées, vomissements, perte d'appétit.

Ces symptômes disparaissent généralement lors de la diminution des doses ou après l'arrêt du traitement.

### *Effets sur la peau*

Fréquent : démangeaisons, éruption de boutons,

Peu fréquent : couleur ardoisée de la peau ou des muqueuses, décoloration des cheveux, chute des cheveux disparaissant généralement après l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : éruptions de bulles et décollement de la peau pouvant s'étendre à tout le corps et mettre votre vie en danger (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), réaction allergique généralisée avec fièvre, éruption cutanée, altération parfois de plusieurs organes (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), rougeur avec desquamation de la peau (dermite exfoliative), forte réaction cutanée lors d'une exposition au soleil ou aux U.V. (photosensibilité), survenue possible en début de traitement d'une éruption cutanée généralisée sous forme de pustules accompagnée de fièvre imposant l'arrêt immédiat du traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée), en cas de psoriasis, risque d'aggravation qui diminue après l'arrêt du traitement.

### *Allergie*

Fréquence indéterminée : urticaire, gonflement soudain du visage et du cou pouvant entraîner une difficulté pour respirer (angioedème) et bronchospasme (difficulté pour respirer).

### *Autres effets possibles*

Fréquent : maux de tête.

Peu fréquent : nervosité, bourdonnement d'oreilles, augmentation des enzymes du foie, troubles de la sensibilité et de la motricité



Fréquence indéterminée : convulsions, psychose, faiblesse musculaire progressive et atrophie musculaire (myopathie), atteinte cardiaque (cardiomyopathie pouvant conduire à une insuffisance cardiaque d'évolution fatale dans certains cas, surdité, baisse anormale du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), diminution du nombre des globules blancs (neutropénie, agranulocytose), des globules rouges (anémie) et des plaquettes (thrombopénie), appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines (aplasie médullaire), hépatite grave pouvant mettre en danger la vie du patient (hépatite fulminante).

Ce médicament peut déclencher une crise aiguë chez les personnes atteintes de porphyrie intermittente et une destruction brutale des globules rouges chez les personnes atteintes d'un déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (maladie héréditaire des globules rouges)

### Surdosage

#### *Symptômes de surdosage en hydroxychloroquine*

- Doses absorbées  $\geq 25\text{mg/kg}$
- Céphalées, étourdissements, troubles visuels, nausées, vomissements. Certains symptômes sont de valeur pronostique très péjorative : hypotension, collapsus cardiovasculaire, signes ECG (aplatissement de l'onde T, allongement de l'espace QT, élargissement du QRS) ; un arrêt respiratoire et cardiaque peut survenir brutalement et précocement. Une hypokaliémie peut avoir lieu, probablement due à une entrée de potassium dans les cellules, augmentant ainsi le risque de dysrythmie cardiaque. L'évolution peut être fatale en cas d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou de dysrythmie cardiaque.

### Conduite à tenir

Toute suspicion d'intoxication par l'hydroxychloroquine impose l'hospitalisation. Quelle que soit la dose supposée ingérée, toute intoxication par l'hydroxychloroquine impose une prise en charge préhospitalière par un service mobile d'urgence. En attendant l'ambulance, une perfusion IV avec une solution de remplissage 7 peut être posée.

Un surdosage en amino-4-quinoléine est particulièrement dangereux chez les nourrissons. De faibles doses de 1 à 2 g se sont avérées mortelles.

### **3. Précautions d'emploi**

Les hépatopathies, l'insuffisance rénale et le grand âge imposent une surveillance accrue, avec adaptation de la posologie.

La chloroquine induit une hypoprotéinémie et une diminution des concentrations des facteurs plaquettaires. L'Hydroxychloroquine se fixe au niveau des protéines plasmatiques et se concentre dans les cellules sanguines ; son dosage doit s'effectuer dans le sang et pas seulement dans le plasma, ce qui est difficile à réaliser.

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), la prise de chloroquine peut déclencher la survenue d'une crise hémolytique. Pour éviter d'éventuelles poussées aiguës de porphyrie, la posologie recommandée des antipaludéens de synthèse est de 2 comprimés par semaine chez des patients présentant une porphyrie cutanée tardive.

Les antipaludéens de synthèse ne peuvent être prescrits chez les sujets atteints de psoriasis que si le bénéfice attendu est justifié ; une aggravation des lésions, notamment pustuleuse, nécessite une surveillance rigoureuse.

La grossesse n'est pas une contre-indication absolue des APS. En zone de paludisme sensible, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments est favorable chez la femme enceinte. En cas de lupus érythémateux, étant donné les risques de poussée systémique, il est préférable de poursuivre l'hydroxychloroquine si elle a été commencée avant la

grossesse. L'introduction des APS en cours de grossesse ou d'allaitement n'est justifiée que si le bénéfice est démontré.

Enfin, les patients présentant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque doivent effectuer un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché.

Les informations générales ainsi les résultats de ce bilan pré-thérapeutique permettent de classer le patient en trois niveaux de risques :

- « à faible risque » si le patient est âgé de moins de 65 ans au début du traitement, s'il n'a pas eu de traitement antérieur par APS, si la dose quotidienne prescrite ne dépasse pas la dose maximale recommandée (6,5 mg/kg/j), s'il ne présente pas d'anomalies rénales ou hépatiques et qu'aucune pathologie rétinienne préexistante n'est connue ou n'a été découverte lors de ce bilan.

- « à risques, sans risques visuels initiaux » si le patient est âgé de plus de 65 ans et/ou a déjà reçu un traitement par APS depuis plus de 5 ans, et/ou est traité pour un lupus érythémateux disséminé et/ou si la dose quotidienne maximale prescrite dépasse la dose maximale recommandée et/ou s'il présente une anomalie rénale ou hépatique.

- « à risques, avec risques visuels initiaux » si le bilan pré-thérapeutique a mis en évidence une atteinte rétinienne existante. Dans ce cas, la découverte d'une telle atteinte devrait constituer une contre-indication à la mise en route du traitement par APS. Mais si la pathologie engage le pronostic vital du patient, il appartient au médecin prescripteur de juger de l'intérêt du traitement selon le rapport bénéfice/risque. Le patient devra impérativement être informé des risques visuels et de la nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière ; et toutes ces informations devront être clairement notées dans le dossier médical.

### Choix du médicament

La Chloroquine est réputée plus efficace que l'Hydroxychloroquine, mais elle engendre une toxicité plus élevée dans le cadre de la prévention du paludisme et le traitement du lupus que dans les autres affections (cela pourrait s'expliquer par des doses cumulées importantes). Cette observation a été confirmée par des études effectuées sur l'animal montrant que l'Hydroxychloroquine est environ 60% moins toxique que la chloroquine.

## 4. Pathologies

### a – Paludisme [15]

Le paludisme, également appelé « malaria », est la maladie parasitaire la plus répandue au monde puisqu'elle touche de 300 à 500 millions de personnes par an.

Due à un organisme unicellulaire, le plasmodium, qui s'attaque au globule rouge de l'hôte, il en existe 4 formes dont une seule est mortelle : le *plasmodium falciparum*.

On dispose aujourd'hui d'un traitement très efficace : les ACT (artémisinine-based combination therapy), alors que la maladie est devenue résistante aux anciens médicaments comme la chloroquine.

Le paludisme est transmis à l'homme par un moustique, l'anophèle femelle, qui pique pour se nourrir de sang et stimuler ainsi la production de ses oeufs. La ponte se fait principalement dans des eaux stagnantes (flaques d'eau, marais,...), - en latin, «palud» signifie «marais»- ce qui explique la recrudescence de la maladie en saison des pluies.

En piquant l'homme, le moustique injecte le parasite dans le sang de la personne piquée. Le parasite s'installe alors dans le foie où il se multiplie. Puis les parasites migrent dans le sang où ils tuent les globules rouges. Quand un moustique sain pique une personne infectée, il devient à son tour porteur du parasite, et le transmettra lorsqu'il piquera une personne saine.

Les symptômes du paludisme apparaissent 9 à 14 jours après la piqûre. En règle générale, le paludisme s'accompagne de fièvres importantes, frissons, douleurs articulaires, courbatures, nausées.... Il peut aussi se manifester chez l'enfant par des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements) ou des troubles de la conscience (sommolence, délire, coma). Chez le bébé, il peut entraîner l'impossibilité de boire ou de téter. Plus fréquents chez l'adulte, les troubles rénaux ou encore l'œdème aigu du poumon sont presque toujours fatals.

En l'absence de traitement, la maladie peut être mortelle, surtout chez les personnes les plus vulnérables (enfants, femmes enceintes, personnes âgées, etc.).

### b - Polyarthrite Rhumatoïde [19] [20]

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique. C'est à dire

qu'il s'agit d'une maladie articulaire qui s'accompagne d'une inflammation de la synoviale et qui va durer. La synoviale est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation.

Au cours de la PR, cette membrane est le siège d'une inflammation. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Celle-ci gonfle et devient douloureuse. Il y a un épanchement de synovie. Ce phénomène se produit dans chaque rhumatisme où il existe une inflammation d'une articulation. Mais il se caractérise au cours de la PR, par le fait que les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement. Il en résulte un épaississement de cette membrane que l'on appelle pannus synovial.

Si l'inflammation de la synoviale persiste, des conséquences surviennent sur tous les éléments de l'articulation (cartilage, os situé sous le cartilage) mais aussi sur ceux qui l'entourent (ligaments, tendons) vont survenir. Ainsi, les lésions du cartilage et de l'os au-dessous surviennent lorsque le pannus synovial et les enzymes inflammatoires contenus dans le liquide se mettent à agresser ces structures. Les tendons qui entourent l'articulation sont également touchés et participent, en l'absence de traitement, au développement des dégâts, puis des déformations articulaires.

La douleur et la gêne fonctionnelle qui caractérisent la PR sont dues soit à l'inflammation, soit aux lésions du cartilage et de l'os situé au-dessous.

Dans le cas de la PR, plusieurs articulations sont touchées, c'est pour cette raison que l'on parle de polyarthrite.

C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. On la qualifie également de maladie systémique car elle ne touche pas seulement les articulations et divers organes peuvent être atteints. Elle fait partie des maladies auto-immunes, car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto-anticorps.

L'immunité est ce qui permet de reconnaître un agent étranger comme extérieur à soi pour pouvoir l'éliminer. L'immunité permet aussi à chacun d'entre nous de reconnaître des organes comme étant les siens afin de les tolérer et de ne pas déclencher de réponse contre eux. Lorsqu'il existe un trouble de l'immunité comme au cours de la PR, les articulations peuvent être reconnues comme étrangères et donc agressées. Une des objectifs du

traitement sera de rétablir la tolérance contre ses propres articulations

### *c - Sarcoïdose [14]*

La sarcoïdose est une maladie de cause inconnue qui peut toucher plusieurs organes, en particulier les poumons et les ganglions lymphatiques. Elle est caractérisée par la formation d'amas de cellules, appelés « granulomes sarcoïdiens », jouant un rôle dans l'inflammation. Ces amas se forment principalement dans les poumons, mais ils peuvent toucher n'importe quel organe, et notamment les articulations, la peau, les yeux, le cœur, le système nerveux, les reins...

Dans la plupart des cas, le nombre d'organes touchés est compris entre 2 et 4. Les granulomes n'entraînent parfois aucun signe, mais il peut y avoir des manifestations très variables d'un malade à l'autre. La sarcoïdose est aussi appelée maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Les manifestations de la sarcoïdose sont très diverses. Le signe le plus fréquent est une toux, persistant plus de 15 jours. La maladie peut aussi se révéler par des lésions de la peau, des troubles visuels ou une rougeur de l'œil, ou encore par une augmentation du volume des ganglions. Les symptômes généraux comme la fatigue, la fièvre, ou une perte de poids sont très fréquents (un tiers des malades) et peuvent même être les seuls signes de la maladie.

L'hydroxychloroquine peut être très efficace sur les lésions cutanées peu sévères et isolées.

### *d - Syndrome de Gougerot-Sjögren [13]*

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte de l'ensemble du système glandulaire exocrine. Il se manifeste par un syndrome sec, touchant plus particulièrement les glandes salivaires et les glandes lacrymales, associé à des manifestations systémiques auto-immunes.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est dit primaire ou primitif lorsqu'il n'est pas associé à une autre maladie auto-immune (environ 50% des cas).

Il est dit secondaire lorsqu'il est associé à une autre maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, sclérodémie, dermato ou poly-myosite, thyroïdite auto-

immune, cirrhose biliaire primitive ....).

C'est une maladie systémique car, outre les glandes exocrines, de nombreux organes peuvent être atteints. Parmi les personnes atteintes, les femmes représentent 90% des cas.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif a une prévalence d'environ 0,02 %, ce qui en fait une maladie rare.

### ***e - Lupus érythémateux, systémique [19] [20]***

Le lupus érythémateux disséminé, ou lupus érythémateux systémique, est une maladie inflammatoire chronique. C'est une pathologie liée à un dysfonctionnement des défenses immunitaires. Elle survient surtout dans certains contextes : prédisposition génétique, facteurs hormonaux, prise de médicaments...

Le lupus érythémateux disséminé, également appelé lupus érythémateux systémique, est une maladie inflammatoire chronique auto-immune (due à un dérèglement du système immunitaire).

Le terme de "lupus" évoque un symptôme caractéristique de cette affection : une éruption cutanée sur le visage, en forme de masque appelé "loup" (du latin lupus). La maladie peut aussi toucher d'autres parties du corps (systèmes nerveux, veineux, digestif, articulaire, musculaire, etc.) Le lupus érythémateux disséminé ou systémique est une maladie auto-immune. Dans cette maladie, le système immunitaire, qui protège contre les microbes ou les substances étrangères à l'organisme, se dérègle et se retourne contre les propres cellules de l'organisme. Il produit ainsi des anticorps spécifiques, nommés "auto-anticorps". Cette attaque par les auto-anticorps est responsable de réactions inflammatoires et de lésions de divers tissus : vaisseaux, peau, articulations, muscles, cellules du sang...

La maladie évolue ensuite par poussées entrecoupées de périodes d'accalmie.

### **B. Risque de toxicité oculaire [4] [5] [11]**

La chloroquine, substance présentant une affinité pour la mélanine, s'accumule facilement au niveau des structures pigmentées de l'œil : cornée, muscles ciliaires, choroïde et surtout dans l'épithélium pigmentaire rétinien.

## 1. Thésaurismoses Cornéennes [12]

Ces dépôts siégeant dans les couches profondes de l'épithélium cornéen, peuvent apparaître deux à trois semaines seulement après le début du traitement, à doses normales. Ils se présentent comme des opacités ponctiformes disposées sous forme de lignes convergentes vers le centre de la cornée, donnant un aspect de « tourbillon » aussi décrite en « moustaches de chats ». Ces lésions sont toujours bilatérales et à peu près symétriques. Elles peuvent s'accompagner d'un œdème discret, superficiel, donnant à la cornée un aspect légèrement trouble. Cette forme d'imprégnation épithéliale, « la cornea verticillata », est semblable à celle rencontrée chez les patients traités par l'Amiodarone<sup>®</sup>. L'examen à la lampe à fente permet de mettre en évidence ces dépôts verciformes au niveau de la cornée. Les symptômes se manifestent par une impression de halo autour de sources lumineuses, une impression de brouillard, de manque de netteté de la vision, diplopie ou par une photophobie, mais l'acuité visuelle n'est pas diminuée. Ces dépôts cornéens sont sans conséquences fonctionnelles et disparaissent en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Ils n'imposent pas l'interruption du traitement.



Titre : Thésaurismoses cornéenne



## 2. Troubles de la motricité extrinsèque et intrinsèque [19] [20]

Il s'agit principalement de difficultés de l'accommodation du cristallin par parésie des muscles ciliaires (neuromyopathies entraînés par les APS). Le sujet peut ressentir des difficultés dans la vision de près quelques heures après la prise de l'APS et s'atténuant ensuite très rapidement. Des troubles oculomoteurs ont également été décrits, à type de ptosis ou de paralysies oculomotrices passagères entraînant une diplopie. Tous ces phénomènes sont transitoires et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Une simple diminution de posologie pourrait être bénéfique.

## 3. Atteinte de la rétine [4] [5] [11]

C'est en 1957 par Cambioggi que fut décrite pour la première fois la toxicité maculaire due à la chloroquine. Le premier cas de rétinopathie fut présenté par Hobbs et al. en 1959 et c'est en 1967 que Bernstein rapporta la première rétinopathie liée à l'hydroxychloroquine. La Chloroquine est en général considérée comme plus toxique. Il y a en effet davantage de cas de maculopathie attribuée à celle-ci plutôt qu'à l'hydroxychloroquine en l'absence de véritable étude comparative. Il s'agit de la complication la plus redoutée. Sa gravité vient de l'irréversibilité des lésions, voire de leur aggravation ou même de leur apparition après arrêt du traitement chez certains patients et au fait qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs. Elle résulte de l'accumulation de métabolites toxiques au niveau de l'épithélium pigmentaire et prédomine au niveau de la macula, d'où l'appellation de « maculopathie aux APS ».

### *a. Aspects pharmacologiques*

La chloroquine se fixe sur tous les tissus riches en mélanine en se liant aux nucléoprotéines et aux acides nucléiques intracellulaires, compromettant ainsi la synthèse protéique au sein des cellules épithéliales. Les modifications fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire sembleraient liées à une altération de leurs lysosomes qui permettent la phagocytose des articles externes des photorécepteurs. L'atteinte rétinienne ne serait donc pas liée à une altération directe des cellules épithéliales. Cependant, plusieurs mécanismes de la maculopathie sont évoqués : La chloroquine semblerait d'abord se fixer au niveau des corps des cellules ganglionnaires laissant intactes les autres couches de la rétine, puis se fixerait

ensuite relativement rapidement sur les photorécepteurs, finalement sur l'épithélium pigmentaire et sur la choroïde plus tardivement.

Enfin, l'absorption de l'hydroxychloroquine présente une grande variation inter-individuelle, expliquant que certains patients ne développent pas la toxicité malgré des doses cumulées très importantes.

Des études génétiques sont en cours afin de déterminer le lien entre un éventuel facteur génétique concernant des mutations sur le gène ABCR et cette intoxication. Certains patients pourraient présenter une prédisposition à développer cette maculopathie toxique par la présence d'une mutation du gène ABCR incriminé dans la maladie de Stargardt.

La plupart des auteurs reconnaissent que la survenue d'une rétinopathie dépend de la dose administrée quotidiennement, de la dose totale et de la durée du traitement. La dose cumulée reste un élément primordial.

### *b. Symptomatologie*

Les patients, atteints de maculopathie aux APS, peuvent être longtemps asymptomatiques. Certains peuvent se plaindre de difficultés à la lecture, de photophobie, de photopsie voire cyanopsie, de troubles de la vision éloignée ou de scotomes.

### *c. Clinique*

L'atteinte débute généralement dans la région périfovéolaire (entre 2 et 10 degrés autour de la fovéa) où la densité de pigments est la plus grande. Il est à remarquer que les corps des cellules ganglionnaires ont une densité maximale sur les 12 degrés centraux autour de la fovéa. Cette disposition anatomique pourrait expliquer que leur altération, dans un premier temps, se manifeste dans la zone périfovéale, avec conservation du fonctionnement de la zone fovéolaire. L'atteinte maculaire est en général bilatérale. Une maculopathie unilatérale est un critère insuffisant de diagnostic.

On peut classer cette altération de la fonction rétinienne en trois stades évolutifs :

- le stade préclinique ou prémaculopathie,

- le stade de maculopathie confirmée,
- et enfin, le stade de rétinopathie avérée (maculopathie en « œil de bœuf »).

➤ Le stade préclinique ou prémaculopathie

Dans un premier temps, une irrégularité de l'épithélium pigmentaire maculaire est observée. A ce stade, l'acuité visuelle est conservée ; le fond d'œil et les angiographies sont tout à fait normaux. Le patient ne ressent aucune gêne fonctionnelle. Cependant, un ou plusieurs examens complémentaires, à savoir le champ visuel, l'OCT maculaire, l'électrorétinogramme peuvent présenter des altérations signalant ces dysfonctionnements périfovéolaires. La vision des couleurs est altérée de façon très précoce avec l'apparition d'une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune correspondant à une atteinte de l'épithélium pigmentaire. Mais cette dyschromatopsie n'est pas spécifique. On peut aussi retrouver de discrets scotomes péricentraux au champ visuel. De même, l'électrorétinogramme se détériore ; le tracé commence à révéler quelques déficits. Cette phase correspond à la période dite « d'imprégnation », dont la durée est très variable selon la sensibilité propre de chaque individu. L'atteinte est réversible à l'arrêt du traitement voire à la diminution de la posologie. D'où l'intérêt de mettre en évidence ces modifications débutantes du fonctionnement périfovéolaires pour éviter le passage à la phase « d'intoxication » avec la survenue d'une maculopathie cécitante.

➤ Le stade de maculopathie confirmée

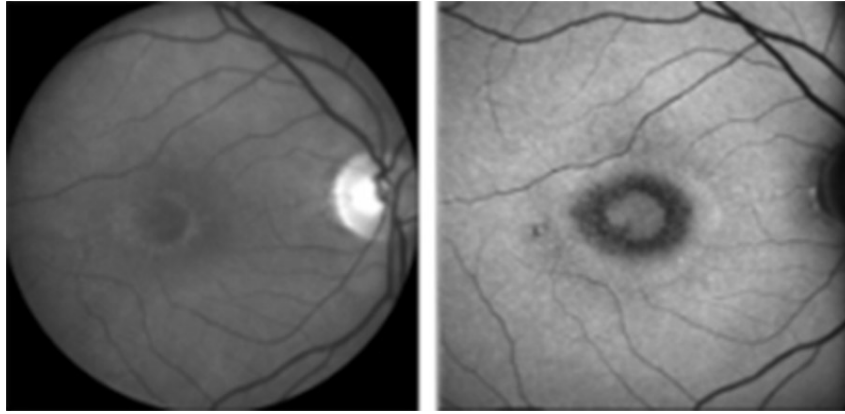
C'est malheureusement souvent à ce stade que le diagnostic est posé. Il est caractérisé par l'apparition d'un granité périfovéolaire au niveau de l'épithélium pigmentaire et par la perte du reflet fovéolaire. On a une perte de la précision des limites de la macula, avec un aspect dit « en bave d'escargot ».

