

Place de l'ophtalmologiste dans l'indication thérapeutique des antipaludéens de synthèse en médecine générale

Fettouma Mazari

Service d'ophtalmologie
du CHU Hussein Dey d'ALGER

RÉSUMÉ

Les complications ophtalmologiques rétiniennes dues au traitement par antipaludéens de synthèse (APS) peuvent être à l'origine d'une perte fonctionnelle définitive, impliquent une modification de la posologie ou un arrêt du traitement dans 15 à 20 % des cas pour éviter la maculopathie aux APS qui, une fois installée, est irréversible. Malgré les nouvelles recommandations des ophtalmologistes, la surveillance des patients sous APS reste difficile. Pourtant de nombreux articles et en particulier la publication du rapport de la Société Française d'Ophtalmologie de 1999 ont clairement précisé l'intérêt des différents examens. Les deux molécules concernées sont la chloroquine (Nivaquine® comprimé à 100 et 300 mg.) et l'hydroxychloroquine (Plaquénil® comprimé à 200 mg.).

INTRODUCTION

Les antipaludéens de synthèse (APS : chloroquine : Nivaquine®, Savarine® ou hydroxychloroquine : Plaquénil®) sont des composés initialement utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme, ensuite ils ont démontré leur efficacité dans d'autres pathologies générales notamment la polyarthrite rhumatoïde et le lupus⁽¹⁾⁽²⁾. Leur prescription est le plus souvent au long cours. Ils sont généralement bien tolérés et présentent peu de contre-indications sur le plan général. En ophtalmologie leur effet iatrogène sur la rétine est une notion largement connue, qui ne semble pas être considérée comme une préoccupation majeure vu le taux relativement faible de cette complication ; mais c'est son caractère potentiellement handicapant et irréversible qui en fait toute la gravité et pose la question du mode de prescription et de la fréquence de la surveillance ophtalmologique lors de la prise des APS au long cours.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 54 ans, suivie pour lupus érythémateux systémique (LES) évoluant depuis 1990, traitée depuis par Nivaquine (APS) à la dose actuelle de 200 mg par jour, Sans suivi ophtalmologique (patient instable faisant des allés retour en France et en Algérie).

Elle consulte à notre niveau il y'a un an pour une baisse progressive et bilatérale de l'acuité visuelle. L'examen ophtalmologique a trouvé une vision corrigée à 1/10 à droite et à 2/10 à gauche, un segment antérieur d'aspect normal aux deux yeux. L'examen du fond d'œil a mis en évidence un aspect de maculopathie en cocarde aux deux yeux (figure1) laissant suspecter une maculopathie aux antipaludéens de synthèse. L'angiographie à la fluorescéine a montré une image en œil-de-bœuf bilatérale (figure2). L'électrorétinogramme a montré des signes électriques d'une rétinopathie maculaire bilatérale patente avec ERG photo-pique d'amplitude effondrée, et retentissement sur les PEV corticaux en conformité avec une maculopathie aux APS (figure3). L'OCT spectral domaine a retrouvé un amincissement au niveau de la couche des photorécepteurs. Malgré l'arrêt des APS après accord des internistes, l'acuité visuelle ne s'est pas améliorée.



Figure 1 : Rétinographies du fond d'œil montrant un aspect de dépigmentation arciforme de la macula en cocarde au deux yeux (photos CHU H Dey).



Figure 2 : Images angiographiques à la fluorescéine montrant des plages d'hypofluorescences entourées de plages d'hyperfluorescences circulaires (flèches blanches), caractéristiques de l'image en « œil de bœuf ». très évocatrices d'une intoxication aux APS (photos CHU H Dey)

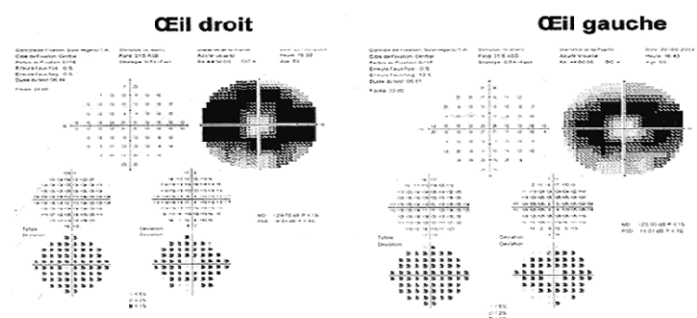


Figure 3 : le CV central 10-2 met en évidence un scotome annulaire bilatéral très marqué

