Toxicités médicamenteuses rétiniennes

Toxicité rétinienne aux antipaludéens de synthèse

C. ROHART
Centre ophtalmologique d'imagerie
et de laser (CIL) et Hôpital Cochin, PARIS.

Les antipaludéens de synthèse (APS) sont représentés par deux molécules : l'hydroxychloroquine (Plaquenil) et le phosphate de chloroquine (Nivaquine). Le Plaquenil est prescrit dans le traitement au long cours de maladies auto-immunes (telles que le lupus, les connectivites, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Gougerot-Sjögren) et/ou dermatologiques (lucite). La Nivaquine est utilisée dans le traitement préventif et curatif du paludisme.

Ces deux molécules sont très utilisées car efficaces, relativement bien tolérées et peu onéreuses. Cependant, elles peuvent avoir des conséquences rétiniennes sévères et définitives justifiant un suivi régulier. Ces atteintes sont souvent asymptomatiques, d'où un véritable enjeu de dépistage.

La principale toxicité des APS est la maculopathie. Les facteurs de risque de cette toxicité rétinienne sont : la dose quotidienne et la durée du traitement (risque de maculopathie très faible avant 5 ans de traitement si on respecte la dose recommandée de moins de 5 mg/kg de poids réel/jour), les néphropathies, un traitement par tamoxifène, une maculopathie préexistante et l'obésité [1, 2].

En physiopathologie, il s'agit classiquement d'une atteinte de la rétine externe avec une atteinte des photorécepteurs et des cellules de l'épithélium pigmentaire puis une mort cellulaire irréversible [3]. L'atteinte est bilatérale, elle peut être sévère et définitive. Elle est rare, voire exceptionnelle, avant 5 ans de traitement et est estimée à 1 % après 5 ans. En l'absence d'un arrêt précoce du traitement, la maculopathie évolue vers une atteinte globale de type pseudo-rétinite pigmentaire.

Les principaux examens à réaliser sont l'OCT-SD et le champ visuel automatisé central qui peuvent être complétés par un ERG multifocal, des clichés en autofluorescence et des rétinophotos.

Il existe trois stades de cette maculopathie sans qu''il y ait de classification officielle : le stade initial ou préclinique, la maculopathie en œil de bœuf et l'évolution après l'arrêt du traitement.

Le stade préclinique est asymptomatique. Le champ visuel central et les clichés en autofluorescence sont normaux. L'OCT-SD retrouve un pincement de la zone d'interdigitation en inférieur de la fovéa (***fig. 1***). Cela souligne l'importance des coupes OCT verticales dans le suivi.

La maculopathie en œil de bœuf correspond au stade clinique et symptomatique (***fig. 2***). Il s'agit d'un stade irréversible. Les symptômes sont variables : scotomes paracentraux, flou visuel, troubles de la vision des couleurs. L'autofluorescence est caractéristique et retrouve cette atrophie annulaire ou aspect en œil de bœuf [4]. L'OCT-SD objective cette atrophie périfovéolaire (***fig. 3***). Le champ visuel central retrouve des scotomes paracentraux bilatéraux et souvent asymétriques. Dans sa forme classique, l'atteinte est périfovéolaire mais il peut exister des atteintes péricentrales à connaître chez les patients asiatiques [5].

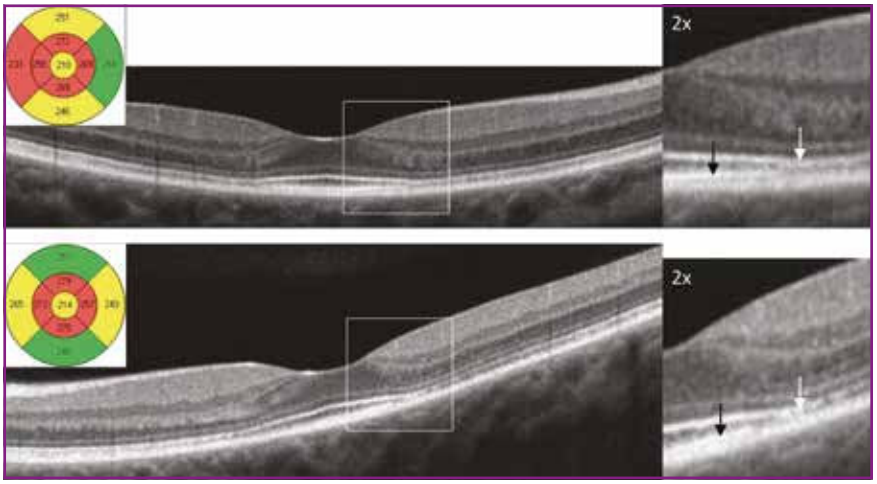

Fig. 1 : OCT-SD du stade préclinique. Pincement de la zone d'interdigitation en inférieur de la fovéa (coupe verticale)