L'examen du champ visuel met en évidence ce scotome annulaire péricentral, responsable d'une baisse progressive de l'acuité visuelle, mais n'atteignant pas le point de fixation central. Seuls les seuils périfovéolaires sont abaissés : il s'agit d'une atteinte périfovéolaire pure. On note par ailleurs l'apparition d'une dyschromatopsie d'axe rouge-vert s'associant à celle d'axe bleu-jaune, et continuant à s'accroître si l'intoxication se poursuit. Dans un

même temps, l'onde b du tracé électrorétinographique est abaissée et les signes angiographiques commencent à se dessiner. Ces lésions sont irréversibles et peuvent même continuer à progresser malgré l'arrêt du traitement.

➤ Le stade de maculopathie avérée ou maculopathie en « œil de bœuf »

La maculopathie aux APS correspond à une perte de l'acuité visuelle bilatérale, sévère et irréversible associée à une dépigmentation en anneau autour de la fovéa. C'est cette dépigmentation centro-maculaire avec épargne fovéolaire qui correspond à la fameuse maculopathie en « œil de bœuf ». Ces modifications pigmentaires maculaires ne peuvent être visibles que par un fond d'œil ou par une angiographie rétinienne, montrant cette plage fovéolaire plus pigmentée, entourée d'une zone plus claire, elle-même encerclée par une bande de migration pigmentaire. Sur les clichés d'angiographie à la fluorescéine, on observe l'hyperplasie centrale et l'atrophie périphérique de l'épithélium pigmentaire. La chloroquine a une toxicité plus grande que l'hydroxychloroquine. La présence d'un groupement hydroxyle sur l'hydroxychloroquine limite le passage de la barrière hémato-rétinienne. Dans ce cas, le colorant peut atteindre la rétine, contrairement à l'hydroxychloroquine où la choriocapillaire ne semble pas atteinte. Cette maculopathie se traduit par une dyschromatopsie sans axe mise en évidence par le panel D15 désaturé de Lanthony. La vision des couleurs devient alors anarchique. Il apparaît un scotome annulaire péricentral réalisant un véritable « trou » sur les champs visuels centraux. Et on commence à voir une petite diminution du pic fovéolaire marquant une légère atteinte centrale. Les résultats des examens électrophysiologiques sont également altérés mais ces modifications peuvent être incomplètes. Il existe en effet un facteur de variation interindividuelle important. A ce stade, les sujets ressentent des signes fonctionnels et se plaignent d'une baisse d'acuité visuelle de loin et de près, d'une gêne à la lecture, de photophobie, d'hallucinations visuelles d'une sensation de mouches volantes ou parfois de brouillard. La découverte de cette maculopathie impose l'arrêt immédiat de la prise d'APS, car elle révèle la dégénérescence définitive de l'épithélium rétinien. Malgré l'arrêt du traitement, cette maculopathie est rarement réversible. De plus, elle peut se stabiliser mais aussi continuer d'évoluer sur plusieurs années.



Titre : Illustration d'une maculopathie aux APS de type « œil de bœuf »

➤ Extension de la maculopathie

Dans les cas les plus graves, les modifications pigmentaires s'étendent à tout le fond d'œil. On observe une dépigmentation diffuse de la rétine centrale et périphérique, prenant un aspect « poivre et sel » : c'est-à-dire une alternance de grains pigmentés et de petites taches atrophiques et un rétrécissement des vaisseaux rétiniens. On parle de pseudo-rétinite pigmentaire. Le scotome péricentral s'agrandit. A ce niveau, l'acuité visuelle de loin et de près sont effondrées et le champ visuel périphérique est atteint. Il ne reste alors qu'un seul îlot de vision central mais qui, dans les cas avancés, heureusement très rares, peut être amené à disparaître et conduire à la cécité complète. La papille est pâle. L'angiographie révèle l'atrophie de la choriocapillaire. A ce stade ultime, le diagnostic différentiel avec la rétinite pigmentaire d'origine génétique s'impose.

### **C. La surveillance de l'intoxication aux Antipaludéens de synthèses dans le monde**

A travers le monde les antipaludéens de synthèse sont très utilisés dans le traitement préventif et curatif du paludisme ainsi que dans plusieurs pathologies tels que les lupus, polyarthrite Rhumatoïde, rhumatismes...

Bien que la nécessité d'une surveillance ophtalmologique des patients traités par antipaludéens de synthèse soit quasiment admise par tous, aucun protocole n'a fait vraiment

l'unanimité. Les examens réalisés pour le suivi de ces patients varis d'un pays a l'autre mais aussi au sein d'un même pays par exemple : entre les différents hôpitaux français. De même leur fréquence est sujette à discussion.

## 1. Les recommandations des Laboratoires pharmaceutiques

- ❖ Sanofi Aventis a publié une révision de la monographie du Plaquenil® datant du 30 mai 2014, cette révision a été fournie par : sanofi-aventis Canada Inc. 2905, Place Louis R.-Renaud Laval (Québec)

Du point de vue ophtalmologique :

On était observé des lésions rétiniennes irréversibles chez certains patients ayant suivi un traitement de longue durée ou à fortes doses d'amino-4 quinoléines contre le lupus érythémateux discoïde ou disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde. Avant de commencer un traitement de longue durée, il convient donc de faire un examen ophtalmoscopique soigneux des 2 yeux pour évaluer l'acuité visuelle, le champ visuel central et la vision des couleurs ainsi qu'un examen du fond de l'œil.

Par la suite, l'examen devra être refait 1 fois par an au moins.

La toxicité rétinienne est largement liée à la dose. Le risque de lésion rétinienne est faible aux doses quotidiennes ne dépassant pas 6,5 mg/kg de poids corporel idéal (maigre). Les doses supérieures à la dose quotidienne recommandée augmentent fortement le risque de toxicité rétinienne.

Cet examen devrait être plus fréquent et adapté au patient dans les situations suivantes :

- dose quotidienne dépassant 6,5 mg/kg de poids corporel idéal (maigre). Le poids corporel absolu utilisé comme guide posologique pourrait se traduire par un surdosage chez les obèses
- insuffisance rénale
- dose cumulée supérieure à 200 g
- personne âgée
- acuité visuelle réduite.

En présence d'indications d'anomalie de l'acuité visuelle, du champ visuel ou des zones maculaires de la rétine (par exemple, changement pigmentaire, perte du reflet fovéal) ou de symptômes visuels (par exemple, stries et éclairs lumineux, vision anormale des couleurs)

qui ne peuvent être complètement expliqués par une difficulté d'accommodation ou par des opacités cornéennes, il convient d'arrêter immédiatement l'administration du médicament. Le patient devrait être surveillé étroitement pour déceler une évolution possible de ces anomalies. Les altérations de la rétine (et les troubles visuels) peuvent évoluer même après l'arrêt du traitement. Les méthodes recommandées pour le diagnostic précoce de la rétinopathie sont : 1) l'examen du fond de l'œil pour déceler les perturbations pigmentaires fines ou la perte du reflet fovéal et 2) les examens du champ visuel central (avec un petit objet rouge) pour l'évaluation d'un scotome péricentral ou paracentral ou la détermination de seuils rétinien au rouge. Les symptômes visuels inexpliqués, tels les stries ou les éclairs lumineux, devraient être aussi considérés comme des manifestations possibles d'une rétinopathie.

❖ Sanofi Aventis France au sujet de la Nivaquine®

Chez les patients atteints d'affections rhumatologiques ou dermatologiques traités au long cours par des doses élevées de chloroquine, une rétinopathie peut survenir. Afin de dépister les complications rétinien liées à l'utilisation de la chloroquine, qui peut exceptionnellement mener à une maculopathie irréversible, il conviendra de rechercher une anomalie ophtalmologique avant le début ou dans les premières semaines du traitement chez les patients pour lesquels un traitement au long cours est envisagé. Cette recherche d'une anomalie ophtalmologique peut être effectuée par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels et une évaluation de l'acuité visuelle par lecture de textes et de caractères de différentes tailles avec chaque œil séparément. En cours de traitement, les modalités et la fréquence de surveillance ophtalmologique sont à définir en fonction de :

- La dose quotidienne prescrite : les doses de chloroquine inférieures à 4 mg/kg/j sont considérées comme les doses à faible risque.
- La durée du traitement : aux doses inférieures à 4 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années du traitement.
- La présence de facteurs de risque supplémentaires comme l'âge du patient supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique, l'existence éventuelle d'une atteinte oculaire préalable.

- Chez les patients avec une acuité visuelle normale, traités par les doses de chloroquine considérées comme les doses à faible risque et sans autre facteur de risque préalable, un suivi clinique simple peut être effectué une fois par an (questionnaire, évaluation de l'acuité visuelle). Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante ou un autre facteur de risque, un suivi ophtalmologique adapté plus rapproché peut être effectué.

## **2. Surveillance sur le continent Américain**

### *Nord Amérique*

Des recommandations sur la surveillance ophtalmologique des patients sous hydroxychloroquine ou chloroquine au long cours, ont été publiées par l'American Academy of Ophthalmology. Ces révisions ont été effectuées à la lumière des nouvelles données sur la prévalence de la toxicité rétinienne et la sensibilité des nouvelles techniques diagnostiques. Les examens suivants ne font plus partie de la liste des techniques de dépistages acceptables : la grille d'Amsler, la vision des couleurs, l'angiographie à la fluorescéine, l'électrorétinogramme en champ total et l'électro-oculogramme.

La surveillance repose sur l'examen ophtalmologique avec fond d'œil associé à un champ visuel des dix degrés centraux automatisé et, si possible, à un examen complémentaire objectifs de la zone maculaire : électrorétinogramme multifocal et /ou clichés en auto-fluorescence du fond d'œil et/ ou tomographie de cohérence optique domaine spectral. Le dépistage doit comporter un examen de référence, puis un examen annuel qui doit démarrer au maximum cinq ans après le début du traitement.

## **3. Amérique du Sud, Asie, Afrique**

Le paludisme est une maladie qui peut être grave et qui doit être traitée rapidement.

Dans certaines régions, ce parasite peut être résistant à l'action de la chloroquine (Asie du Sud-Est, Indonésie, Nord de l'Amérique du Sud, certains pays d'Afrique). Il est indiqué également pour le traitement de suppression et le traitement des crises aiguës du paludisme dû à *P. vivax*, à *P. malariae*, à *P. ovale* et à des souches sensibles de *P. falciparum*. Il est



inactif contre les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax*, de *P. malariae* et de *P. ovale* et, par conséquent, ne prévient ni l'infection en administration prophylactique ni la récurrence d'infection par ces organismes. Hors dans ces régions peu médicalisées les antipaludéens de synthèse n'étaient utilisés que dans un but préventif et curatif du paludisme, ils ont été remplacés par d'autres traitements.

#### 4. En Afrique

Cependant dans quelques Pays d'Afrique une surveillance peut être réalisée, cela dépend beaucoup des conditions économiques.

##### ❖ Au Maroc, au Centre Hospitalier de Rabat,

Le bilan des antipaludéens de synthèse s'effectue au cours de la première année de traitement puis tous les deux ans jusqu'au cumul de 1000g d'hydroxychloroquine, puis tous les ans. Le bilan se compose d'un champ visuel central de type Humphrey 10-2, un OCT maculaire et un ERG multifocal, suivi d'une consultation ophtalmologique avec prise de pression intra oculaire, acuité visuelle et fond d'œil.

##### ❖ Au Togo, à l'hôpital de Lomé

Les recommandations sont : un suivi ophtalmologique avec une consultation pour réaliser le fond d'œil et la prise de l'acuité visuelle. Si suspicion d'intoxication une angiographie à la fluorescéine sera réalisée. En dépistage courant, la grille d'Amsler et une vision des couleurs seront réalisées. Le manque de moyen et la rareté des hôpitaux expliquent le peu de suivi. D'autant plus que les Antipaludéens de synthèse ne sont presque plus utilisés dans ce pays à cause de la résistance des souches de moustiques, la surveillance vise surtout les personnes ayant eu plusieurs années de traitement.

#### 5. En Europe

##### a. En Belgique

##### ❖ Au Centre Hospitalier universitaire de Liège, dans le service du PR Jean-Marie RAKIC

Un bilan de début de traitement est réalisé avec une consultation ophtalmologique, avec fond d'œil et acuité visuelle puis des examens complémentaires tels que un champ visuel central, une vision des couleurs et un OCT maculaire. Le bilan sera effectué tous les 2 ans en l'absence de signe de pathologie oculaire ou de facteurs de risque.

#### b. En Suisse

- ❖ A Genève au Centre hospitalier Universitaire, dans le service du Professeure Gabriele Thumann

Le rythme de surveillance est de 18 mois en l'absence de facteurs de risque, tous les ans en présence d'un seul facteur de risque, et tous les 6 mois s'il existe plusieurs facteurs de risques ou si la durée de traitement est de plus de 10 ans ou si une anomalie rétinienne préexiste. En cas d'anomalie des deux examens, un contrôle 6 mois plus tard puis de diminuer la posologie si l'une des anomalies persiste. En cas d'anomalie des deux examens, il est conseillé de faire une angiographie, de diminuer la posologie et d'effectuer un contrôle 4 mois plus tard ; Il se compose d'une consultation ophtalmologique avec acuité visuelle et fond d'œil ainsi que d'examens complémentaires tels que : OCT maculaire, Champ visuel central, ERGmf

#### c. En France

Comme dans la plupart des pays Européens, les recommandations suivies sont celle de l'American Academy of Ophtalmology.

Cependant chaque Hôpital ou centre ophtalmologique adapte le bilan selon leur gré, mais aussi selon la formation du personnel et les moyens mis a disposition.

Après avoir contacté plusieurs centres, voici quelques exemples de bilan réalisé dans des hôpitaux Français effectuant régulièrement ces suivis :

- ❖ Centre Hospitalier de Amiens

Le bilan est effectué dans les premiers mois après le début du traitement puis tout les 24 mois. Il se compose d'un champ visuel central de type Humphrey 10.2, d'un OCT maculaire,

d'un ERG mf ainsi que une consultation avec prise d'acuité visuelle et fond d'œil. Après 5 ans de traitement la surveillance passe a un bilan annuel.

- ❖ Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux dans le service du Pr Jean-francois KOROBELNIK

Le bilan est effectué dans les premiers mois après le début du traitement puis tout les 18mois. Il se compose d'un champ visuel central de type Humphrey 10.2, d'un OCT maculaire, d'un ERG mf ainsi que une consultation avec prise d'acuité visuelle et fond d'œil.

- ❖ Centre Hospitalier Universitaire de Caen (14000), dans le service du Pr Frédéric MOURIAUX

Le bilan est réalisé tous les ans, puis tous les 6 mois pour un traitement par APS de plus de 10 ans d'ancienneté ou pour les patients à risque, présentant par exemple une pathologie rétinienne.

En complément de l'examen ophtalmologique: acuité visuelle, réfraction et fond d'œil.

- vision des couleurs 15 HUE désaturé
- champ visuel stat 10 METROVISION (ou HUMPHREY 10/2 sita-standard)
- ERG : pour un patient vu pour la première fois: ERG global (bâtonnets, mixte, potentiels oscillatoires, cônes, flickers) électrodes collées, protocole court ( 10 mn d'adaptation à l'obscurité, 7 mn d'adaptation à la lumière); pour l'examen suivant: ERG multifocal, programme standard hexagones ajustés, programme 61
- parfois, à la demande de l'ophtalmologiste: OCT maculaire

- ❖ Centre Hospitalier de Limoges, dans le service du Pr ROBERT

Le bilan est réalisé dans la première année de traitement, puis tout les ans avec acuité visuelle, pression intra oculaire, fond d'œil, champ visuel central de type Humphrey 10-2 et un OCT maculaire. Puis au bout de 5ans de traitement le bilan s'enrichit d'un ERGmf.

Si le bilan initial présente des anomalies l'ERGmf peut être effectué plus tôt, selon l'avis de l'ophtalmologiste référent.

❖ Centre Hospitalier de Lyon

Le bilan est réalisé en début de traitement puis tous les ans. Il se compose d'un champ visuel central de type Humphrey 10.2, vision des couleurs (test HUE), une angiographie fluorescéine, d'un oct maculaire avec consultation, acuité visuelle, prise de tension intra oculaire et fond d'œil. L'ERG mf n'est fait que aux patients ayant l'un des facteurs de risque (Age > 65ans, insuffisance rénale et/ou hépatique, antécédent ophtalmologique, dose > 6,5 mg/kg/j, prise de Nivaquine ou cumul de plus de 1000g de Plaquenil). Mais il reste même dans ce cas peut utilisé car c'est un examen long à réaliser.

❖ Centre Hospitalier Universitaire de Marseille (13385), dans le service du Pr Bernard RIDINGS

Le bilan est effectué 1an après le commencement du traitement puis tous les 18mois, il se compose d'une consultation avec acuité visuelle et fond d'œil ainsi que d'un champ visuel 10.2, d'une vision des couleurs de type 15 HUE et d'un OCT maculaire.

❖ Institut Mutualiste Montsouris (75014)

Le bilan est réalisé en début de traitement puis tous les 18mois. Il se compose d'un champ visuel central et un oct maculaire ainsi qu'une consultation ophtalmologique avec acuité visuelle et fond d'œil.

❖ Centre Hospitalier de Poitiers dans le service du Dr Michèle BOISSONNOT

Selon les prescripteurs le bilan est effectué dans les 6 premiers mois après commencement du traitement puis tout les 18mois. Il se compose d'une consultation avec acuité visuelle, prise de tension intra oculaire et fond d'œil ainsi que d'un champ visuel central, une vision des couleurs de type HUE et un OCT maculaire.

❖ Centre Hospitalier de Pont Saint Esprit (30134)

Le bilan est effectué dans les premiers mois après le début du traitement puis tout les 18mois. Il se compose d'un champ visuel central 10.2, d'un OCT maculaire ainsi que une consultation avec prise d'acuité visuelle et fond d'œil.

- ❖ Centre Hospitalier Universitaire Rangueil de Toulouse (31059), dans le service du Pr MALECAZE François

Le bilan est effectué en début de traitement puis au bout de 5ans de traitement si absence de risques ( Age > 65ans, insuffisance rénale et/ou hépatique, antécédent ophtalmologique, dose > 6,5 mg/kg/j, prise de Nivaquine ). Il se comprend une consultation avec acuité visuelle et fond d'œil, un champ visuel central, un oct maculaire et un ERG mf.

- ❖ Centre Hospitalier de Rennes

Le bilan est effectué dans les premiers mois après le début du traitement puis tout les 18mois. Il se compose d'un champ visuel central de type Humphrey 10.2, d'un OCT maculaire, d'un ERG mf après 6 ans de traitement ainsi que une consultation avec prise d'acuité visuelle et fond d'œil.

- ❖ Hôpital Instruction des Armée de Percy (92140)

Le bilan est réalisé en début de traitement puis tous les ans. Il se compose d'un champ visuel central, un oct maculaire et un ERG mf ainsi qu'une consultation ophtalmologique avec acuité visuelle et fond d'œil.

- ❖ Hôpitaux Universitaire de la Pitié Salpêtrière (75013) dans le service des Pr Phuc LE HOANG et Pr Bahram BODAGH

Le bilan est réalisé en début de traitement puis tous les ans. Il se compose d'un champ visuel central de type Humphrey 10.2, d'un oct maculaire, un ERG mf ainsi qu'une consultation ophtalmologique avec acuité visuelle et fond d'œil.

## PARTIE II : ETUDE CLINIQUE

## II. Etude clinique

Actuellement, en France, environ 40 000 patients sont sous antipaludéens de synthèse au long cours, plus de 95 % d'entre eux sous hydroxychloroquine et moins de 5 % sous chloroquine. Le prix du Plaquénil® étant faible (0,18 euro le comprimé de 200mg) et ces effets secondaires, mise à part la toxicité rétinienne, minimes, il représente une thérapeutique de 1<sup>er</sup> choix dans les pathologies inflammatoires et/ou auto-immunes.

Bien que tous les auteurs confirment le besoin d'une surveillance, il existe une grande variabilité d'examens proposés dans ces bilans. Dans cette seconde partie de mémoire je vous exposerai donc le bilan réalisé au sein du CHU Gabriel Montpied de Clermont Ferrand et proposerait une étude sur L'Intérêt Comparé de l'imagerie et de l'électrorétinographie multifocale dans le suivi des patients traités par Chloroquine ou Hydroxychloroquine.

### A. Bilan des personnes sous Antipaludéen de synthèse au sein du CHU Gabriel Montpied de Clermont Ferrand

#### 1. Pré requis

##### a. Interrogatoire [10] [3] [2]

En premier lieu un interrogatoire est toujours réalisé afin de savoir des éléments essentiels à la prise en charge du patient tels que la molécule prise : Chloroquine ou Hydroxychloroquine, la date du début de traitement ainsi que la posologie, si la posologie a évolué au cours du temps et/ ou si il y a eu des interruptions de traitement. Ces indications nous serviront à établir la dose cumulée de traitement propre au patient.

Ensuite la masse et la taille du patient sont demandées pour calculer la dose ingérée quotidiennement en fonction de la masse.

Dans notre service la consultation pour la réalisation du fond d'œil n'est pas faite sur place mais par l'ophtalmologiste référent du patient, nous nous assurons donc que celui ci a bien été réalisé ou le rendez vous programmé.

Une mesure de la correction optique portées sera effectuée afin de calculer l'équivalent sphérique pour la réalisation du champ visuel central.

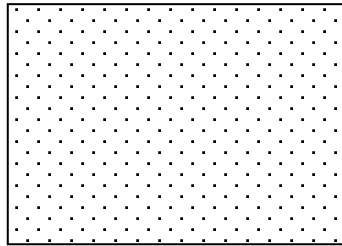
Nous demandons les différents médecins référent pour pouvoir leur transmettre le bilan pour la continuité du traitement.