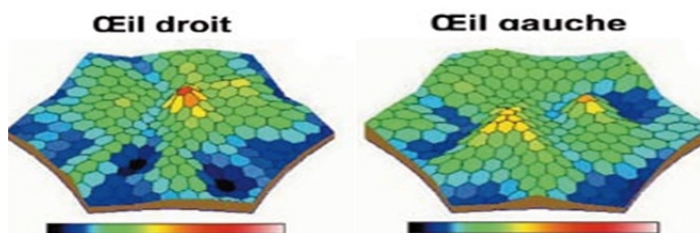


Figure 4 : ERG global et un ERG multifocal ont montré une diminution importante de l'amplitude des réponses, avec l'onde b très basse.

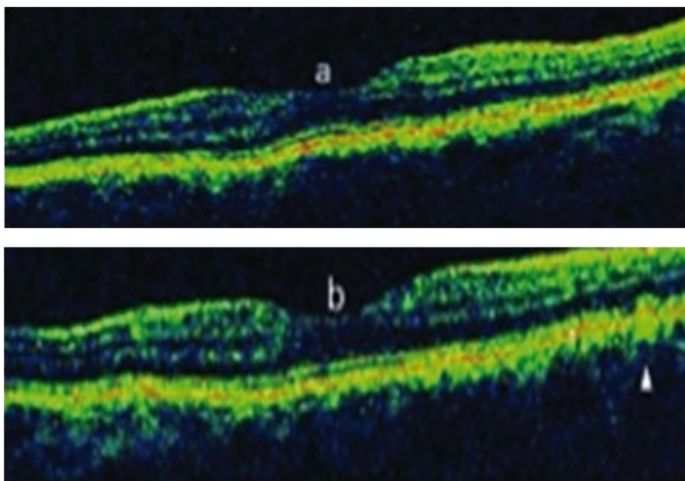


Figure 5 : L'OCT spectral domaine a retrouvé un amincissement au niveau de la couche des photorécepteurs et une altération de l'épithélium pigmentaire

Ainsi le diagnostic de Maculopathie médicamenteuse par intoxication aux antipaludéens de synthèse (APS) a été posé, les arguments en faveur sont :

- l'interrogatoire : traitement par les APS (LED)
- la bilatéralité,
- Lésion du fond de l'œil
- Interprétation angiographique
- l'électrophysiologie rétinienne
- le champ visuel

Après un avis en médecine internes l'arrêt du traitement a été posé.

Evolution : plus d'une année après l'acuité visuelle ne s'est pas toujours améliorée.

DISCUSSION

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⁽⁴⁾. 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⁽³⁾⁽⁴⁾. 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.

Sur le plan physiopathologie 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 ».

La chloroquine, substance présentant une affinité pour la mélanine, s'accumule facilement au niveau des structures pigmentées de l'œil : cornée, iris, choroïde et surtout dans l'épithélium pigmentaire rétinien. Elle se fixe sur tous ces 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⁽⁵⁾. 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. Un certain nombre de points reste encore à éclaircir tels que le mécanisme précis à l'origine de la formation de « l'œil de bœuf » reste méconnu.

On n'explique pas non plus l'épargne des cônes fovéolaires au début de l'intoxication. 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. Néanmoins, 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.