Toxicités médicamenteuses rétiniennes

Fig. 2 : Autofluorescence caractéristique : œil de bœuf (© Dr S. Navarre).

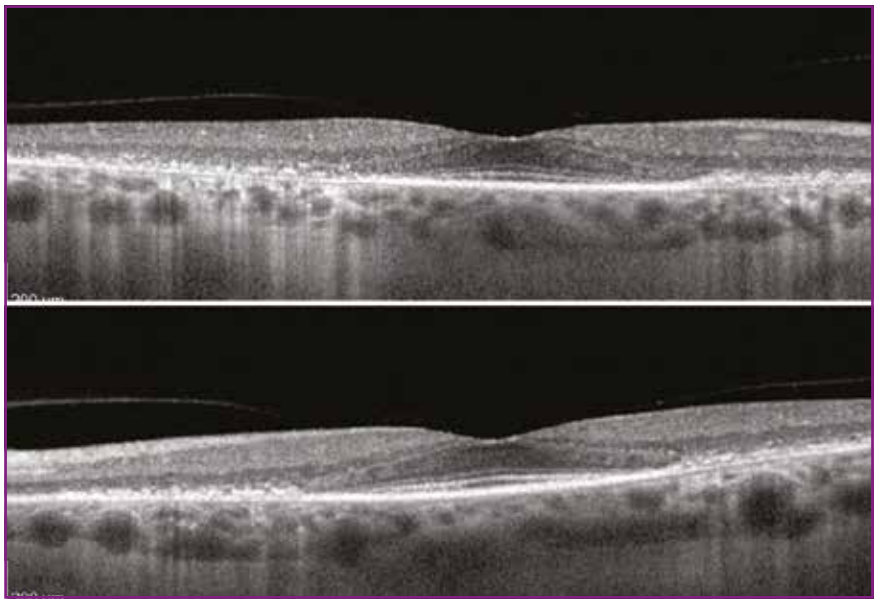

Fig. 3 : OCT-SD : atrophie périfovéolaire (© Dr S. Navarre).

Il faut souligner chez ces patients l'intérêt du champ visuel 30 degrés pour mettre en évidence ces atteintes péricentrales. Pour tous les patients, l'ERG multifocal reste l'examen de référence permettant de confirmer le diagnostic en cas de doute sur le champ visuel et l'OCT.

L'évolution après l'arrêt du traitement est le plus souvent la stabilisation des lésions mais des cas d'aggravation ont été décrits.

Concernant la surveillance des APS, des recommandations de l'American Academy of Ophthalmology (AAO) ont été établies [6]. Avant le début du traitement ou à défaut pendant les 6 premiers mois de traitement, sont indiqués une recherche des facteurs de risque et des contre-indications au traitement, la réalisation d'une acuité visuelle et d'un fond d'œil dilaté, un champ visuel central automatisé et un OCT-SD. Durant les 5 premières années, selon l'AAO, chez un patient sans facteurs de risque, aucune surveillance n'est indiquée. En pratique, la plupart des centres réalisent un champ visuel central automatisé et un OCT-SD une fois par an dans le but également de familiariser le patient avec les examens de surveillance et de l'informer de l'existence de cette toxicité maculaire. Après 5 ans de traitement, les recommandations préconisent un champ visuel central automatisé et un OCT-SD annuel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ *et al.* Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:30-39.
2. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquinetherapy. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1453-1460.
3. Guiot A, Couturier M, Tebib JG *et al.* Antimalarial drug retinopathy. *Rev Med Interne*, 2018;39:364-368.
4. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:3531-3538.
5. Lee DH, Melles RB, Joe SG *et al.* Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology*, 2015;122:1252-1256.
6. Marmor MF, Kellner U, Lai TY *et al.* Recommendations on Screening for Chloroquine and HydroxychloroquineRetinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 2016;123:1386-1394.