Nous serons particulièrement attentifs aux facteurs de risque de rétinopathie à la prise d'APS que l'on retrouve au nombre de 6 :

- Age > 65 ans
- Insuffisance rénale et/ ou hépatique
- des antécédents ophtalmologique ( en particulier les pathologies rétiniennes et maculaire )
- cumul > 1000g d'Hydroxychloroquine ou > a 460g de Chloroquine
- dose journalière ingérée > 6,5 mg/kg/j
- Prise de Chloroquine : Nivaquine®



# BILAN OPHTALMOLOGIQUE TRAITEMENT PAR APS



**BILAN INITIAL OU SUIVI THERAPEUTIQUE**

- MEDECIN SPECIALISTE
- MEDECIN REFERENT
- OPHTALMOLOGISTE TRAITANT

PATHOLOGIE : P.R. LUPUS AUTRE :

NOM DE L'APS : PLAQUENIL® NIVAQUINE® AUTRE :

TRAITEMENT APS : DEBUT DU TRT LE :  
 POSOLOGIE : CP/J JOUR/SEMAINE  
 TOUTE L'ANNEE : OUI NON

PATIENT : AGE =  
 TAILLE =  
 POIDS =

DOSE : ≤ à 6.5 mg/kg/j ≤ TRT : AN(S) MOIS CUMUL (en g) ≈

FACTEURS DE RISQUE : Dose >6.5mg/Kg Cumul >1000g Nivaquine  
 / 6 Age > 65 ans Atcd OPHTA Insufflsance rein foie

AVL OD = OG =  
 AVP OD = OG =  
 EqSph VPRES OD = OG =  
 EqSph VLOIN+3 OD = OG =

CV CENTRAL OCT MACULAIRE AUTOFLUO-RETINE  
 ERG Multifocal ERG photopique

CS OPHTALMO { F.O. :  
 MILIEUX :

AUTRE(S) TRT EN COURS :

FONCTION HEPATIQUE :  
 FONCTION RENALE :

### *b. Dose / cumul*

Toutes les études s'accordent pour donner les valeurs de la **dose maximale à prescrire** comme étant de **6,5 mg/kg/j de sulfate d'hydroxychloroquine** ou **3mg/kg/j de chloroquine**, rapportée à la masse maigre du patient, c'est-à-dire à son poids effectif. Le poids effectif d'un patient correspond au poids idéal. Si son poids réel est supérieur au poids idéal on se reportera au tableau mais si son poids réel est inférieur au poids idéal on calculera la dose précisément en faisant la dose quotidienne (mg) / poids réel. Le poids idéal sera considéré comme ayant un indice de masse corporelle de 21,75.

Chez les sujets très adipeux, il faut calculer les doses à partir du « poids idéal », déterminé à partir de la taille et de l'indice de masse corporelle (IMC) moyen normal correspondant à un IMC de 21,75. En effet, ces substances ne s'accumulent pas dans la masse grasseuse.

<b>TAILLE (m)</b>	<b>MASSE IDEALE (kg)</b>	<b>NIVAQUINE® 1CP (100mg)</b>	<b>PLAQUENIL® 1CP (200mg)</b>	<b>PLAQUENIL® 2CP (400mg)</b>
1,5	48,94	2,04	4,09	8,17
1,51	49,59	2,02	4,03	8,07
1,52	50,25	1,99	3,98	7,96
1,53	50,91	1,96	3,93	7,86
1,54	51,58	1,94	3,88	7,75
1,55	52,25	1,91	3,83	7,65
1,56	52,93	1,89	3,78	7,56
1,57	53,61	1,87	3,73	7,46
1,58	54,30	1,84	3,68	7,37
1,59	54,99	1,82	3,64	7,27
1,6	55,68	1,80	3,59	7,18
1,61	56,38	1,77	3,55	7,09
1,62	57,08	1,75	3,50	7,01
1,63	57,79	1,73	3,46	6,92
1,64	58,50	1,71	3,42	6,84
1,65	59,21	1,69	3,38	6,76
1,66	59,93	1,67	3,34	6,67
1,67	60,66	1,65	3,30	6,59
1,68	61,39	1,63	3,26	6,52
1,69	62,12	1,61	3,22	6,44
1,7	62,86	1,59	3,18	6,36
1,71	63,60	1,57	3,14	6,29

1,72	64,35	1,55	3,11	6,22
1,73	65,10	1,54	3,07	6,14
1,74	65,85	1,52	3,04	6,07
1,75	66,61	1,50	3,00	6,01
1,76	67,37	1,48	2,97	5,94
1,77	68,14	1,47	2,94	5,87
1,78	68,91	1,45	2,90	5,80
1,79	69,69	1,43	2,87	5,74
1,8	70,47	1,42	2,84	5,68
1,81	71,26	1,40	2,81	5,61
1,82	72,04	1,39	2,78	5,55
1,83	72,84	1,37	2,75	5,49
1,84	73,64	1,36	2,72	5,43
1,85	74,44	1,34	2,69	5,37
1,86	75,25	1,33	2,66	5,32
1,87	76,06	1,31	2,63	5,26
1,88	76,87	1,30	2,60	5,20
1,89	77,69	1,29	2,57	5,15
1,9	78,52	1,27	2,55	5,09
1,91	79,35	1,26	2,52	5,04
1,92	80,18	1,25	2,49	4,99
1,93	81,02	1,23	2,47	4,94
1,94	81,86	1,22	2,44	4,89
1,95	82,70	1,21	2,42	4,84
1,96	83,55	1,20	2,39	4,79
1,97	84,41	1,18	2,37	4,74
1,98	85,27	1,17	2,35	4,69
1,99	86,13	1,16	2,32	4,64
2	87	1,15	2,30	4,60

Titre : Tableau dose maximale d'APS recommandée en fonction du « poids idéal » du patient

## 2. Examens psychophysique

### a. L'acuité visuelle

L'acuité visuelle est l'une des premières mesures effectuées lors d'un bilan ophtalmologique d'un patient. Elle est définie comme un critère de « bonne vision ». Les résultats obtenus peuvent déjà orienter vers un diagnostic et vers des examens complémentaires éventuels.

L'acuité visuelle peut être définie comme l'angle (ou la dimension) minimum que doit avoir une lettre ou une forme projetée à une distance donnée de l'œil pour que deux points noirs, lignes ou intervalles séparés qui la composent puissent être distingués l'un de l'autre par les photorécepteurs rétiniens.

### Mesure de l'acuité visuelle de loin

En pratique, l'acuité visuelle est évaluée au moyen d'échelles adaptées à l'âge et aux conditions du patient. La mesure de l'acuité de loin se fait par la reconnaissance d'optotypes (lettres, chiffres, dessins de tailles différentes) dont les modes de notations diffèrent selon le test utilisé.

#### *Modes d'expression de l'acuité visuelle de loin :*

La notation angulaire (en minutes d'arc) ou angle de résolution minimum (MAR en anglais) représente l'angle sous lequel est vu et localisé spécialement la brisure de l'anneau de Landolt. La valeur de 1 minute d'arc est considérée comme la référence de base (6).

- . La notation de Snellen utilise une conversion mathématique de la notation angulaire en fonction de la distance de présentation du test.
- . La notation en dixième permet de passer de la notation de MAR à la notation en fraction décimale, en utilisant l'inverse de l'angle de résolution minimum. Cette notation est dépendante de la distance de l'examen (exemple : échelle de Monoyer).
- . L'échelle ETDRS utilise la notation logarithmique dans laquelle le logarithme de l'angle de résolution minimum (log MAR) est calculé. C'est l'échelle la plus utilisée pour évaluer la vision de loin : il s'agit d'un tableau de lettres majuscules de tailles croissantes.

### L'acuité visuelle de près

Correspond à la capacité maximale de la rétine, de discriminer en vision rapprochée, les détails d'un objet. La vision de près est comprise entre 25 et 50 cm. Elle est en général mesurée avec le test de Parinaud. Cette échelle, allant de Parinaud 14 (P14) à Parinaud 1,5 (P1,5), est constituée d'un texte dont les paragraphes sont écrits avec des caractères de

tailles décroissantes. La ligne la plus petite que le patient peut lire correspond à son acuité visuelle. Il existe aussi des échelles avec des dessins, des chiffres ou des formes angulaire pour les enfants et/ou les personnes illettrés.



*Titre : Test de Parinaud*

*Limites de l'acuité visuelle :*

Les tests de mesure d'acuité visuelle dépendent des conditions de mesure. Il existe pour cela des normes françaises qui prennent en compte la taille des optotypes, la distance d'examen, le temps de présentation, la luminance, la surface d'examen, le champ environnant et le nombre d'optotypes présentés à chaque niveau d'acuité visuelle. La mesure d'acuité visuelle est donc d'une bonne reproductibilité à condition d'utiliser toujours la même échelle pour comparer un patient à lui même.

Cependant, le type de lettres ou d'optotypes peut être souvent source d'erreurs d'interprétations. Par exemple, les lettres D et O et les lettres F et H sont souvent confondus l'une avec l'autre.

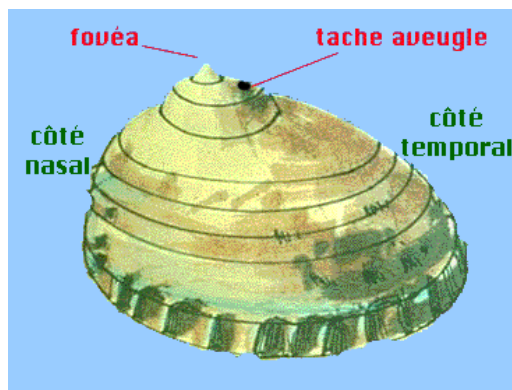
### ***b. Le champ visuel [6] [7] [8]***

Le champ visuel est la portion de l'espace vue par un œil regardant droit devant lui et immobile. Lorsque l'œil fixe un point, il est capable de détecter dans une zone d'espace limitée, des lumières, des couleurs et des formes.

L'examen du champ visuel ou périmétrie étudie la sensibilité à la lumière à l'intérieur de cet espace. L'interprétation des anomalies du champ visuel permet de diagnostiquer les dysfonctionnements ou les pathologies de la voie visuelle allant de la rétine au cortex visuel occipital.

Le champ visuel peut être représenté sous la forme d'un "îlot de vision" qui délimite le domaine de perception de l'espace pour un œil immobile. Chez un sujet normal, la sensibilité à la lumière est meilleure au niveau de la fovéa. Elle diminue ensuite progressivement en fonction de l'excentricité par rapport à la fovéa pour atteindre un plateau aux environs de 12 degrés d'excentricité puis diminue de nouveau jusqu'aux limites absolues du champ visuel qui sont définies par la morphologie de la tête :

- 60 degrés du côté nasal,
- 95 degrés du côté temporal,
- 60 degrés en supérieur,
- 70 degrés en inférieur.

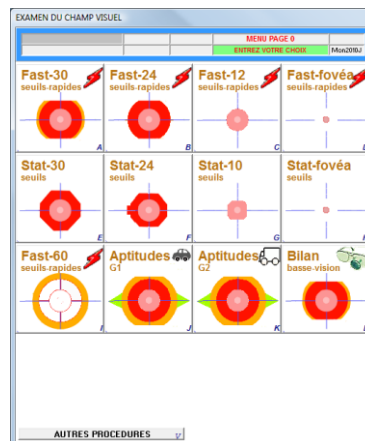


Titre : Ile de la vision par Métrovision®

Les procédures d'examen diffèrent par le type de stimulus utilisé, par le nombre et la localisation des tests ainsi que par la stratégie de mesure des seuils.

Les différents stimuli comprennent le « classique » : spot blanc présenté sur un fond blanc, a stratégie de seuil rapide (RT) qui optimise les présentations pour une mesure des seuils en un temps minimum.

La périmétrie F.A.ST. (Fiber Adapted Static Testing) utilise une disposition de tests correspondent aux altérations les plus fréquentes des fibres au niveau de la rétine et du nerf optique, c'est la stratégie retenue pour notre bilan.

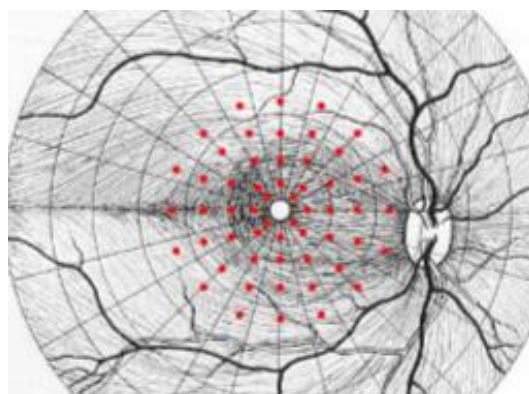


Titre : Menu du programme champ visuel de Métrovision®

## FAST-12

56 points de position optimisée jusqu'à 12 degrés d'excentricité, stratégie RT.

Utilisé pour le suivi des traitements à la chloroquine et évaluation des maculopathies pour les acuités visuelles meilleures que 2/10.

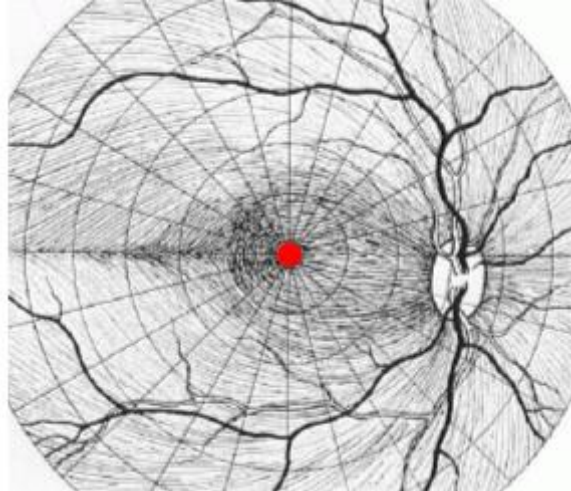


Titre : Représentation des points testé par la stratégie FAST12

Puis en complément de cette stratégie, nous réalisons une stratégie :

FAST-fovéa

Mesure du seuil fovéolaire avec stratégie en escalier



Titre : Représentation des points testé par la stratégie FAST Fovéa

### 3. Examens anatomiques

Pour la réalisation des examens suivant on instillera trois types de collyres pour dilater les pupilles et anesthésier l'œil. Ainsi les examens pourront être réalisé dans des conditions optimales. Collyres utilisées : Mydriaticum® et Néosynéphrine®, anesthésiant : Oxybuprocaine®

#### *a. Le fond d'œil*

En théorie dans notre bilan au sein du CHU de Clermont Ferrand, le fond d'œil est réalisé par l'ophtalmologiste référent souvent avant le bilan, et en même temps que la prescription de celui ci. Dans des cas exceptionnel il sera réalisé dans notre centre.

L'examen du fond d'œil consiste à examiner l'état de la papille (début du nerf optique) et de la rétine. Il est particulièrement utilisé pour dépister et suivre les dégénérescences rétiniennes liées à l'âge de type DMLA, les dégénérescences rétiniennes génétiques de type rétinopathies pigmentaires, les glaucomes et les atteintes de la vasculogénèse comme dans



la rétinopathie diabétique. Il peut aussi être utilisé pour visualiser les décollements de rétine, les inflammations et infections, et plus rarement les tumeurs rétiniennes (mélanomes).

#### *b. Tomographie en cohérence optique (OCT) [24] [25] [26]*

La tomographie par cohérence optique a beaucoup évolué pour permettre une approche diagnostique des pathologies du segment postérieur par l'obtention in vivo d'une segmentation en couches quasi histologiques des structures clés du segment postérieur : la macula, la zone interpapillo maculaire et la papille.

##### Principe

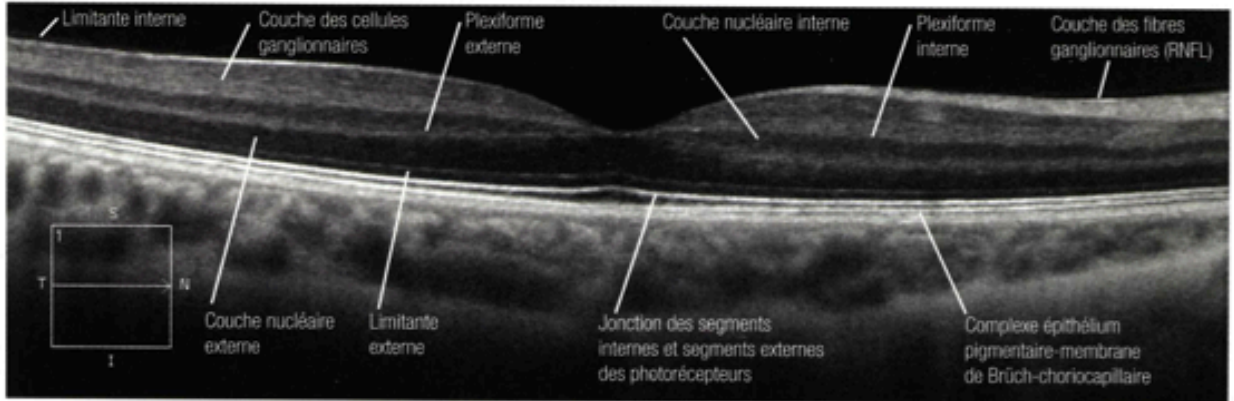
La visualisation des différentes couches de la rétine est liée aux différences de réflectivité de la rétine organisée en strates. Le principe de l'OCT est comparable à celui de l'échographie mais il s'agit d'un faisceau de lumière situé dans le proche infrarouge qui suit un balayage.

La résolution axiale est de l'ordre de 1 à 7 micromètre avec une vitesse d'acquisition de 27 000 à 70 000 coupes par secondes en fonction des appareils.

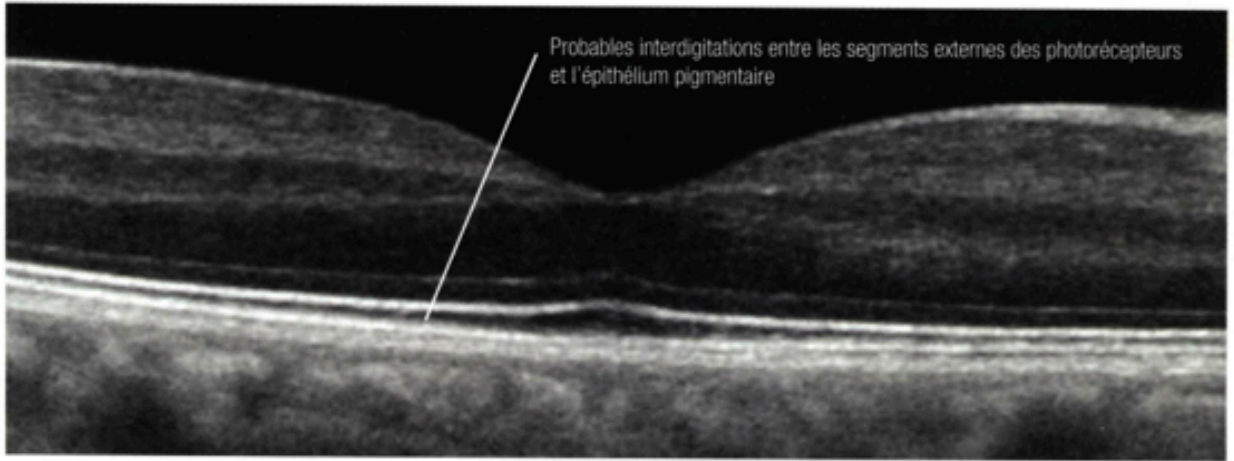
Cet examen non invasif est essentiel dans l'étude in vivo de la macula.

L'intérêt de l'OCT dans la surveillance de prise d'APS et qu'il nous montre un amincissement de la couche nucléaire externe et une perte de la jonction entre le segment externe et le segment interne des photorécepteurs débutant dans la région périfovéolaire ainsi que des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire en périfovéolaire, parfois plus facile à obtenir que l'électrophysiologie.

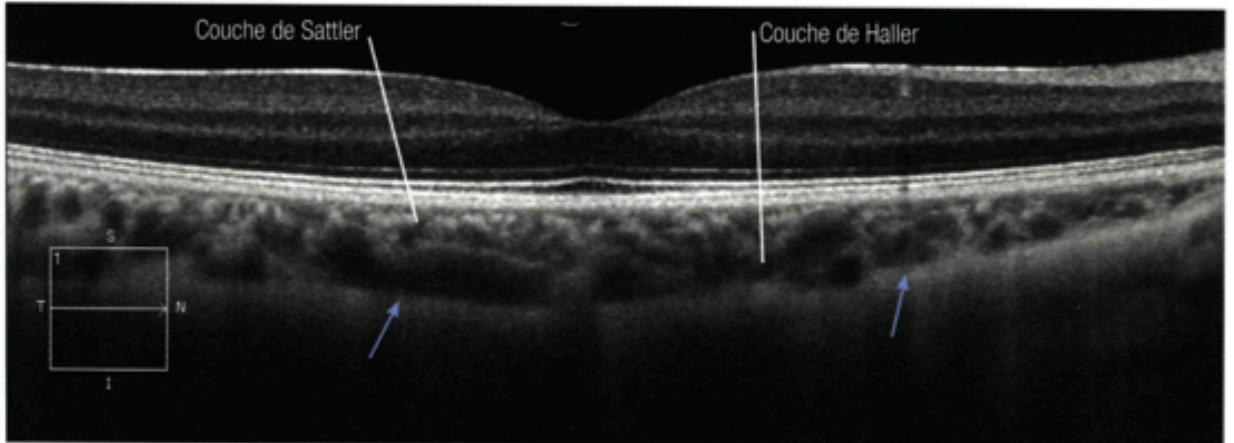
### OCT normal

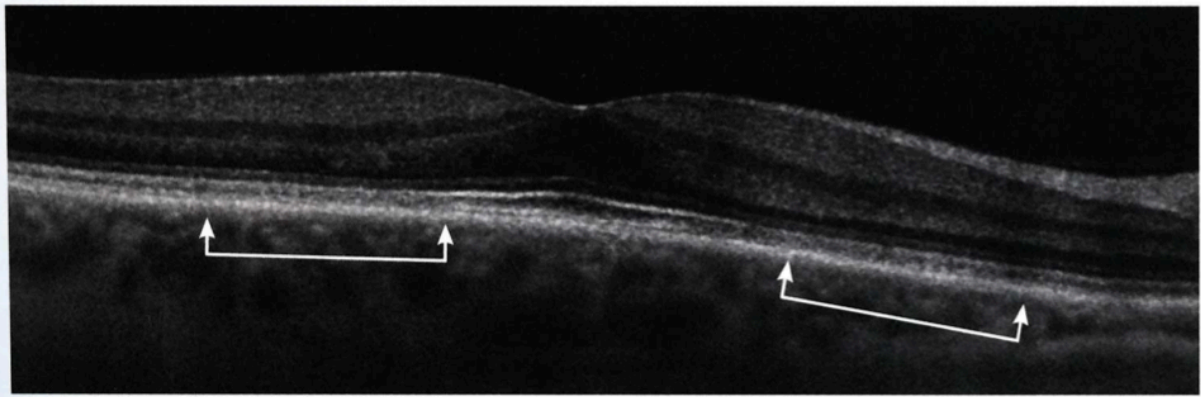


### OCT à fort grossissement



### OCT normal en EDI





### *c. Imagerie en autofluorescence [24] [25] [26]*

L'imagerie en autofluorescence sera réalisée si le patient a plus de 65 ans ou si le cumul d'hydroxychloroquine > 1000g ou > 460g de chloroquine.

#### Principe

Certaines molécules sont douées d'autofluorescence ( fluorophores) : elles sont excitées par une lumière monochromatique de longueur d'onde appropriée et réémettent une lumière monochromatique de plus grande longueur d'onde.