RECOMMANDATIONS

Voici les recommandations actuelles pour des traitements par antipaludéens de synthèses⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE CLINIQUE

- Préciser la pathologie générale pour laquelle est prescrit le traitement, le poids et la taille du sujet ;
- Acuité visuelle en monoculaire de loin et de près en notant la distance de lecture (le Vidal recommande seulement la surveillance de l'acuité visuelle et la réalisation d'un questionnaire non précisé) ;
- Biomicroscopie : recherche d'un syndrome sec (Schirmer, fluorécéine, vert de lissamine, break-up time) et d'une kératopathie de type cornea verticillata ;
- Fond d'oeil dilaté (recherchant une maculopathie et une atteinte périphérique plus tardive) ;
- Champ visuel statique central sur 20° en seuil ou en supraliminaire (recherchant une hyposensibilité péricentrale signe de périfovéopathie) ;
- Vision des couleurs au test Farnsworth 15 HUE désaturé (dyschromatopsie d'axe classiquement jaune/bleu). En cas d'anomalie, le test d'Ishihara recherche une dyschromatopsie congénitale (fréquente chez les sujets masculins) ;
- Angiographie en fluorescence à réaliser en cas d'anomalie maculaire préalablement existante.

BILAN ÉLECTRO PHYSIOLOGIQUE PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

- Électro-oculogramme (EOG) sensoriel (étude du couplage fonctionnel entre l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs) ;
- Électro-rétinogramme (ERG) photopique et scotopique (modifications intéressant en premier lieu les couches internes de la rétine)

SURVEILLANCE

La surveillance s'effectue en principe annuellement mais peut être semestrielle ou trimestrielle si la dose quotidienne d'hydroxychloroquine est supérieure à 6,5 mg/kg/j, ce qui nécessite de rapporter la dose prescrite au poids idéal en fonction de la taille. Il n'y a pas de seuil quantitatif qui délimite le risque d'apparition de la maculopathie toxique (le seuil de sensibilité individuel étant très variable).

Elle sera renforcée en cas de facteurs de risque. Les examens sont à réaliser dans le même service d'électrophysiologie et si possible au même moment de la journée. La surveillance est renforcée pour les doses supérieures à 400 milligrammes par jour d'hydroxychloroquine, si le poids est inférieur à 80 kg, en cas de lupus ou lors d'anomalie du bilan. Une anomalie constatée lors des examens de surveillance doit faire diminuer ou arrêter le traitement, ceci bien entendu en concertation avec le médecin prescripteur.

Les anomalies de l'ERG ou de l'EOG ne régresseront que plusieurs mois après la modification thérapeutique en cas de simple imprégnation. Par contre en cas d'intoxication, les anomalies peuvent persister et même s'aggraver. Le champ visuel central et l'EOG sensoriel sont des tests sensibles lors de la surveillance du traitement par APS. L'ERG seul n'est pas suffisant à une surveillance efficace (c'est pourtant le seul examen électrophysiologique contrôlé aux États-Unis).

Au minimum il faut réaliser 2 examens sur les 3 proposés (Champ visuel, EOG, ERG).

FACTEURS DE RISQUE

La surveillance renforcée s'impose en cas de facteurs de risque ou de traitement de très longue durée, ces facteurs de risque sont :

- o Patients de plus de 65 ans
- o Patients ayant des anomalies à l'examen préalable
- premiers signes de DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge)
- toute affection rétinienne concernant l'épithélium pigmenté (facteur de risque supplémentaire et difficulté pour assurer la surveillance).
- o Patients présentant une insuffisance rénale chronique
- o Patients recevant des doses journalières supérieures à 6 mg / Kg / j d'hydroxychloroquine ou 4,5mg/Kg/j de chloroquine
- o Patients ayant une durée de traitement passée ou prévisible > 5 ans

CONCLUSION

Malgré l'arrivée de nouveaux médicaments, le bénéfice thérapeutique des APS reste important chez une proportion non négligeable de patients pour lesquels les traitements immunosuppresseurs sont contre-indiqués. La maculopathie aux APS (hydroxychloroquine (Plaquenil) et chloroquine (Nivaquine) est devenue exceptionnelle grâce à la surveillance rigoureuse exercée par les ophtalmologistes. Même si cet effet est bien connu par tous, il ne faut pas moins le négliger puisque de nouveaux cas sont encore diagnostiqués aujourd'hui.