La lipofuscine est le principal fluorophore intrarétinien préférentiellement excitable par la lumière bleue (500 à 700 nm avec une maximale à 488 nm). Issue de produits de dégradation du cycle visuel, elle s'accumule dans le cytoplasme des cellules de l'épithélium pigmentaire. Ainsi un sujet de 70ans a 20 à 30 % du cytoplasme de ses cellules de l'épithélium pigmentaire occupés par des granules de lipofuscine.

Les systèmes d'imagerie actuels permettent d'obtenir des clichés en autofluo de très bonne qualité de par la sommation d'images et l'amélioration des filtres d'excitation et de barrière nécessaires pour séparer les photons d'excitation des photons d'émission.

L'autofluorescence est une technique d'imagerie non invasive qui permet de mettre en évidence des dysfonctionnements de l'épithélium pigmentaire. C'est le reflet du fonctionnement des cellules de l'épithélium pigmentaire, les clichés en autofluorescence sont devenus incontournables dans la stratégie diagnostique des pathologies rétinienne.

Cette technique connue depuis les années 1960, a suscité un regain d'intérêt depuis les 15 dernières années avec l'apparition de l'ophtalmoscope à balayage laser.

Elle apporte un renouveau dans l'imagerie non invasive du fond d'oeil et permet de réaliser une carte topographique de la distribution de la lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire mais aussi d'autres fluorophores qui peuvent s'accumuler de façon pathologique dans la rétine externe et l'espace sous-rétinien.

Un des principaux rôles de l'épithélium pigmentaire est de phagocyter les articles externes des photorécepteurs. Sur une période de 80 ans, chaque cellule de l'épithélium pigmentaire phagocyte près de 100 millions de disques membranaires. Chaque jour, une cellule de l'épithélium pigmentaire ingère et dégrade un volume de segments externes équivalent à 7 % de son propre volume. Après phagocytose au pôle apical des cellules, la dégradation est assurée par le compartiment lysosomal, puis les produits de dégradation sont excrétés vers la choriocapillaire. La digestion incomplète des disques et le réarrangement anormal des acides gras polyinsaturés membranaires conduisent à la formation, puis à l'accumulation de lipofuscine avec l'âge. Cette accumulation en quantité excessive est toxique pour l'épithélium pigmentaire et aboutit à une dégénérescence des photorécepteurs.

Le phénomène d'autofluorescence provient en majorité de la lipofuscine des cellules de l'épithélium pigmentaire, en particulier l'A2-E (N-réthinylidène-N-réthinyléthanolamine) qui en est son principal fluorophore. La lipofuscine peut être excitée par un large éventail de longueurs d'ondes comprises entre 300 et 600 nm, et son spectre d'émission se trouve entre 480 et 800 nm avec un maximum situé entre 600 et 640 nm. Les ophtalmoscopes à balayage laser confocal ou *confocal scanning laser ophtalmoscopes* (cSLO) permettent la visualisation de lipofuscine in vivo comme une variation de la distribution d'autofluorescence du fond d'oeil, en combinant l'utilisation d'une lumière monochromatique et d'une optique

confocale. Le Heidelberg Retina Angiograph (HRA classic, HRA 2 and spectralis HRA) utilise une longueur d'onde d'excitation de 488 nm générée par un laser argon ou par un *solid-state laser* et un filtre barrière transparent pour les longueurs d'ondes supérieures à 500 nm. Afin d'obtenir des clichés de bonne qualité, l'acquisition doit être rigoureuse et standardisée : il convient de s'assurer de la bonne transparence des milieux oculaires et en particulier du cristallin, de prévenir le patient de l'éblouissement lors du passage en lumière bleue ainsi que de réajuster la mise au point par rapport aux clichés en infrarouge. Dans le but de réduire le bruit et d'augmenter le signal d'autofluorescence, il faut effectuer un alignement automatique et une sommation à partir d'au moins neuf images.

Chez le sujet sain, la distribution d'autofluorescence est maximale dans la région périfovéolaire puis décroît en périphérie rétinienne. Celle-ci est minimale dans la région fovéolaire du fait de l'absorption de la lumière bleue par le pigment xanthophylle qui se fait de façon spécifique au 488 nm mais qui est évitée par les nouveaux filtres des rétinographes de dernière génération. Le signal d'autofluorescence est bloqué au niveau des vaisseaux rétiniens et l'on note souvent une bande hyperautofluorescente sur les bords des parois. Au niveau de la tête du nerf optique, il n'y a pas d'autofluorescence du fait de l'absence de cellules de l'épithélium pigmentaire et de l'absence de fluorophore. On note une augmentation globale du signal d'autofluorescence avec l'âge en rapport avec l'accumulation physiologique de lipofuscine.

L'analyse des clichés en autofluorescence doit identifier toute modification de la répartition habituelle de l'autofluorescence du fond d'oeil et en chercher la cause potentielle. En pratique, les anomalies de signal de l'autofluorescence peuvent être liées à une modification de la quantité ou de la composition des fluorophores contenus dans le cytoplasme des cellules de l'épithélium pigmentaire ou à la présence de matériel absorbant le signal ou à l'inverse autofluorescent, situé en avant de l'épithélium pigmentaire. Certains tissus anormaux contenant des fluorophores de spectre similaire à celui de la lipofuscine et situés au sein de la choroïde, peuvent aussi donner des images hyperautofluorescentes.

Les principales causes de diminution du signal d'autofluorescence sont :

- la diminution de densité cellules de l'épithélium pigmentaire : atrophie de l'épithélium pigmentaire en particulier l'atrophie géographique, les dystrophies rétiniennes héréditaires ;

- l'augmentation du contenu des cellules de l'épithélium pigmentaire en mélanine : hypertrophie de l'épithélium pigmentaire ;
- l'absorption du signal par la présence de matériel extracellulaire/cellules/liquides en avant de l'épithélium pigmentaire : liquide intrarétinien en particulier l'oedème maculaire, hémorragies intra- ou sous-rétiniennes récentes, fibrose, tissu cicatriciel, bordure des cicatrices de laser, vaisseaux rétiniens, pigment lutéal (lutéine et zéaxanthine) ainsi que les opacités des milieux oculaires (vitré, cristallin, chambre antérieure et cornée).

Les principales causes d'augmentation du signal d'autofluorescence sont :

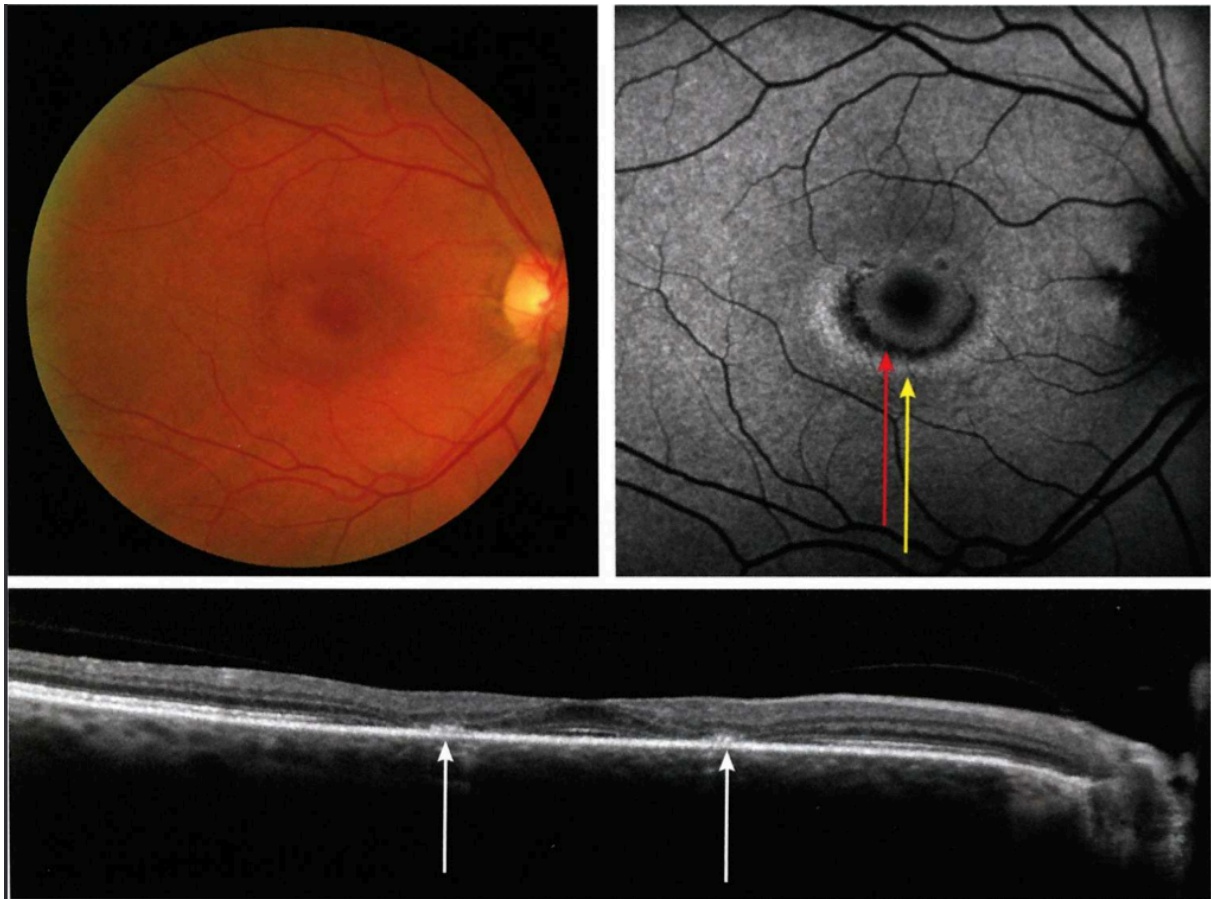
- l'accumulation excessive de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire : lipofuscinopathies (la maladie de Stargardt, la maladie de Best, *pattern dystrophy* et dystrophie vitelliforme de l'adulte), la dégénérescence maculaire liée à l'âge en particulier les zones de jonction de plages d'atrophie géographique ;
- l'apparition de fluorophores antérieurs ou postérieurs aux cellules de l'épithélium pigmentaire : liquide intrarétinien comme l'oedème maculaire, liquide sous-épithélial dans les décollements de l'épithélium pigmentaire, drusen dans l'espace sous-épithélial, hémorragies intra- ou sous-rétiniennes anciennes, atrophie de la choriocapillaire, nævus choroïdiens et mélanome ;
- le manque de matériel absorbant la lumière bleue : diminution de pigment lutéal comme dans les télangiectasies maculaires idiopathiques de type 2 ;
- les drusen de la tête du nerf optique.

La maculopathie en « œil de bœuf » est particulièrement recherché avec cet examen. Car il s'agit sans doute du signe le plus fréquent à la phase d'état de la maladie. Elle correspond à une alternance de trois zones en « cocarde » qui sont, du centre vers la périphérie :

- une hypofluorescence centrale (effet masque) liée à la présence du pigment xanthophylle ;
- une hyperfluorescence en couronne (effet fenêtre) liée aux altérations de l'épithélium pigmentaire ;

- une hypofluorescence relative en 2<sup>e</sup> couronne, par effet de contraste avec la couronne hyperfluorescente.

Cette maculopathie en oeil de boeuf n'est pas un critère obligatoire pour le diagnostic d'intoxication aux APS, les atteintes de l'épithélium pigmentaire étant cliniquement hétérogènes, la couronne d'hyperfluorescence en angiographie à la fluorescéine l'est donc également. Cet aspect en oeil de boeuf n'est pas non plus spécifique de l'intoxication aux anti-paludéens de synthèse; il peut être observée dans plusieurs autres pathologies telles que la dystrophie des cônes, certaines mitochondriopathies, le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de Hallervorden-Spatz, la maladie de Stargardt etc...



#### 4. Examens Electrophysiologiques [1] [9] [27] [28]

##### a. L'électrorétinogramme multifocal : ERG mf

Il correspond à un ensemble de réponses électrorétinographiques issues de zones juxtaposées et couvrant le pôle postérieur.

L'ERGmf permet : - d'une part de détecter les atteintes rétiniennes centrales d'étendue limitée dans lesquelles l'ERG flashes est soit normal soit s'exprime par une réduction aspécifique sans aucune valeur topographique

- d'autre part d'apprécier la fonction rétinienne centrale résiduelle dans les rétinopathies avec ERG flashes plat

##### i. Principe de l'ERG multifocal

Le pôle postérieur est divisé en petites surfaces conjointes, hexagonales de tailles croissantes, disposées en plusieurs anneaux concentriques autour de l'aire fovéale vue sous un angle de 3 à 4 degrés.

En ambiance photopique, chacune de ces surfaces est stimulée de façon pseudo-aléatoire par un flash intense, répété dans le temps. La réponse issue de chacune de ces surfaces est supposée représenter une réponse électrorétinographique provenant du système photopique restreint à la surface testée. Les réponses individuelles de toutes les surfaces sont représentées sur un même graphique formant l'*ERG multifocal*.

La surface de chaque hexagone a été choisie de taille croissante avec l'excentricité pour que le nombre de cônes et de cellules sous-jacentes stimulés par chaque surface, reste constant, les réponses issues de chacune des surfaces étant, en principe, d'amplitudes comparables.

Cette méthode initialement mise au point par Sutter et collaborateurs (Sutter & Tran, 1992) permet de repérer les zones rétiniennes du pôle postérieur qui présentent des réponses d'amplitudes diminuées par rapport aux zones voisines, traduction de dysfonctionnements non systématisés.



ii. Conditions de genèse de l'ERG multifocal

- Choix de la stimulation

Surface stimulante projetée sur le pôle postérieur

La surface stimulante est centrée sur la zone fovéale et vue sous un angle de 40 à 50 degrés. Selon les protocoles, elle peut être divisée en 61 ou 103 hexagones (ou plus) disposés en anneaux, la taille de chacun augmentant avec l'excentricité. Dans notre bilan nous nous limiterons au 61 hexagones.

Mosaïque de 61 hexagones

Dans ce cas, l'hexagone central se projette sur la zone rétinienne centrale vue sous 4 degrés environ. Il est entouré d'un premier anneau, vu sous un angle compris entre 4 et 10 degrés, composé de 6 hexagones, puis d'un deuxième anneau concentrique, vu sous un angle compris entre 10 et 20 degrés, composé de 12 hexagones, puis d'un troisième anneau concentrique, vu sous un angle compris entre 20 et 40 degrés, composé de 18 hexagones et, enfin, d'un quatrième anneau concentrique, vu sous un angle compris entre 40 et 50 degrés, composé de 24 hexagones.

Il est possible de subdiviser la surface stimulante en de plus nombreux hexagones de surfaces unitaires inférieures aux précédentes, l'échantillonnage rétinien étant plus précis au détriment de l'augmentation de la durée de l'examen et d'une fixation plus difficile à maintenir stable.

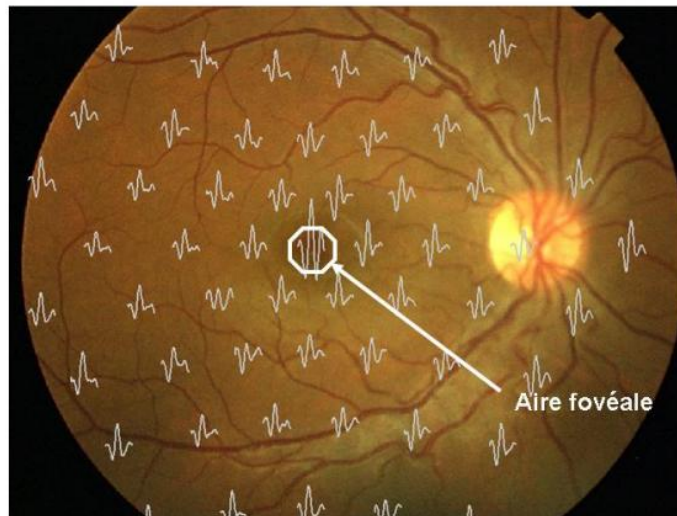


Figure V-4-1

Titre : Superposition d'un fond d'œil et des 61 réponses issues de zones localisées du pôle postérieur, centrées sur l'aire fovéale après stimulation de 61 surfaces conjointes, hexagonales de tailles croissantes à l'origine d'un ERG multifocal.

### Fréquence temporelle d'alternance et niveau lumineux

La stimulation est générée sur un moniteur télévision, à une fréquence temporelle en phase avec la fréquence de balayage de la trame qui doit être de 75 Hz ; elle correspond à la fréquence d'alternance de chaque hexagone stimulant. Seuls les cônes sont capables de répondre à cette fréquence temporelle. Le niveau lumineux maximum de chaque hexagone est de 100 ou 200  $\text{cd}/\text{m}^2$  et leur niveau lumineux minimum inférieur à 1  $\text{cd}/\text{m}^2$ .

A chaque balayage de trame, 50% des hexagones présentent le niveau lumineux maximum (phase dite ON), tandis que les 50% restant ont le niveau lumineux minimum (phase dite OFF). Le contraste de chaque hexagone est ainsi proche de 1. La localisation des hexagones en phase ON (hexagones stimulants) et en phase OFF (hexagones non stimulants) change à chaque balayage de trame, selon une séquence prédéterminée dite *m-séquence binaire*. La surface totale stimulante donne l'impression d'un papillotement aléatoire qui est en réalité,

prédéterminé. Le niveau lumineux moyen de la surface stimulante reste constant au cours de toute la stimulation.

- Conditions de stimulations

#### Ambiance lumineuse et stimulation

La mosaïque stimulante est présentée dans une ambiance photopique de niveau lumineux proche de son niveau lumineux moyen, soit 50 ou 100 cd/m<sup>2</sup>. Les bâtonnets fonctionnent alors en mode saturation et ne participent pas à la réponse.

#### Préparation du sujet

Les pupilles du sujet sont préalablement dilatées. La dilatation pupillaire doit être optimale : vérifier la taille de la pupille et l'absence de réflexe photo-moteur. (Dilatation avec Mydriaticum<sup>®</sup> et Néosynéphrine<sup>®</sup>)

Il est important de vérifier que l'anesthésie soit optimale, pour le confort du patient. (Oxybuprocaine<sup>®</sup>)

Il s'appuie sur une mentonnière durant toute la durée de l'examen. Il porte une compensation optique adaptée à sa vision de près, la surface stimulante étant présentée à 30 cm environ devant lui. La stimulation est monoculaire, l'œil controlatéral est occulté.

- *Procédure de stimulation*

Un ensemble d'arrangement d'hexagones ON et OFF est projeté sur la rétine de telle sorte que chaque hexagone soit stimulé 14 ou 16 fois par seconde. La table pseudo-aléatoire contenant les arrangements de stimulation est telle que la stimulation d'un hexagone n'est pas répartie de façon régulière, un hexagone pouvant rester à l'état OFF ou ON durant plusieurs arrangements successifs de stimulation.

Cette procédure complique l'interprétation des différentes réponses unitaires issues de chaque hexagone qui vont constituer la réponse globale. En effet, sont considérés comme équivalentes les réponses issues d'un hexagone après qu'il ait été stimulé à des fréquences

temporelles en réalité différentes puisqu'une phase ON n'est pas systématiquement suivie d'une phase OFF (stimulation vraie à 75 Hz) mais peut durer deux, trois, quatre, cinq phases ou davantage, la stimulation effective de cette zone ayant duré davantage que 1/75 seconde.

### Durée d'une séquence de stimulation

Une séquence stimulante dure de 5 à 7 minutes pour une surface de 61 hexagones. Elle est subdivisée en périodes d'enregistrements de 15 à 30 secondes durant lesquelles le sujet ne doit pas cligner pour que la position des zones rétinienne stimulées reste stable, suivies de brèves périodes de pause. Si le nombre d'hexagones est supérieur (103), une séquence dure de 10 à 14 minutes.

#### iii. Conditions de recueil et traitement du signal

- *Recueil du signal*

Il est monoculaire et global comme pour l'ERG-flash ; il s'effectue pour chaque configuration prédéterminée de la mosaïque, en phase avec chaque changement de trame, entre une électrode active sclérocornéenne placée sur l'œil testé et une électrode de référence placée au canthus externe correspondant, l'électrode de masse est frontale. Il est amplifié ( $5 \cdot 10^4$  à  $2 \cdot 10^5$ ) et filtré entre 10 et 300 Hz. L'ensemble des réponses est stocké pour traitement à la fin d'une séquence.

Le signal est enregistré grâce à 3 électrodes :

Deux électrodes cutanées collées, de terre et de référence. Il faut donc nettoyer et exposer la peau. La terre est placée au front et la référence au canthus latéral de l'œil étudié.

Une électrode active : lentille de contact sclérocornéenne ( type Burian Allen, ERG jet ). L'électrode active cornéo sclérale est placée après anesthésie cornéenne topique ( Oxybuprocaine® ). Les trois électrodes une fois positionnées, sont reliées a un préamplificateur placé près de la tête du patient. Ce préamplificateur est lui même relié a un amplificateur appartenant au système informatique en charge du traitement du signal

- *Traitement du signal*

A partir de l'ensemble des réponses globales enregistrées à chaque arrangement prédéterminé d'hexagones et à la fin de chaque séquence, la réponse locale issue de la zone rétinienne correspondant à la projection d'un hexagone donné, est extraite par un traitement mathématique complexe. Son amplitude est faible, de l'ordre de quelques nanovolts ( $nV = 10^{-9} V$ ) rapportée à l'unité de surface stimulée ; elle s'exprime en nanovolt par degré carré ( $nV/deg^2$ ).

Deux types de réponses peuvent être extraites : l'une du premier ordre ou Kernel 1 et l'autre du second ordre ou Kernel 2.

*La Kernel 1* reflète des phénomènes linéaires où l'amplitude de la réponse est proportionnelle à l'intensité de la stimulation. C'est celle habituellement calculée.

Pour ce faire, on sélectionne l'ensemble des arrangements pour lequel un hexagone donné a été soit à l'état ON soit à l'état OFF sans tenir compte de son état antérieur. Les réponses recueillies dans ces conditions sont respectivement sommées ; elles constituent une réponse globale d'une part de l'état ON et d'autre part de l'état OFF dont on fait la différence. Le résultat est supposé représenter la réponse du seul hexagone considéré.

Tous les hexagones autres que celui considéré, sont en effet censés représenter le même poids dans la réponse globale de l'état ON ou OFF, car la table pseudo-aléatoire a été établie pour que tous les hexagones soient stimulés (phase ON) ou non (phase OFF) un nombre de fois identique. Ainsi la réponse résultant de la soustraction est-elle -du moins en théorie- celle issue de l'hexagone considéré...

Cette réponse est positionnée sur un graphique, dans l'hexagone qui représente la zone de rétine stimulée. L'opération de traitement du signal est répétée pour tous les hexagones stimulés de telle façon qu'on obtienne l'ensemble des réponses des 61 ou 103 portions de rétine stimulée.

*La Kernel 2* a été introduite pour éviter l'écueil de la Kernel 1 qui comporte un mélange de réponses à des stimulations espacées de façon variable dans le temps. Elle reflète des phénomènes non linéaires. Elle est plus tardive que la réponse de premier ordre, d'amplitude plus faible et rarement calculée.

Pour ce faire, on tient compte de l'état d'un hexagone durant deux stimulations successives ; seules sont considérées les réponses pour lesquelles l'hexagone passe d'un état à un autre

(ON vers OFF ou OFF vers ON) qui sont soustraites de celles résultant des stimulations où les hexagones gardent le même état (soit ON, soit OFF). Cette méthode permet de mettre en évidence la réponse d'un hexagone à un changement d'état et non pas seulement celle à un état donné.

La Kernel 1 peut en effet être considéré comme la réponse sommée à des stimulations de type flicker de fréquences variables dont seule la partie précoce serait enregistrée. La Kernel 2 n'évite pas cet écueil ; elle représente des réponses dont l'arrangement est si complexe qu'elles sont d'interprétation difficile.

#### iv. Caractéristiques des réponses

##### Caractéristiques de la Kernel 1

Elles dépendent des modalités de mise en œuvre des séquences de stimulation et du traitement des signaux recueillis.

Cependant, la morphologie d'une réponse normale a pour chaque hexagone, une allure biphasique, avec une onde négative N1 suivie d'une onde positive P1 puis, parfois, d'une deuxième onde négative N2. L'amplitude est calculée de creux à crête et exprimée en nanovolt/deg<sup>2</sup>. Le temps de culmination de N1 et P1 est évalué du début de la stimulation au creux ou à la crête de l'onde. Chez les sujets normaux, il varie avec l'excentricité de la zone testée : plus important en zone fovéolaire qu'excentrées, avec une valeur minimale en zone parafovéolaire. Cette variation a probablement des bases physiologiques à préciser.

- Distribution spatiale des réponses

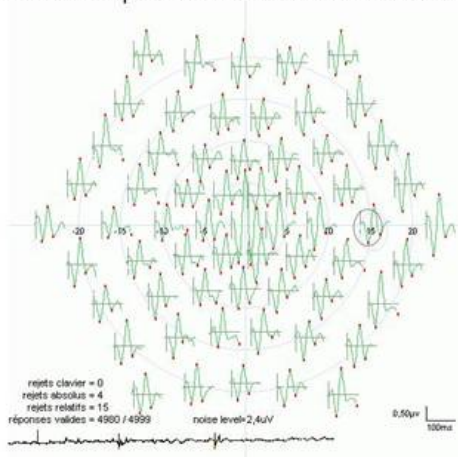
La distribution spatiale de l'amplitude des réponses locales suit approximativement celle de la densité des cônes (nombre de cônes par unité de surface). Il n'y a pas d'asymétrie entre les réponses recueillies après stimulation de l'hémichamp supérieur ou inférieur, ou entre les stimulations du quadrant nasal supérieur et inférieur ou temporal supérieur et inférieur.

## v. Représentation des résultats

### Locale

Chaque réponse est représentée à l'intérieur de l'hexagone dont il est issu ; certains programmes de traitement du signal donnent la valeur de la réponse individuelle issue d'un hexagone avec l'amplitude rapportée à l'unité de surface (en nanovolt/deg<sup>2</sup>). Cela permet de comparer les amplitudes des réponses issues de différents hexagones et de mettre éventuellement en évidence des déficits en des localisations non systématisées.

En haut = réponses issues de la rétine inférieure



En bas = réponses issues de rétine supérieure

Figure V-5-2

Titre : ERG multifocal de l'œil droit d'un sujet normal. Représentation des 61 réponses locales K1 issues du pôle postérieur suivant les conventions du champ visuel : les réponses positionnées en haut du graphique correspondent à celles issues de la rétine inférieure et celles placées en bas, à celles issues de la rétine supérieure. La zone correspondant à la papille est entourée d'un ovale pointillé.

### Globale par anneaux

Les réponses locales sont regroupées par anneaux concentriques, affectés de couleurs différentes, avec représentation et analyse des réponses moyennes par anneau -de la morphologie moyenne, -de l'amplitude moyenne crête à crête et comparaison au bruit de

fond moyen, -des amplitudes moyennes de chaque onde N1, P1, N2 ; cette représentation et analyse ne permettent pas d’apprécier des déficits localisés.

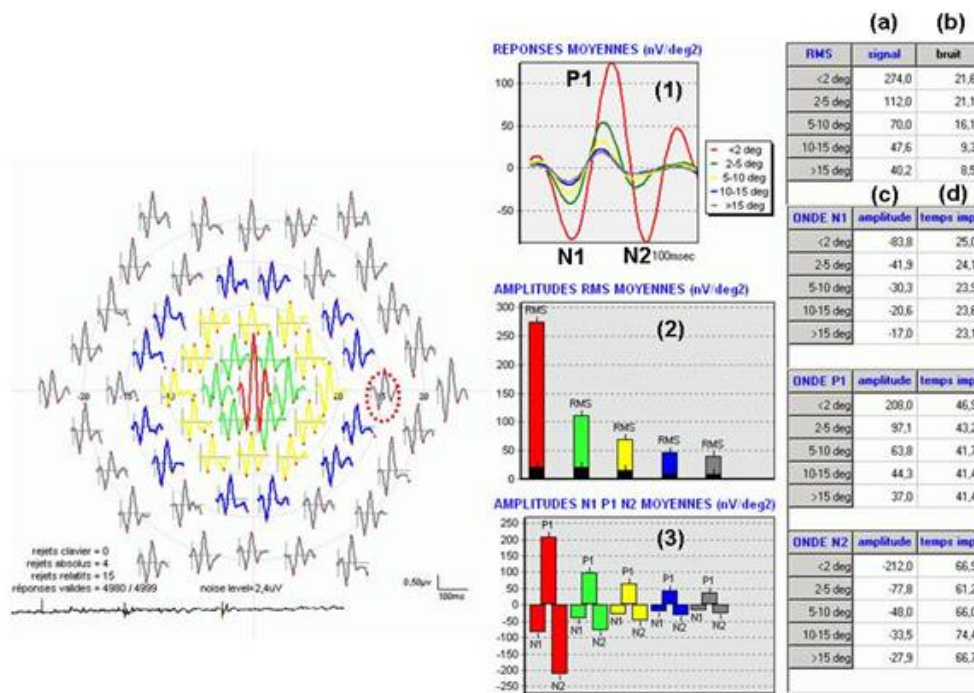


Figure V-5-8

Figure V-5-9

Titre : Figure V-5-8. Kernel 1 : Représentation en *anneaux* de l’ERG multifocal du sujet normal de la figure V-5-2. Les réponses correspondant à un même anneau sont affectées d’une même couleur. Selon l’hexagone considéré, la réponse présente deux ou trois ondes, N1, P1, N2 (Appareillage *Métrovision*).

Figure V-5-9. Analyse de l’ERG multifocal de la figure V-5-8. Colonne de gauche : représentation par la couleur correspondant à celle affectée à l’anneau 1- de la morphologie moyenne des réponses (réponses moyennes en nV/deg<sup>2</sup>), 2- des amplitudes moyennes crête à crête (RMS : réponses moyennes) avec superposition (en noir) de la valeur moyenne du bruit de fond, 3- des amplitudes moyennes de chaque onde. Colonne de droite : tableaux des valeurs moyennes a- du signal et du bruit, b-, c-, d- des amplitudes et temps de culmination des ondes moyennées pour chaque anneau (Appareillage *Métrovision*)

En trois dimensions

La représentation en carte dite tridimensionnelle est démonstrative mettant en évidence l’amplitude de la réponse fovéolaire dite pic fovéolaire, au détriment de la précision, les valeurs étant normées.



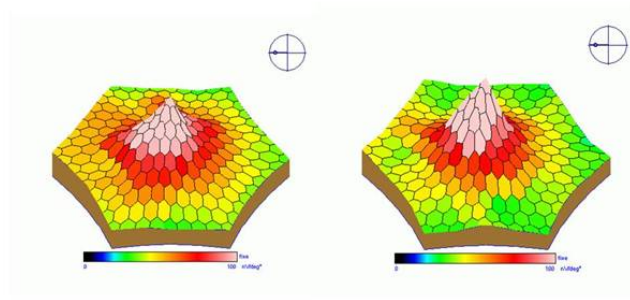


Figure V-5-11

Titre : Représentation en 3D des ERG multifocaux de deux sujets différents.

vi. Conditions liées au sujet

Préparation du sujet

Le sujet doit être préalablement adapté à la lumière durant une quinzaine de minutes, temps nécessaire pour que les amplitudes des réponses soient optimales. Ses pupilles sont dilatées et le sujet doit porter sa correction optique, ajustée à la distance de vision de la mosaïque stimulante qui est d'environ 30 cm. Soit son équivalent sphérique +3.

Fixation : contrôle, stabilité

Pour que la mosaïque stimulante se projette de façon reproductible sur les zones rétiniennes prévues, la fixation du sujet doit être stabilisée durant la phase d'acquisition des résultats, à l'aide d'un point de fixation placé au centre de la mosaïque. Dans ces conditions, le bruit de fond est faible, témoin de la stabilité du regard durant l'enregistrement. Il est aussi possible de coupler la stimulation à un contrôle de sa projection sur le fond d'œil à l'aide d'une caméra à infrarouge ou d'un ophtalmoscope laser à balayage.

Amétropie

Pour les myopies axiales supérieures à 6 dioptries mais sans aspect pathologique du fond d'œil, l'amplitude de toutes les réponses diminue. Cette diminution est le témoin soit d'une

réduction fonctionnelle des cônes soit, éventuellement, de la modification de la densité des cônes répartis sur une plus grande surface.

### Age

L'amplitude de N1 et P1 diminue régulièrement par décade ; elle est plus importante pour le centre que pour les anneaux concentriques. Les résultats individuels doivent être comparés à des normes établies en fonction de l'âge.

#### vii. Limitations à l'enregistrement

L'ERGmf est une technique objective pour étudier la topographie du système photopique de la rétine centrale. Il a pris une place importante dans le bilan fonctionnel des baisses d'acuité visuelle à fond d'œil normale, ainsi que dans le dépistage des lésions maculaires infra clinique, en particulier dans la surveillance des anti-paludéens de synthèse.

La compréhension et la coopération du patient sont des facteurs limitants.

Une mauvaise fixation est une cause d'enregistrement peu ou non fiable. Elle peut avoir des causes diverses : une mauvaise installation, des mouvements oculaires anormaux, un scotome central, une acuité visuelle très faible.

Les troubles des milieux transparents (cataracte, cornée, vitré) ne sont pas un facteur limitant dans la mesure où la fixation n'est pas perturbée, mais il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Ils entraînent une diminution des amplitudes et une augmentation des temps implicites.

Il faut s'enquérir des critères de fiabilité de l'enregistrement : un faible niveau de bruit (<5  $\mu$ V), une fixation stable et un faible niveau de rejet absolus avec un nombre suffisant de réponses validées. Le bruit de fond correspond à l'activité électrique recueillie tout au long de l'examen en l'absence de stimulation.

### Compréhension de la tâche et stabilité de la fixation

Cet examen demande une bonne compréhension de la tâche. Le sujet doit être capable de maintenir sa fixation stable et son attention mobilisée durant les périodes d'acquisition (15 à

30 secondes) et ce, à plusieurs reprises, pour une durée totale d'enregistrement d'environ dix minutes. Cet examen est délicat à mettre en œuvre chez des sujets dont la coopération est limitée ou la fixation instable (maculopathies par exemple). Dans ce cas ou lorsque les amplitudes des réponses locales sont du même ordre de grandeur que celui du bruit de fond, l'ERG multifocal n'est ni significatif, ni interprétable.

#### Réfraction - transparence des milieux antérieurs

Pour que les hexagones stimulent les surfaces rétiniennes prévues, la réfraction du sujet doit être adaptée à la distance de stimulation et rester limitée à plus ou moins 6 dioptries. Les amétropies supérieures excluent pratiquement l'enregistrement d'un ERG multifocal.

Les milieux antérieurs doivent être bien transparents ; toute altération cornéenne ou une cataracte, même débutante, peut modifier le contraste ou la focalisation de la stimulation sur la rétine, donc les résultats.

#### viii. Origine des ondes de l'ERG multifocal

Les réponses enregistrées chez un sujet normal présentent des ondes caractéristiques reproductibles dont l'origine cellulaire est en partie élucidée.

#### Mise en activité initiale des cônes

Les conditions de stimulation sont choisies telles que seuls les cônes sont initialement mis en activité (ambiance photopique, stimulation alternant à une fréquence temporelle de 75 Hz, stimulation d'un nombre constant de cônes par augmentation de la taille de la surface stimulante en fonction de l'excentricité). Les réponses recueillies sont donc le reflet d'un aspect de leur fonctionnement avec une participation de niveau réceptoral et post-réceptoral.

### Origine des ondes N1 et P1 de la Kernel 1

Les avis sont partagés. Certains les assimilent à la succession des onde-a et b de l'ERG flash, d'autres à deux ondes, reflètes d'une différence de potentiel générée par la succession de la phase ON et OFF, distinctes des ondes-a et b. L'onde N1 correspondrait à l'hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF et, seulement pour les six degrés centraux, également à l'hyperpolarisation des cônes ; l'onde P1 refléterait la dépolarisation des cellules bipolaires ON associée à la repolarisation des cellules bipolaires OFF qui paraît être dominante dans la formation de cette onde.

La participation des couches plus internes de la rétine à la réponse semble faible. En effet, chez des patients glaucomateux, l'ERG multifocal est normal dans des zones où le champ visuel présente des déficits. Ces résultats indiquent qu'en présence d'une atteinte fonctionnelle des cellules ganglionnaires, les ondes de l'ERG multifocal restent dans les limites de la normale excluant pratiquement la participation du 3<sup>ème</sup> étage rétinien de la constitution des ondes de l'ERG multifocal.

### Amplitude des réponses et densité des cônes

L'amplitude, rapportée à l'unité de surface de chaque hexagone, correspond à l'amplitude de la réponse par cône. En effet, chaque hexagone a été choisi de telle sorte qu'il contienne le même nombre de cônes. Or, il est observé une corrélation significative entre l'amplitude des réponses par unité de surface de chaque hexagone et la densité des cônes. Ceci tendrait à prouver que les réponses sont bien initialement générées par les cônes.

Comment alors concilier ce résultat et les hypothèses présentées ci-dessus que les ondes N1 et P1 proviendraient essentiellement des couches post-réceptorales ? C'est possible si on se rappelle que la densité des cônes et celle de leurs cellules bipolaires décroissent sur les 20° centraux de façon parallèle et pratiquement exponentielle avec l'excentricité. Il n'est donc pas possible de faire la distinction entre une relation à la densité des cônes ou à celle de leurs cellules bipolaires sous-jacentes, donc de privilégier la participation des cônes en faveur de celle de leurs cellules bipolaires à la genèse des ondes qui constituent les réponses de l'ERG multifocal...

## Origines des ondes de la Kernel 2

Elles ne semblent pas dépendre de la réponse des cônes et être principalement liées à celle des cellules ganglionnaires car elles sont sensibles à leur modification de fonctionnement comme au cours du glaucome.

### ix. Interprétation des résultats

#### Qualité de l'enregistrement : le bruit de fond

L'interprétation des résultats doit tenir compte des conditions du déroulement de l'examen pour éliminer au maximum les artéfacts d'enregistrement. Avant toute interprétation, il faut vérifier que le bruit de fond est faible. Dans ce cas, il est difficile de juger si les réponses enregistrées sont localement réellement diminuées ou si elles ne sont que le reflet d'une fixation aléatoire donc d'une projection de la stimulation dans des zones rétinienne non reproductibles.

#### Réponse en zone papillaire

Une diminution d'amplitude des réponses doit être observée dans la zone de la papille témoignant d'une fixation stable. On devrait s'attendre à une absence complète de réponse dans cette zone dépourvue de neurorétine, ce qui n'est pas le cas.

Plusieurs hypothèses sont avancées à titre d'explication

1- la surface de la papille étant stimulée par plusieurs hexagones qui recouvrent alternativement la surface de la tête du nerf optique, les portions de rétine stimulées sont à l'origine de cette « réponse » papillaire ; 2- il est possible que la surface papillaire reflète la lumière incidente et provoque, par rétrodiffusion, une stimulation de zones de neurorétine adjacentes dont la réponse mime celle de la zone papillaire ; 3- la réponse observée est peut être liée au traitement du signal et au classement des réponses. En effet, l'aspect pseudo-aléatoire des stimulations et le nombre limité de stimulations d'un hexagone ne permet pas de séparer complètement les réponses des hexagones entre eux.

### Norme pré-établie

L'interprétation des résultats peut être facilitée par la comparaison programmée des résultats individuels à une norme pré-établie. Les modifications des réponses sont alors signalées automatiquement en fonction de la position de la zone stimulée et indiquent les dysfonctionnements localisés. La difficulté est d'avoir « la » bonne norme, adaptée au sujet testé, voire « la » bonne quantification de l'ensemble des réponses.

### Fluctuation du pic fovéolaire

L'amplitude de la réponse issue de l'hexagone central (pic fovéolaire) est variable d'un sujet à l'autre, y compris chez le sujet normal. Ceci est lié à la variation interindividuelle de la densité des cônes fovéolaires - donc de celle des cellules bipolaires sous-jacentes -, ou à l'instabilité de la fixation.

Sans référence antérieure chez un sujet donné, une diminution d'amplitude de réponse du pic fovéolaire, même par rapport à une norme, doit être interprétée avec précaution. Elle peut traduire une variation interindividuelle physiologique ou une anomalie de fonctionnement de cette zone ; la différence est parfois délicate à faire même dans un contexte clinique étayé.

### Interprétation de la représentation globale

Si le déficit maculaire est large et réparti de façon relativement homogène, les réponses globales par anneaux concentriques sont informatives. Par contre, comme il a déjà été dit, ce mode de présentation ignore tout déficit localisé et de petites surfaces. Les deux modes de présentation (locale et globale) sont complémentaires pour une interprétation correcte de la localisation et de l'importance de déficits éventuels.

#### ***b. L'électrorétinogramme Flashes***

L'électrorétinogramme flash réalise un enregistrement de l'activité électrique des couches externes (photorécepteurs) et moyenne de la rétine (cellules bipolaires) en réponse à une

stimulation lumineuse globale. Il doit être réalisé selon des standards internationaux pour permettre de comparer les tracés.

La rétine est stimulée par un flash de niveau lumineux donné délivré à toute la surface rétinienne - la stimulation est dite plein champ, *full field* ou *Ganzfeld* -, dans une ambiance lumineuse photopique ou scotopique (obscurité). Selon les conditions initiales de stimulations, l'ERG flash se compose de plusieurs ondes de polarités différentes qui se succèdent dans le temps, provenant des réponses des systèmes scotopique et/ou photopique, des différentes strates - réceptoriale ou post-réceptoriale - et des voies ON et/ou OFF.

Ainsi, selon les conditions de stimulation, la situation clinique donnée et les variations des ondes de l'ERG flash recueillies, est-il possible de détecter des dysfonctionnements globaux prenant leur origine au niveau des photorécepteurs - les rod-cone dystrophies par exemple - ou des couches post-réceptoriales comme pour le rétinoshisis et/ou liés aux voies ON et /ou OFF comme par exemple pour les héméralopies congénitales essentielles.

A Clermont Ferrand, nous utilisons trois séries de Flashs en ambiance photopique :

- Flashs Blanc

Il correspond à la réponse globale de toute la surface de la neurorétine, recueillie loin des sources génératrices, par sommation des variations de polarisations de tout ou partie des cellules rétinienne à la suite d'un flash. Son amplitude est, en première approximation, proportionnelle au nombre de photorécepteurs qui répondent initialement. Le standard flash est délivré à la fréquence temporelle de 2 Hz (toutes les 0,5 s). La réponse, recueillie sur 250 ms, est dite *cone- response* ; elle reflète celle issue de la mise en activité initiale des trois types de cônes

- Flashs Rouge

Si la lumière blanche est la référence en matière de stimulation, on continue à employer les stimulations colorées pour isoler l'activité des différents photorécepteurs :

Un stimulus rouge, de longueur d'onde supérieure ou égale à 630 nm stimule de manière sélective les cônes L. La réponse ERG à cette longueur d'onde est deux fois moins ample que la réponse à un stimulus blanc de même énergie. Cette différence reflète la répartition des

cônes (environ 50% de cônes L qui sont les cônes sensibles au rouge). Avec un stimulus rouge sur une rétine adaptée à l'obscurité, on obtient les ondes a et b1 ainsi qu'une onde b2 de très faible amplitude puisque les bâtonnets sont peu sensibles à cette longueur d'onde.

- Flashes Flickers

Stimulus lumineux brillant ( $3 \text{ cd.s/m}^2$ ) avec une fréquence de stimulation rapide (30/seconde : 30Hz) génère un signal sinusoïdal dont l'amplitude se mesure de la plus grande déflexion négative à la plus grande déflexion positive (norme proche de  $100 \mu\text{V}$ ) appelé réponse flicker (ou ERG flicker). Il est répété 20 fois. La réponse enregistrée sur 250 ms; elle correspond aux signaux véhiculés par les voies ON et OFF issues des cônes L et M.

### 1. Recueil du signal

Les réponses électrorétinographiques sont recueillies pour chaque œil, de façon indépendante entre deux électrodes, l'une active et l'autre de référence.

° *L'électrode active* est au contact de la cornée

L'électrode sclérocornéenne est à usage unique, sans blépharostat avec gel conducteur, posée sur la cornée de chaque œil, après une anesthésie locale. Les électrodes sclérocornéennes sont utilisées chaque fois que des réponses de faibles amplitudes sont attendues, comme dans les cas de rétinopathies.

Les réponses recueillies avec des électrodes sclérocornéennes sont plus amples qu'avec les électrodes collées d'un facteur multiplicatif allant de 3 à 5. L'amplification du signal résultant est à adapter pour que la représentation des réponses soit suffisamment ample pour être discernables chez un sujet normal.

° *L'électrode de référence* doit avoir un potentiel électrophysiologique constant. Elle est placée au canthus externe de l'œil correspondant. L'électrode de masse est placée sur le front.

° *Durée du recueil.* Le recueil du signal se fait, selon la séquence d'enregistrement durant 250 ms.



## 2. Traitement du signal

° *Single flash*. Une seule stimulation est suffisante pour évoquer une réponse électrorétinographique discernable, le bruit de fond étant faible. La réponse est alors dite évoquée par un *single flash*. Cependant, pour s'assurer que la réponse est reproductible, il est légitime de répéter la stimulation et de traiter le signal recueilli par sommation-moyennage pour améliorer le rapport signal sur bruit.