Il s'agit donc bien d'un risque faible mais bien réel d'intoxication iatrogène mettant en jeu le pronostic visuel des patients. Cette étude met en évidence la surveillance rigoureuse indispensable pour dépister une imprégnation rétinienne, connue le plus souvent pour être insidieuse et progressive. Malgré l'apparente facilité de la surveillance des APS, chaque patient est un cas particulier susceptible d'avoir des problèmes propres. Il est encore difficile de déterminer un seuil quantitatif qui délimite le risque d'apparition de la maculopathie toxique, le seuil de sensibilité individuel est très variable. Il n'existe pas de prévention ni de traitement à cette toxicité qui, habituellement, est irréversible et nécessite un diagnostic précoce.

A l'heure actuelle où d'une part de nouvelles techniques électrophysiologiques précises apparaissent en clinique (ERG multifocal, ERG-pattern) et où d'autre part, il est devenu nécessaire de déterminer les stratégies les plus efficaces, les moins coûteuses et les moins pénibles pour les patients, nous avons dans cette étude, proposé une stratégie de surveillance qui nous semble être la plus judicieuse. Des arbres décisionnels sont présentés à la fin de ce travail de thèse. Mais cette surveillance doit être adaptée à chaque patient. La responsabilité médicale est engagée sur la poursuite ou non des APS afin d'éviter une pathologie iatrogénique lourde de conséquence⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

RÉFÉRENCES

- 1-Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lubetaen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electrooculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol*, 2003; 87:902-8.
- 2-Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, Mac Farlane S, Archer DB, Stitt AW. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res*, 2004; 28:277-84.
- 3-Bui Quoc E, Ingster-Moati I, Rigolet MH, Chosidow O, Badaghi B. Pré-vention ophtalmologique de l'intoxication rétinienne induite par les anti-paludéens de synthèse. *Ann Dermatol Vénereol*, 2005; 132:329-37
- 4-ZeNLOnCHI X, Lr Cal,n M. - Votre diagnostic en un coup d'œil: un cas d'intoxication grave aux antipaludéens de synthèse. *Coup d'œil Ophtalmol.*, 1995, IL 54,31-33.
- 5-Toimela T, Salminen L, Tahti H. Effects of tamoxifen, toremifene and chloroquine on the lysosomal enzymes in cultured retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol Toxicol*, 1998;83:246-51.
- 6-Araiza-Casillas R, Cardenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 2004 ; 13 : 119-24.
- 7-Herman K, Leys A, Spileers W. (Hydroxy)-chloroquine retinal toxicity: two case reports and safety guidelines *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2002;284:21-9.
- 8-N. Guépratte [1], I. Ingster-Moati [2], S. Defoort-Dhellemmes [3], L. Benzacken [4], M.P. Delplace [5], X. Zanolighi [6], D.A. Lebuissou Surveillance du traitement par antipaludéens de synthèse Monitoring synthetic antimalarial treatment JFO-04-2002-25-5-0181-5512-101019-ART75
- 9-Labetoulle M. Antipaludéens de synthèse : les conseils de l'American Academy of Ophthalmology relancent le débat. *J Fr Ophtalmol*, 2003;26:319-20.
- 10-Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2002; 109: 1377-82. 1
- 11- Ingster-Moati I, Crochet M, Albuissou E. Influence de la variation de la posologie d'hydroxychloroquine (Plaquenil) sur l'Electrorétinogramme. *J Fr Ophtalmol*, 2004;27:1007-12.
- 12- Araiza-Casillas R, Cardenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*, 2004;13:119-24.
- 13-Trigui Amira et al, Maculopathie aux antipaludéens de synthèse : *jPharm Clin* 2011 ; 30 (1) : 29-32
- 14- Shulman S,et al. Implementation of recommendations for the screening of hydroxychloroquine retinopathy: poor adherence of rheumatologists and ophthalmologists. *Lupus* 2017;26:277-81.
- 15- M.N.Ghroud ; Intérêt de L'Electrorétinographie Multifocale dans le Suivi des Patients Traités par « L'hydroxychloroquine »Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO ISSN 2392-5078 B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tel: 041.58.71.79-83 Fax: 041.58.71.90 Email: hmruo@mdn.d Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 2, N 1,