° *Sommation-moyennage*. Selon les séquences comme il a été indiqué, on somme de 4 à 40 réponses en phase avec la répétition de la stimulation. Les signaux sont initialement enregistrés au travers de filtres électroniques avec une bande passante large (0,1 - 300 Hz ou davantage), tout en éliminant les interférences avec le secteur (50 Hz).

Le signal est ensuite traité pour caractériser les ondes-a, b, i et les pseudo-oscillations (*flicker*) avec une bande passante de 0,1 à 35 Hz et les potentiels oscillatoires avec une

bande passante de 70 à 300 Hz. En effet, l'analyse de Fourier des OPs a montré que les fréquences temporelles dominantes de ces ondes se situent entre 90 et 160 Hz : aux environs de 150 Hz pour des conditions d'ambiance scotopique et de 105 Hz pour des conditions d'ambiance photopique (Wachtmeister, 1998).

## 3. Caractéristiques des réponses

### *i. Caractéristiques des ondes-a, b, i, flicker*

Les polarités des ondes sont indiquées : positives, représentées vers le haut, traduction d'une dépolarisation et négatives, vers le bas, représentation d'une hyperpolarisation, avec leurs amplitudes en  $\mu\text{V}$ , (de 10 à 300  $\mu\text{V}$ ) ; celle de l'onde-a est évaluée entre la ligne de base et son creux, celles des ondes b, i (figureV-4-7) du *flicker* de creux à crête. Les temps de culmination des ondes sont exprimés en ms, allant de 30 à 150 ms selon les ondes considérées.

### *ii. Cone-response*

Les flashes de niveau lumineux photopique, délivrés en ambiance lumineuse, mettent en activité les systèmes photopique et scotopique. Cependant, dans ces conditions, le système

photopique répond de façon graduable alors que le système scotopique répond en mode saturé ce qui permet la mise en évidence de la réponse du système photopique seul.

En effet, lorsqu'un sujet est placé dans une ambiance lumineuse modérée stable ( $30 \text{ cd/m}^2$  ou éclairage de l'ordre de 120 lux), ses cônes et ses bâtonnets sont hyperpolarisés. Si, dans cette ambiance, on délivre une stimulation flash de niveau lumineux supérieur à celui de l'ambiance, les bâtonnets ne peuvent pas s'hyperpolariser davantage car ils fonctionnent en mode saturé ; par contre, les cônes présentent un supplément d'hyperpolarisation transmissible aux structures sous-jacentes. La réponse recueillie en surface à distance des sources génératrices, est donc le reflet du fonctionnement du seul système photopique.

Elle se compose d'une onde-a négative suivie d'une onde-b positive ; ce complexe a-b est suivi d'une déflexion lente négative dite *photopic-negative-response* ou *PhNR* et d'une troisième onde positive d'apparition inconstante dite onde-i.

#### *iii. L'onde-a de la cone-response*

Elle correspond à combinaison de l'hyperpolarisation de tous les cônes et de celle des cellules bipolaires OFF des cônes L et M. Elle conjugue réponses réceptoriales et post-réceptoriales

#### *iv. L'onde-b de la cone-response*

Elle combine la dépolarisation des bipolaires ON des trois types de cônes et l'hyperpolarisation des bipolaires OFF des cônes L et M qui en module l'amplitude. L'hyperpolarisation des cellules horizontales de la voie ON des cônes joue aussi probablement un rôle sous forme de rétrocontrôle pour en limiter également l'amplitude.

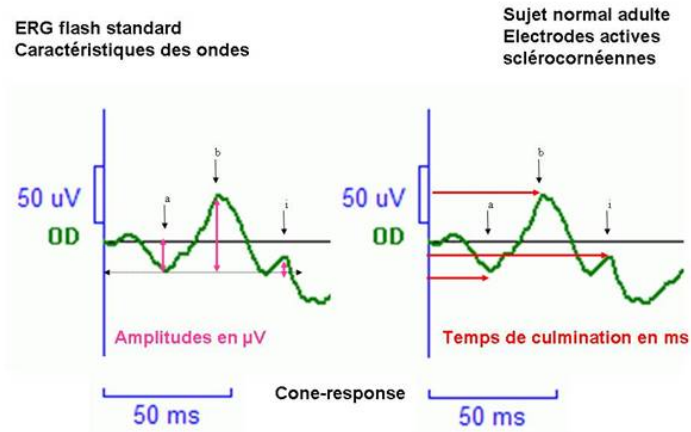


Figure V-4-7

Titre : Caractéristiques des ondes de l'ERG flash. Les amplitudes sont évaluées en  $\mu\text{V}$ , pour l'onde-a : entre la ligne de base et son creux, pour les ondes-b et -i : de creux à crête ; les temps de culmination : entre le début de la stimulation et la culmination de l'onde.

#### v. La Photopic-negative-response (PhNR)

Elle est une déflexion négative qui suit l'onde-b de la *cone-response*. C'est une hyperpolarisation probablement liée au fonctionnement des cellules ganglionnaires et de leurs axones. Elle semble avoir la même origine que l'onde N95 de l'ERG pattern (V-5-B). Elle est peu utilisée en clinique bien qu'elle soit réduite au cours des neuropathies optiques (Gotoh et al. 2004), (Rangaswamy et al. 2004b). et du glaucome (Colotto et al. 2000), (Viswanathan et al. 2001). mais, pour certains auteurs, de façon non significative (Cursiefen et al. 2001) et devrait donc participer à leurs diagnostics. Elle a aussi l'avantage d'être plus ample que l'onde N95 de l'ERG pattern et de ne pas nécessiter de correction optique comme pour l'enregistrement de ce dernier. De plus, elle est moins dépendante de la transparence des milieux. Elle est donc enregistrable dans toutes les situations (Viswanathan et al. 1999), cependant peu utilisée dans l'interprétation clinique courante.

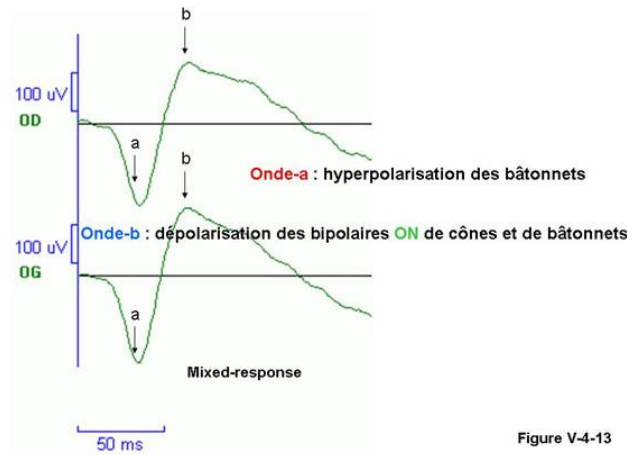


Figure V-4-13

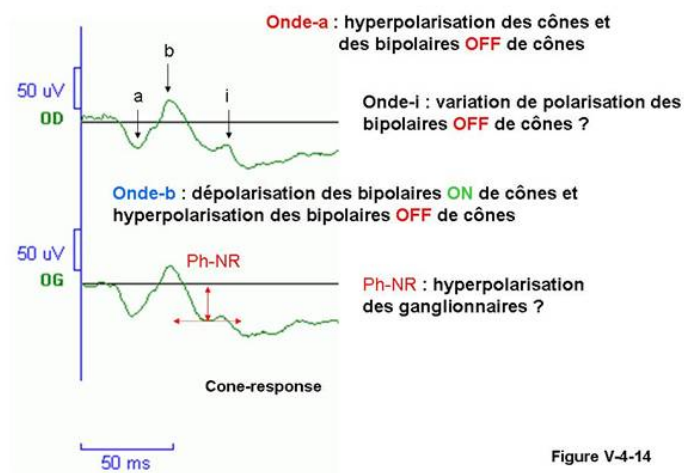


Figure V-4-14

Titre : ERG flash : La cone-response comprend - une onde-a négative, d'origine réceptorale et post-réceptorale qui correspond à l'hyperpolarisation combinée de tous les cônes et des cellules bipolaires OFF des cônes L et M ; - une onde-b positive, d'origine post-réceptorale qui combine dépolarisation des cellules bipolaires ON des cônes et hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF des cônes L et M ; - la Photopic Negative- response Ph-NR, traduction possible de l'hyperpolarisation des cellules ganglionnaires ; - une onde-i positive de faible amplitude qui serait reliée à la variation de polarisation des cellules bipolaires OFF.

#### vi. L'onde-i de la cone-response

Elle suit le complexe a-b. L'origine de cette onde-i a été initialement attribuée au fonctionnement des cellules ganglionnaires du troisième étage rétinien, voire du nerf

optique (Rousseau et al. 1996). Des études ultérieures la relie plutôt à la variation de polarisation des bipolaires OFF de cônes et de leurs cellules horizontales, à la cessation de la stimulation brève (Rangaswamy et al. 2004a). L'onde-i est peu ample, mieux discernable chez les sujets jeunes normaux (< 35 ans) que chez les plus âgés ; elle est d'apparition inconstante ; elle est fréquemment absente au cours du glaucome (Rosolen et al. 2003) et peu utilisée pour l'interprétation clinique.

*vii. Flicker-response*

Elle est d'aspect pseudopériodique et d'amplitude optimale après 10 minutes d'adaptation de la rétine à la lumière. Elle est d'origine essentiellement post-réceptoriale. Elle combine les réponses de la voie des bipolaires ON et OFF des cônes, avec leurs décalages de phase. Ainsi, cette réponse sommée est-elle d'amplitude réduite par rapport à la contribution respective de chacune des voies (Kondo & Sieving, 2001). Cette réponse ne comporte ni participation de la réponse initiale des cônes, ni celle des cellules de la couche plexiforme interne.

A condition que la réponse initiale des cônes soit normale, la réponse au *flicker* 30 Hz renseigne spécifiquement sur l'état de la transmission de la réponse des cônes vers leurs cellules bipolaires ON et OFF. Elle permet de mettre en évidence une atteinte spécifique de l'étage des cellules bipolaires, de l'une ou des deux voies ON et OFF. La contribution des réponses des cellules bipolaires ON et OFF de la voie M est possiblement prépondérante puisque cette voie code mieux les hautes fréquences temporelles que la voie P.

ERG flash standard  
Caractéristiques des ondes

Sujet normal adulte  
Electrodes actives  
scléroconrniennes

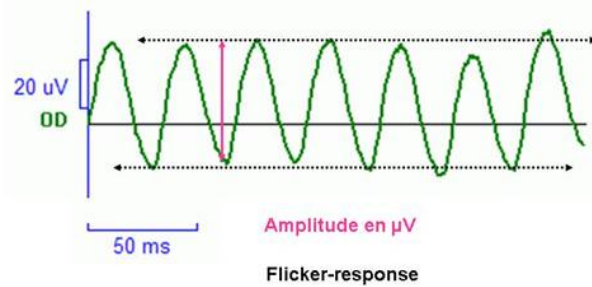


Figure V-4-8

Titre : Caractéristiques de la flicker-response : seule son amplitude est évaluée de creux à crête.

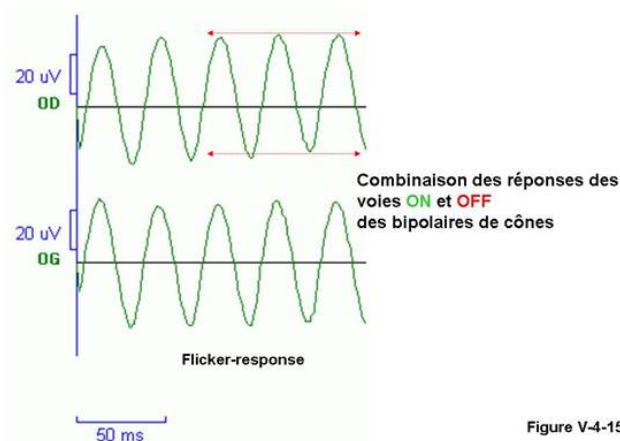


Figure V-4-15

Titre : ERG flash: La flicker-response est d'origine post-réceptorale; elle combine les réponses des cellules bipolaires ON et OFF des cônes.

#### 4. Bilan

L'électrorétinogramme par flash permet d'étudier de façon sélective différents types cellulaires (bâtonnets, cônes, cellules bipolaires) à condition d'utiliser une technique rigoureuse dans la réalisation et l'interprétation de l'examen. Il permet de localiser une atteinte mais n'est aucunement spécifique d'une pathologie donnée. La relation entre ondes de l'ERG flash et leurs origines - systèmes photopique ou scotopique, niveaux réceptoral et/ou post-réceptoral, voies ON et/ou OFF - permettent d'interpréter les modifications constatées lors des enregistrements pratiqués en clinique. Les résultats obtenus aident à

rapporter les variations des caractéristiques des ondes de l'ERG flash à une atteinte d'un système, d'un niveau ou d'une des voies qui dysfonctionnent. Replacer dans un contexte clinique précis, ces résultats fonctionnels sont une aide précise au diagnostic des atteintes rétiniennes.

## B. Présentation de l'étude clinique

### 1. Présentation de l'étude

Cette étude a été réalisée au sein du CHU Gabriel Montpied de Clermont Ferrand, elle concerne les personnes venues faire un bilan pour la surveillance ophtalmologique de la prise d'antipaludéens de synthèse.

Lors de cette étude nous avons sélectionné les dossiers des patients venant pour entre le 01/01/2013 et le 31/12/2014.

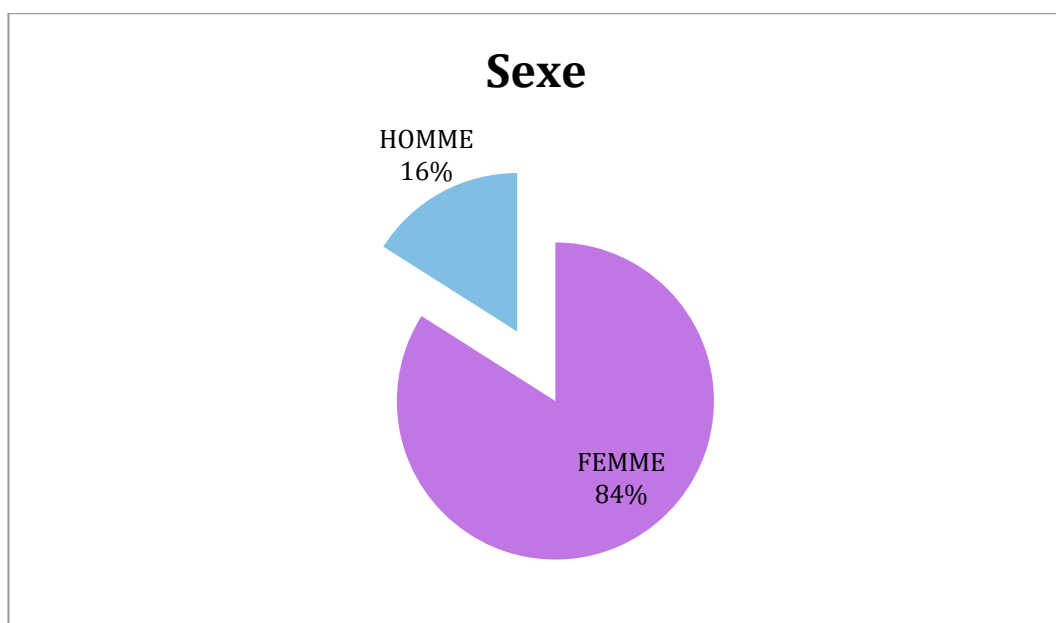
Les critères d'inclusion étant : une dose cumulée de Plaquenil® supérieur ou égale à 1000g ou une dose cumulée de Nivaquine® supérieur ou égale à 460g.

Sur 970 dossiers étudiés, nous avons donc retenu 245 dossiers, soit 26% des dossiers venus effectuer un bilan des APS durant cette période.

### 2. Présentations de la population

#### a. Le sexe

Sur les 245 dossiers on retrouve 206 femmes et 39 hommes.



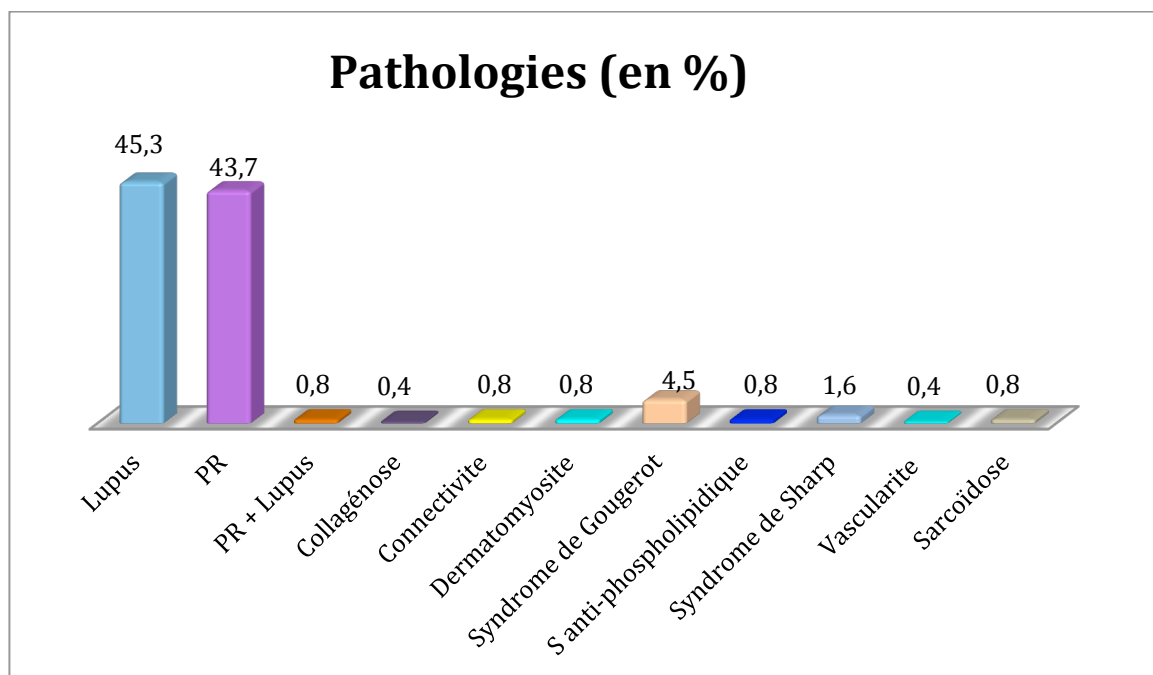


### b. La molécule prise

Le Plaquenil® seul est pris par 230 personnes, la Nivaquine® seul par 1 personne.

7 personnes ont pris au cours du traitement les deux molécules, 9 personnes ont arrêté de prendre des APS mais reste suivi dans notre service.

### c. La pathologie



Cela représente en termes de nombre de dossiers :

- Lupus : 111
- Polyarthrite Rhumatoïde : 107
- Syndrome de Gougerot Sjogren : 11
- Lupus + Polyarthrite Rhumatoïde : 2
- Syndrome de Sharp : 4
- Sarcoïdose : 2
- Syndrome anti phospholipidique : 2
- Dermatomyosite : 2
- Collagénose : 1

- Connectivite : 2
- Vascularite : 1

#### *d. L'âge*

Dans notre étude nous avons un âge moyen de 60,3ans, une médiane a 62ans avec des extrêmes à 22 ans et 89 ans.

#### *e. La durée de traitement*

La durée de traitement est très variable, au minimum 6,3ans, au maximum 50,3ans avec une moyenne a 15,9 ans et une médiane a 14,3ans.

#### *f. Le cumul*

Le cumul minimum retenu étant 1000g de Plaquenil® ou 460g de Nivaquine® en critère d'inclusion pour l'étude nous avons un minimum a 1003g, un maximum a 5513g de Plaquenil® et 6230g de Plaquenil®+ Nivaquine®. Une moyenne a 1983g et une médiane a 1716g.

#### *g. La dose journalière par rapport a la masse du patient*

Avec un minimum à 0 mg /kg/j suite a un arrêt de traitement, nous avons un maximum à 11,54mg /kg/j.

Une moyenne a 5,651mg/kg/j et une médiane a 6,25mg/kg/j.

La dose recommandée dans la littérature est < 6,5 mg/kg/j, nous retrouvons donc une majorité des dossier inferieur a cette dose.

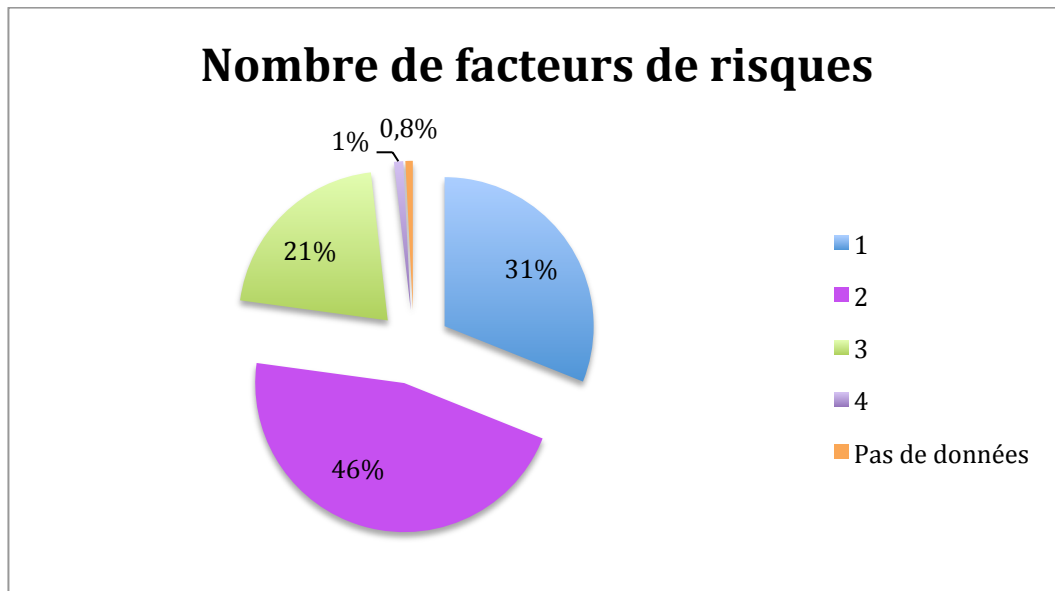
#### *h. Facteurs de risques*

Les facteurs de risque sont aux nombres de six :

- Dose >6.5mg/Kg
- Cumul >1000g

- Prise de Nivaquine
- Age > 65 ans
- Insuffisance rein et ou foie
- Atcd OPHTA

/ 6



### 3. Les appareils

#### a. Clichés en auto fluorescence

L'autofluorescence est une technique d'imagerie non invasive qui permet de mettre en évidence des dysfonctionnements de l'épithélium pigmentaire.

Les clichés ont été réalisés avec Le Heidelberg Retinal Angiograph, HRA dans le cadre du bilan de la surveillance des antipaludéens de synthèse.

#### b. Tomographie en cohérence optique (OCT)

Les clichés ont été réalisés avec le SPECTRALIS® OCT.

Deux technologies en un seul appareil SPECTRALIS® OCT est la combinaison d'une imagerie du fond d'œil en ophtalmoscopie à balayage laser confocal et de l'OCT en domaine spectral.

#### c. ERGmf

L'enregistrement a été effectué avec le Monelec 2 de Métrovision.

#### 4. Le protocole

Le protocole suivi est celui évoqué dans la présentation du bilan de la surveillance de la prise d'antipaludéens de synthèses effectué au sein du CHU Gabriel Montpied de Clermont Ferrand.

#### 5. Analyse des examens

Pour analyser les différents résultats nous utiliserons la classification développée par le Dr. Marmor MF. Classification détaillée dans l'article « *Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity*. Arch Ophthalmol 2012 ;130 :461-9 »

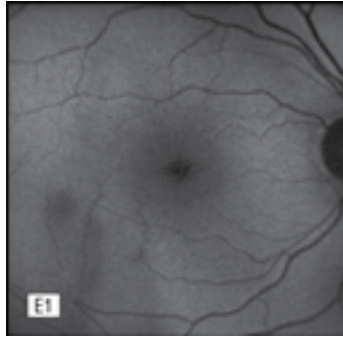
Bien que nous n'utilisons pas d'OCT en quadrants, cette classification sert de bases à notre étude, et a été aménagée à notre clinique. Car il ne suffit pas d'interpréter un examen isolé mais de prendre en compte tout un dossier.

Score	Fields, SD-OCT, FAF	mfERG	Full-Field ERG
0	Normal	Normal	Normal
1	Patchy damage (1-2 quadrants)	Normal amplitude + parafoveal weakness	Mild cone loss only
2	Bull's-eye damage (>2 quadrants)	Subnormal centrally + parafoveal weakness	Mild rod and cone loss
3	Bull's-eye damage + fovea or RPE	Center too weak to judge parafovea	Amplitudes 25%-75%
4	Diffuse posterior pole damage	Diffuse posterior pole damage	Amplitudes <25%

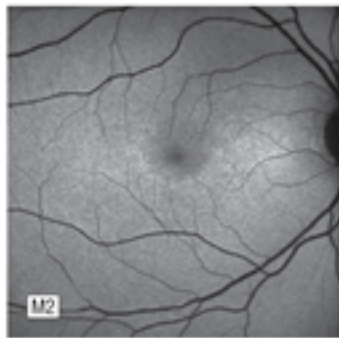
Abbreviations: ERG, electroretinography; FAF, fundus autofluorescence; mfERG, multifocal electroretinography; RPE, retinal pigment epithelium; SD-OCT, spectral domain optical coherence tomography.

##### a. Autofluorescence

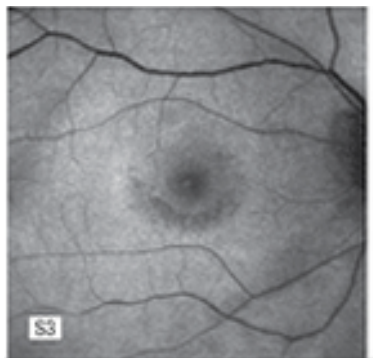
Classe 0 : Normale



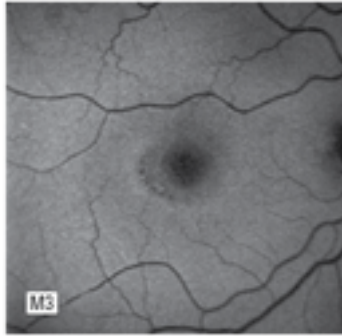
Classe 1 : Dommage inégale / Apparition d'amats hyperffluorescent



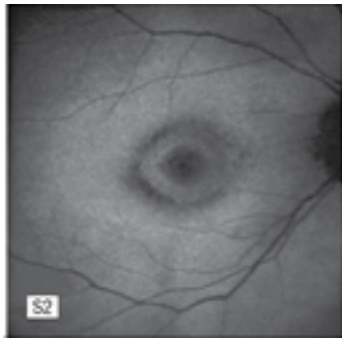
Classe 2 : Apparition de dépôts hypofluorescents, début d'apparition d'une maculopathie en « œil de bœuf »



Classe 3 : Maculopathie confirmée « en œil de bœuf »

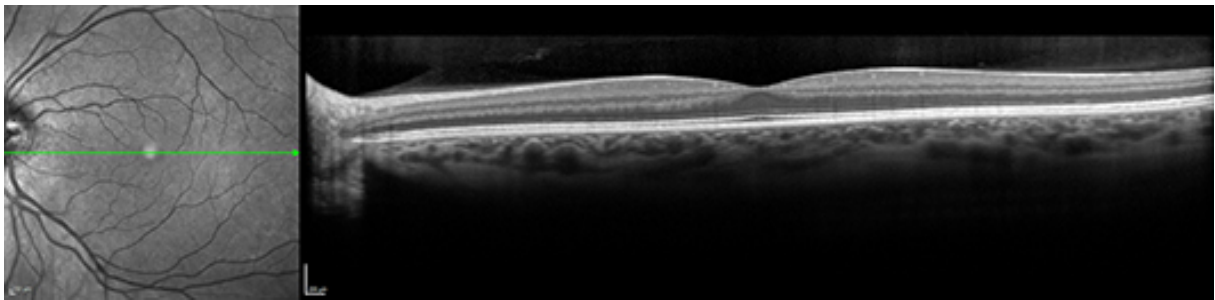


Classe 4 : Maculopathie confirmée « en œil de bœuf » + dommage diffus au pôle postérieur



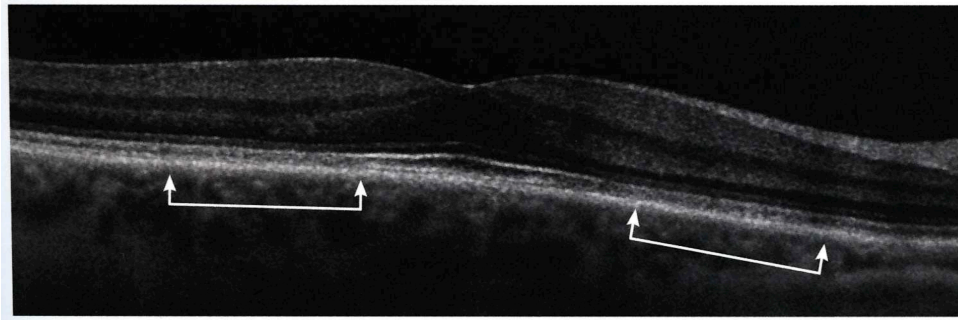
b. OCT

Classe 0 : Normal



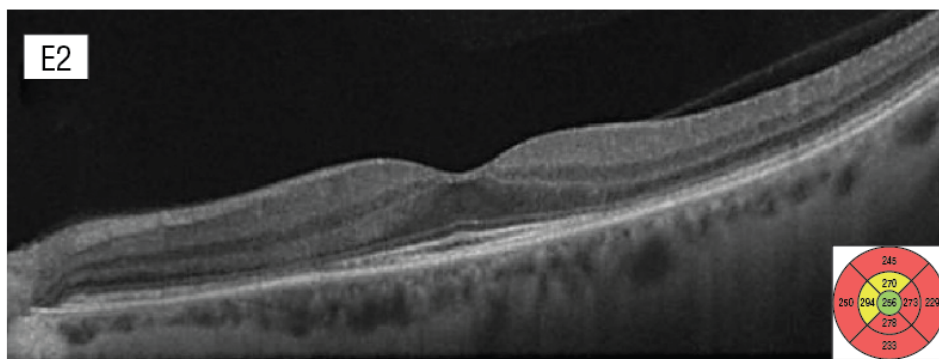
Classe 1: Dommage inégale

Diminution de la jonction entre le segment externe et le segment interne des photorécepteurs



**Classe 2 :** Dégâts de type Œil de bœuf (effet soucoupe volante) débutant

Diminution allant jusqu'à la perte de la jonction entre le segment externe et le segment interne des photorécepteurs associés à une diminution de la couche nucléaire externe

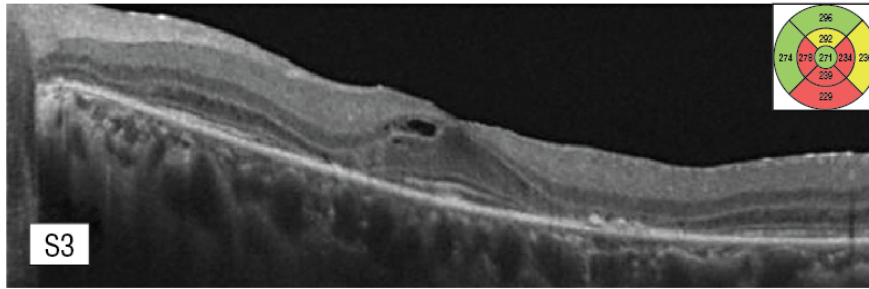


**Classe 3 :** Dégât œil de bœuf + dégât sur l'épithélium pigmentaire.

Diminution de la couche nucléaire externe, ainsi qu'une diminution de la de la jonction entre le segment externe et le segment interne des photorécepteurs associé à une atrophie de l'épithélium pigmentaire « effet soucoupe volante »



**Classe 4 :** Dommages diffus au pôle postérieur

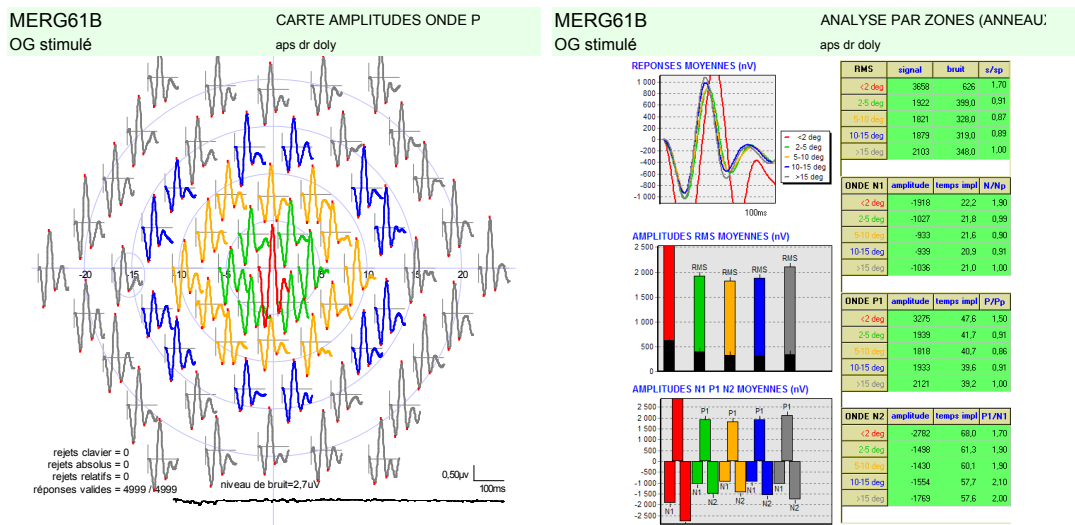


### c. ERGmf

Si le niveau de bruit est trop important les résultats de l'ERGmf ne seront pas retenus car non interprétable, de même si l'examen fut réalisé dans un mauvais environnement ou un manque de coopération de patient (noté NI).

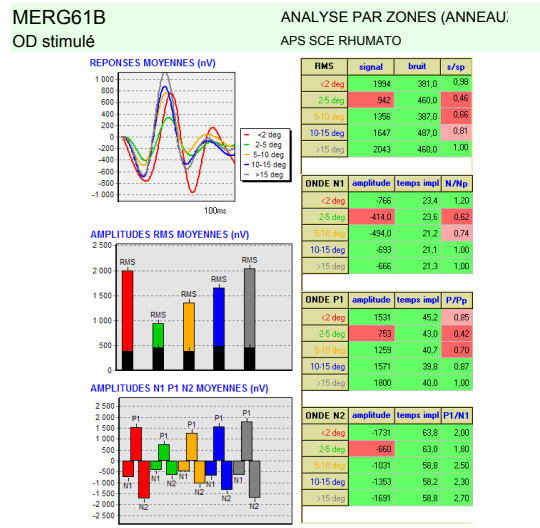
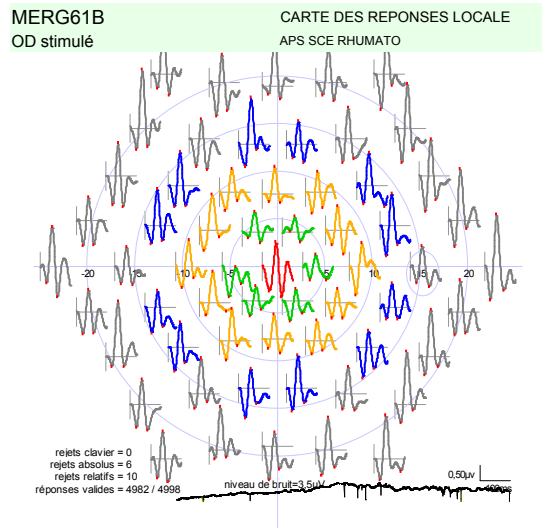
De plus l'interprétation des examens ne se fait pas de manière isolée mais prenant en compte tout un dossier patient.

### Classe 0 : Normal

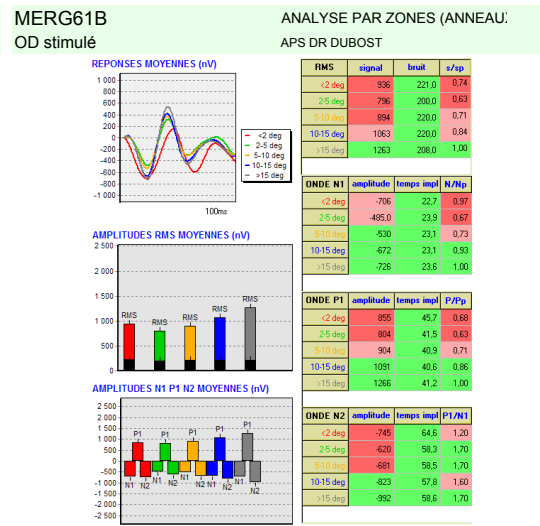
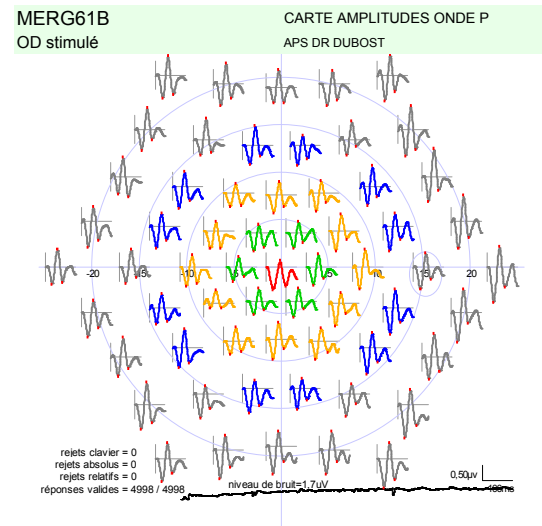




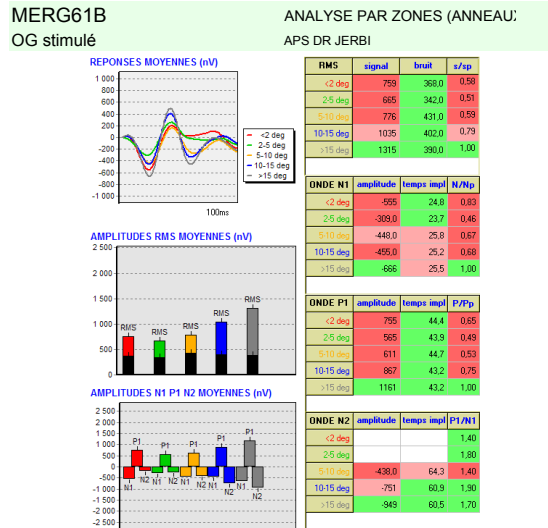
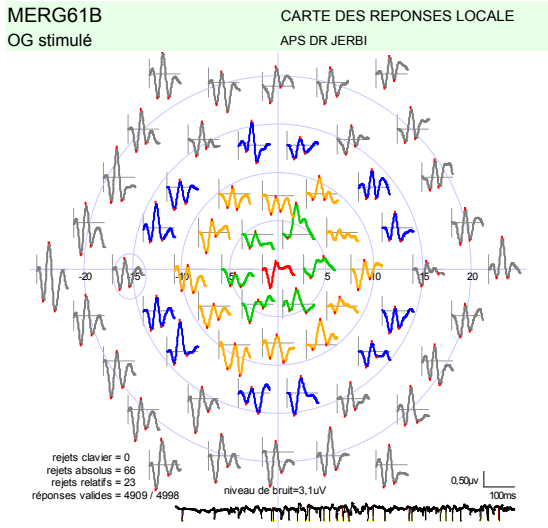
## Classe 1 : Amplitude normale, faiblesse en parafovolaire



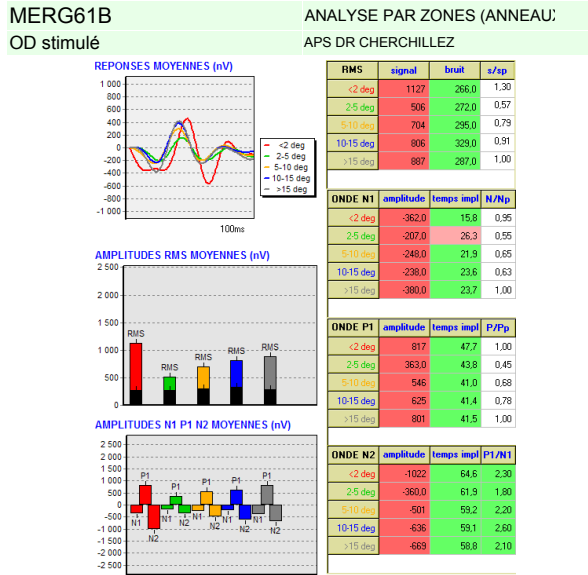
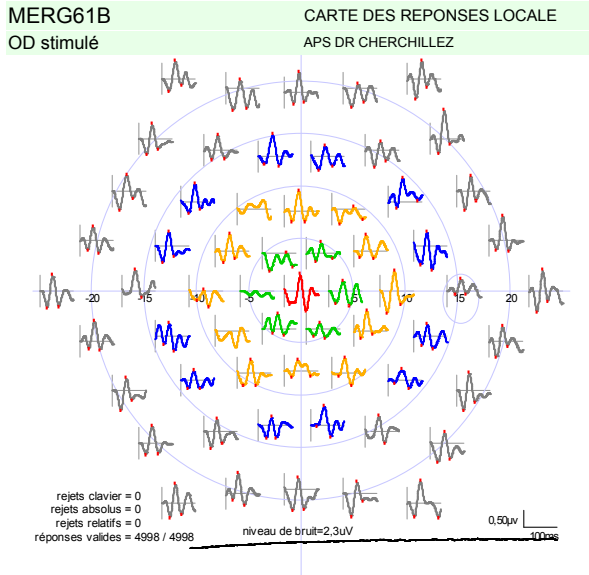
## Classe 2 : Sous normale en centrale, faiblesse en prafoveolaire



### Classe 3 : Centre trop faible



### Classe 4 : Dommage diffus au pole postérieur



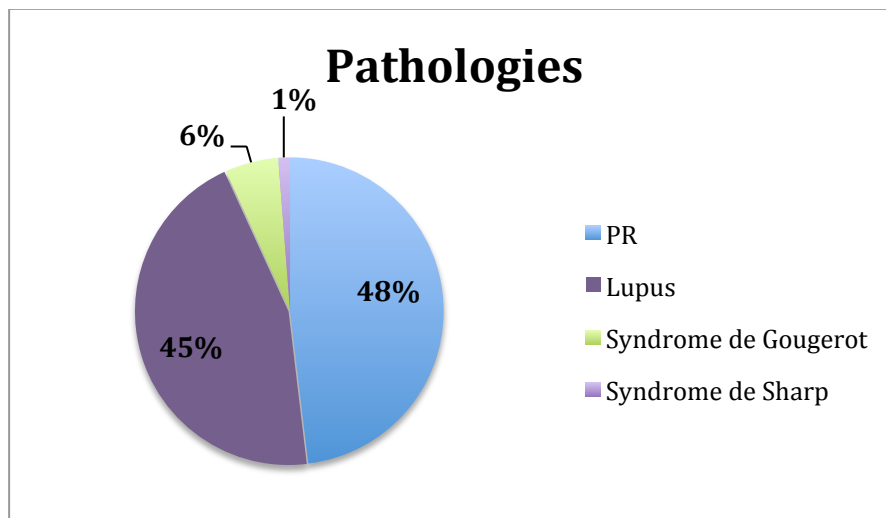
## 6. Présentation de nos résultats

Parmi les 245 dossiers ayant une dose cumulée > a 1000g de Plaquenil® ou > 460g de Nivaquine®, nous avons sectionné les dossiers présentant une diminution de leur ERGmf ou de leur OCT pour pouvoir les analyser et les comparer aux autres examens, nous en avons sélectionné 36.

Pour ne pas fausser les résultats les patients ayant une forte amétropie, ou une pathologie maculaire connu ne sont pas pris en compte.

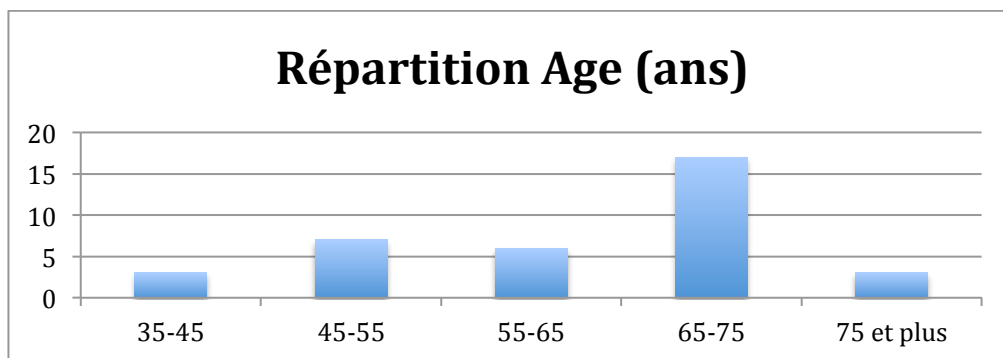
### a. Présentation des dossiers et résultats obtenus

Nous avons 92% de femmes et 8% d'hommes, leurs pathologies se répartissent de la façon suivante : 47% de polyarthrite rhumatoïde, 44% de lupus, 5,5% de Syndrome de Gougerot et 3,5% de Syndrome de Sharp.



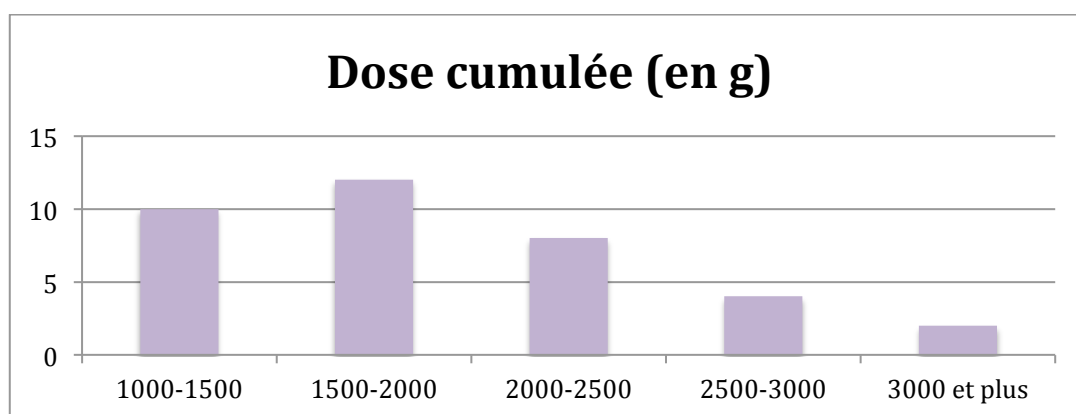
92% ont seulement pris au cours de leur traitement du Plaquenil®, alors que 8% on alternait Paquenil® et Nivaquine®.

On retrouve un âge moyen de 63,2 ans avec des extrêmes a 37ans et 82ans, la médiane se situe a 66ans.



La durée de traitement moyenne est de 16,2 ans avec des extrêmes à 6,3ans et 35,7, la médiane se situe à 15,1.

La dose cumulée moyenne est de 1968,9g avec des extrêmes à 1016g et 5427g, la médiane se situe à 1797,5g.



La dose journalière en mg/kg/j qui selon les recommandations doit se situer <6,5 est dans notre sélection de dossiers de 5,04 avec des extrêmes à 0 et 8,16, la médiane se situe à 5,8.

Dans les 36 dossiers on observe :

- 16 patients sont venus pour la première fois faire leur bilan avec un cumul > 1000g de Plaquenil® ou > 460g de Nivaquine®
- 8 patients n'ont pas suivi le protocole de suivi : un bilan tous les 12 ou 24 mois selon indication du médecin.

On a observé un écart maximal de 9 ans entre le premier bilan et le dernier réalisé, dans de telles conditions un suivi est impossible.

Outre cet écart on a pu observé une carence de 6ans sans bilans, 5 ans, 4 ans et 3 personnes resté 3ans sans bilan.

Ensuite, si on reprend les 36 dossiers après leurs derniers bilan, on remarque que :

- 5 patients sont suivi, mais ne prennent plus d'APS

Ces personnes sont suivi pour l'évolution de leur examens et/ ou savoir si elles peuvent reprendre le traitement.

- Il a été conseillé à 7 personnes de **diminuer leur posologie** d'APS au terme de leur dernier bilan, voici le détail :

	Mme A	Mme A	Mme C	Mme D	Mme D	Mme F	Mme J
Age (ans)	51	75	58	67	51	64	74
Nbr bilans	5	1	6	8	6	7	5
Fz bilan respectée	OUI	-	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Dose début (g)	120	2120		1457	2025	27	
Dose dernier bilan (g)	1820	2120	3865	2404	2742	1775	2260
Dose J (mg/kg/j) et molécule	6,25 P	6,5 P	5,8 P	3,75 P	5,26 P	7,4 P	7,5 P
Durée ttt (ans)	15	14,7	26,5	20,1	11,1	12,1	17,2
CV	N	N OD	N	N	N	Zones de	N

		OG zone de moindre sensibilité maculaire				sensibilité inf a la norme : cataracte ?	
OCT	N	NOD OG diminution NE	Diminution NE	Dépôts NE	Dépôts + diminution NE	Diminution NE	Dépôts
AF	N	N	N	N	N	NI Cataracte ?	N
ERG mf	Diminution zone péri et para fovéales (1)	Diminution amplitude des ondes péri et para fovéales (1)	Diminution pour la 2 <sup>nd</sup> fois de l'onde péri fovéale (1)	Diminution des ondes para fovéales depuis 2011 (1)	Amplitude des ondes diminue fortement (1)	Ondes para fovéales en dessous de la norme (1)	Zone para et péri fovéales en dessous des normes (1)

On notera que sur c'est 7 patients, seulement deux montrent une baisse de leur champ visuel, 6 une dégradation de leur OCT et tous présente une diminution de leur ERGmf. L'oct et l'ERGmf semblent être en corrélation. Dans ces cas cela nécessite donc une diminution de la posologie d'APS.

- A l'issue de leur dernier bilan, il a été conseillé à 7 patients **d'arrêter leur traitement**, voici le détail de leur dernier bilan :

	Mme A	Mme A	Mme B	Mme C	Mme C	Mme P	Mme T
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Age (ans)	73	60	80	75	66	41	37
Nbr bilans	4	4	1	1	2	4	6
Fz bilan respecté	Non	Oui	-	-	Non	oui	Oui
Dose début (g)	475	1738	2788	1204	2160		1819
Dose dernier bilan (g)	1944	2081	2788	1204	2610	1337	1922
Dose J (mg/kg/j) et molécule	6,45 P	3 N	3,23 P	7,9 P	7,14 P	6,06 P	7,26 P
Durée ttt (ans)	13,3	6,3	29,1	7,9	17,8	18,2	13,1
CV	Sensibilité parafovéale diminuée	Sensibilité parafovéale OG diminue	N OD OG sensibilité diminuée dans 3 zone périfovéale	Atteinte périfovéolaire OD et diminution sensibilité parafovéale	Zone para et périfovéale diminuée en sensibilité	N	Atteinte péri maculaire

				OG			
OCT	Dépôts Nucléaire externe	Dépôts et diminution Nucléaire externe OG>OD	Diminution Nucléaire externe OG>OD	Atteinte Nucléaire externe OG et début OD	Diminution Nucléaire externe	N	Atteinte nucléaire externe
AF					1 / 1		2/2
ERG mf	Onde para et péri fovéale en dessous des normes (2)	Onde para fovéale en dessous des normes (2)	Pathologique (3)	Atteinte zone para fovéale (2)	Pathologique (3)	Onde para et péri fovéale en dessous des normes OD>OG (1)	Pathologique (3)

Dans ce tableau, 6 patients montre une diminution de leur sensibilité au champ visuel, ces mêmes patients montre une atteinte de leur OCT et de leur ERGmf d’où la demande d’arrêter la prise d’APS.

Seul deux patients montre des signes de changement à l’autofluorescence, patients ayant les autres examens pathologiques.

On observe donc une diminution de sensibilité aux examens, dans un premier temps a l’oct / ERGmf puis a l’autofluorescence.

- 17 patients peuvent poursuivre le traitement en continuant de réaliser un bilan de façon annue



	Mme A <sub>1</sub>	Mr B <sub>2</sub>	Mme B <sub>3</sub>	Mr B <sub>4</sub>	Mme C <sub>5</sub>	Mme C <sub>6</sub>
Age (ans)	71	82	82	72	65	60
Nbr bilans	3	4	8	7	4	7
Fz bilan respecté	NON	OUI	OUI	OUI	NON	OUI
Dose début (g)	1241	1207	821	539		
Dose dernier bilan (g)	1750	2788	1520	1632	1330	2313
Dose J (mg/kg/j) et mol P	6,22 P	3,23 P	3,08 P	5,4 P	3,35 P	3,26 P
Durée ttt (ans)	10,8	29,1	20,5	12,1	9,9	16,1
CV	N	NOG OD amblyope	N	NOD Lésion mac OG	N	N
OCT	N	N	N	N	N	Dim NE
AF	N	N	N	N	N	N
ERG mf	Onde parafovéale en dessous des normes (0)	Onde parafovéale en dessous des normes (0)	Onde para et périfovéale en dessous des normes (0)	Examens très variables (NI)	Zone parafovéale légèrement en dessous des normes (0)	Baisse Onde parafovéale OD>OG (0)

	Mme D 7	Mme D 8	Mme F 9	Mr F 10	Mme F 11	Mme F 12
Age (ans)	66	71	72	39	47	68
Nbr bilans	6	4	2	4	3	7
Fz bilan respecté e	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI
Dose début (g)	1415	541	96			7
Dose dernier bilan (g)	2013	1640	1580	1152	1016	1917
Dose J (mg/kg/j) et mole	6,25 P	6,86 P	7,4 P	4,02 P	8,16 P	5,55 P
Durée ttt (ans)	15,1	11,2	14,5	7,9	10,5	16,5
CV	N	N	Att sup odg	N	N	N
OCT	Qlq dépôts NE	N	N	N	qlq dépôts NE	N
AF	N	N	Cataracte ?	N	N	N
ERG mf	Stable, onde para diminue légèrement (0)	Stable onde para légèrement diminué (0)	ERG patho pour la première fois et N au dernier bilan (0)	Ondes para para fovéale légèrement sous la norme (0)	Ondes para et péri diminué par rapport a la dernière fois (0)	Petite atteinte parafovéale sans aggravation (0)

	Mme F <sup>14</sup>	Mme M <sup>15</sup>	Mme M <sup>16</sup>	Mme M <sup>17</sup>	Mr T <sup>18</sup>
Age (ans)	66	53	71	76	68
Nbr bilans	3	5	6	2	1
Fz bilan respecté	NON	OUI	OUI	NON	–
Dose début (g)	500		1320		
Dose dernier bilan (g)	5427	1235	2922	1250	1600
Dose J (mg/kg/j) et mol P	3,11 P	6,5 P	6,94 P	4,20 P (N Arrêtée)	4,35 P
Durée ttt (ans)	35,7	9,4	20	24	17,4
CV	N	N	N	NOD OG pt zone a surveiller	N
OCT	N	N	N	N	N
AF	N	N	N	N	N
ERG mf	Onde para fovéale légèrement en dessous de la norme (0)	Résultats variables selon les examens	Onde para et péri légèrement diminué pour la 1ere x (0)	Collaboration difficile	Onde para fovéale légèrement en dessous de la norme (0)

Pour ces 17 patients la posologie actuelle peut être maintenue car leurs examens ne vont pas dans le sens d'une intoxication pré-clinique. Cependant une surveillance annuelle est de rigueur.

- Les patients 7 et 11 montre l'apparition de dépôts sur la couche nucléaire externe, mais garde un champ visuelle très correct ainsi q'un ERGmf stable. Dans ce cas il est important de surveiller, sans pour cela stopper ou diminuer le traitement. Même si une diminution est toujours préférable dans tous traitement.
- Le patient 9 présente une atteinte supérieure du champ visuel, ce qui n'est pas caractéristique d'une intoxication aux Antipaludéens de synthèse, de plus les clichés en autofluorescence étaient difficiles de réalisation du fait d'un trouble des milieux. Dans ce cas précis et au vu des autres examens : OCT normale et ERGmf stable, la patiente devra être bilanté pour recherché une autre pathologie.
- Le patient 17 présente une légère baisse de sensibilité du champ visuel OG, un OCT normal et un ERGmf toujours difficile de réalisation donc non interprétable. Ce patient ayant pris de la Nivaquine® et étant sous Plaquenil®, il sera important de ne pas augmenter la posologie et de surveiller au bilan annuel.

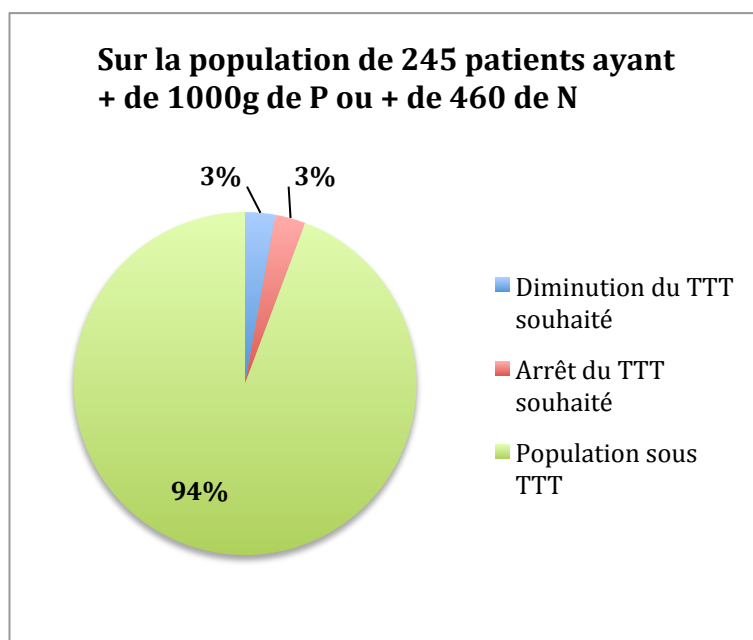
#### *b. Synthèse des résultats*

Au cours de cette étude, sur les 36 dossiers retenu comme ayant une baisse de sensibilité de leur ERGmf :

- 5 patients avaient déjà arrêté la prise d'APS
- 17 patients peuvent continuer leur posologie actuelle sous réserve d'un contrôle annuel
- 7 patients on eu comme conseil de diminuer leur posologie actuelle
- 7 patients on eu comme conseil de stopper la prise d'APS

Si l'on additionne les personnes à qui l'on conseille de diminuer et/ ou d'arrêter la prise d'APS, pour risque d'atteinte infraclinique, on obtient 14 patients.

Soit 5,7% des patients ayant plus de 1000g de Plaquenil® ou 460g de Nivaquine® (245 patients) ou 1,5% de la population sous APS étudié dans notre service entre le 01/01/2013 et le 31/12/2014 (970 patients).



Les résultats de l'ERGmf et de l'OCT sont concordants dans le sens où dès qu'une baisse des deux examens simultanée est constatée cela nous montre la présence d'une intoxication pré-clinique.

Bien que chaque cas soit différent, et que l'on n'interprète pas un examen mais l'ensemble d'un dossier patient, lorsqu'une intoxication préclinique est observée il faut stopper la prise d'APS afin d'éviter l'intoxication clinique.

## DISCUSSION

La discussion de cette étude se pose sur chacun des trois examens pris en compte dans un premier temps sur la réalisation :

- Clichés en Autofluorescence : examens rapide, non invasif, besoins d'une dilatation au préalable mais impossible en cas d'opacité cornéenne ou cristallinienne.
- ERGmf : examen long, couteux (du fait du prix des lentilles), besoins d'une dilatation au préalable, il y a aussi un phénomène d'apprentissage qui fait que certains ERGmf peuvent s'améliorer dans le temps. En effet les patients appréhende le premier examen puis se décontracte aux suivant.

En cas de stress ou de mauvaise compréhension des consignes, l'examen devient rapidement ininterprétable.

- L'OCT : le plus rapide des trois, non invasif, ne demande pas de dilatation systématique, c'est aussi le plus simple de réalisation, et demande peu de coopération du patient.

A l'issu de cette étude on remarque que les débuts d'intoxication préclinique aux APS sont visibles simultanément à l' OCT et à l'ERGmf, puis à l'autofluorescence.

Outre la réalisation des examens, il est important de prendre en compte le suivi des patients, une sensibilisation est indispensable concernant la nécessité d'un suivi rigoureux.

Il serait intéressant de poursuivre cette étude, car la mise en place de l'OCT et de l'Autofluorescence a été mise en place récemment dans notre bilan, ce qui implique le fait que nous ayons que un ou deux OCT par patients. Pas assez pour pouvoir effectuer une comparaison assidue.

## CONCLUSION

La surveillance effectuée entre le 01/01/2013 et le 31/12/2014 nous a permis d'étudier une série de 970 patients sous APS au long cours et nous a permis de détecter 1,5% d'intoxication de la rétine au stade pré-clinique, soit 5,7% des patients ayant un cumul de plus de 1000g de Plaquenil® ou plus de 460g de Nivaquine®.

Il s'agit donc bien d'un risque faible mais bien réel d'intoxication iatrogène mettant en jeu le pronostic visuel des patients sous APS au long cours.

Cette étude est basée sur une série de 245 patients ayant un cumul supérieur à 1000g de Plaquenil® ou 460g de Nivaquine® pour lequel nous avons comparé les différents examens faisant partie de notre bilan, pour cela nous avons isolé 36 dossiers montrant des diminutions à l'ERGmf.

A l'issue de cette étude on remarque que les débuts d'intoxication préclinique aux APS sont visibles simultanément à l'OCT et à l'ERGmf, puis à l'autofluorescence à un stade plus tardif.

Il faut poursuivre cette stratégie et l'améliorer afin qu'elle soit la moins pénible possible pour le patient, la plus efficace en terme de dépistage et la moins coûteuse.

Il est nécessaire de sensibiliser les patients sous APS de la nécessité d'un suivi régulier, car cela représente environ 40 000 personnes en France.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Aliferis K., Mermaud C., Safran AB. *L'apport de l'électroretinographie multifocale dans le suivi des patients traités par hydroxychloroquine*. SFO. Elsevier, Masson. 2011, 34, 468-475
- [2] Ingster Moati I., Crochet M., Manchon E., Anquetil D., Lestrade C., Jacob A., Le Brun D., Albuissou E., *Surveillance ophtalmologique des patients sous antipaludeens de synthèse au long cours : analyse d'une population de 925 patients*. JFR Ophtalmologie, Masson, 2004. 27,4, 367-373.
- [3] Ingster Moati I., Orssaud C., *Protocole de surveillance ophtalmologique des patients traités par Antipaludeens de synthèse ou Vigabatrin au long cours*. JFR ophtalmologie, Elsevier Masson, 2009, 32, 83-88
- [4] Rousseau A., Labetaille M., *Atteintes ophtalmologique d'origine médicamenteuse*. EMC ophtalmologie, avril 2012, volume n°2, 21-810-A-10
- [5] Dr Guillaume Leroux Les Jardins, *Lecture critique : Dépistage des complications maculaires liées au Plaquenil® : impact des recommandations de l'American Academy of Ophthalmology sur les pratique courante*. Pratique en Ophtalmologie, Février 2013, vol 13, numéro 61, 30-31
- [6] Curkas C., Huynh N., Vitale S., Wong WT., Ferris FL., Sieving PA. *Subjective and Objective Screening Tests for Hydroxychloroquine Toxicity*. American Academy of Ophthalmology, Elsevier, 2014, j.ophtalmo 2014.07.056
- [7] Marmor MF., Kellner U., Lai T., Lyon J., Mieler W., *Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy*. American Academy of Ophthalmology, Elsevier, 2011, 2010-11-017, 415-422
- [8] Geamanu A., Popa Cherecheanu A., Marinescu B., Voinea LM., *Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening. Review.*, Journal of Medicine and Life, July-september 2014, Vol 7, 322-326
- [9] Aliferis K., Mermoud C., Safran AB., *L'apport de l'électrorétinographie multifocale dans le suivi des patients traités par hydroxychloroquine*, Journal français d'ophtalmologie, Elsevier, Masson, 2011, 34, 468-475
- [10] Costedoat Chalumeau N., Ingster Moati I., Lerous G., Fardeau C., Benveniste O., Simon C., Bodaghi B., Piette JC., *Lecture critique des nouvelles recommandations américaines sur le suivi ophtalmologique des patients traités par hydroxychloroquine*. La revue de médecine interne, Elsevier, Masson 2012, 33, 265-267



- [11] Jin Bae E., Rae kim K., Tsang S., Pyo Park S., Chang S., *Retinal Damage in chloroquine maculopathy, revealed by high resolution imaging : a case report utilizing adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy*, Korean J ophthalmol, 2014 ;28(1), 100-107
- [12] Greestein V., Amaro Quireza L., Abraham E., Ramachandran R., Tsang S., Hood D., *Acomparaison of structural and functional changes in patients screened for hydroxychloroquine retinopathy*, Doc ophtalmol, 2015, 130 : 13-23
- [13] [https://www.afgs-syndromes-secs.org/syndrome\\_gougerot\\_sjogren.php?titre=Syndrome%2520de%2520Gougerot-Sj%25F6gren](https://www.afgs-syndromes-secs.org/syndrome_gougerot_sjogren.php?titre=Syndrome%2520de%2520Gougerot-Sj%25F6gren)
- [14] <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Sarcoidose-FRfrPub735.pdf>
- [15] <http://www.msf.fr/activites/paludisme>
- [16] <http://products.sanofi.ca/fr/plaquenil.pdf>
- [17] <http://evidal.fr/>
- [18] Goigoux M., *Surveillance ophtalmologique des patients traites par antipaludeens de synthèse*, Mémoire en vu de l'obtention du certificat de capacité d'orthoptie, 2003
- [19] Droz-Vincent AL., *Œil et antipaludéens de synthèse nécessite d'une surveillance clinique et para clinique*, Mémoire en vu de l'obtention du certificat de capacité d'orthoptie 1999
- [20] Guillet A., *Atteintes oculaires induites par les antipaludéens de synthèse : La rétinopathie aux APS*, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, 2007
- [21] Aliferis K., *L'apport de l'électrorétinographie multifocal dans le suivi des patients traités par hydroxychloroquine*, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, 2009
- [22] Marmor MF. *Comparaison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity*. Arch Ophthalmol 2012 ;130 :461-9
- [23] *Notice d'utilisation Métrovision*, 2014, 0459
- [24] Chaine G., Michée S., Champion E., *Examens complémentaires en ophtalmologie*, EMC, 2014, vol 9, n°2, 6-0320
- [25] Defoort Dhellemmes S., Meunier I., *Du signe clinique au diagnostic, Imagerie et exploration de la vision*, Rapport annuel, Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France, Novembre 2012
- [26] Rougier MB., Delyfer MN., Korobelnik JF., *OCT & Rétine*, Collection librairie médicale Théa

[27] <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=134>

[28] <http://www.em-consulte.com/article/174124/%C3%A9lectrophysiologie-oculaire>



