

Maculopathie toxique par anti-paludéens de synthèse

C. Fardeau

Département Ophtalmologie,
Centre constitutif de Référence Maladies Rares
Hôpital Pitié-Salpêtrière

Les Anti Paludéens de Synthèse sont

- Hydroxychloroquine (HCQ, Plaquenil®)
- largement utilisée pour la Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus systémique érythémateux, le lupus cutané et autres connectivites.
- Chloroquine (CQ, Nivaquine®) à visée anti inflammatoire dans les maladies auto-immunes , et anti-palustre
- Impliqués dans l'apparition de maculopathies toxiques
- décrites initialement par Hobbs en 1959 pour la CQ
- et par Suzanne Braun-Vallon en 1963 pour l'HCQ

Maculopathie toxique par anti-paludéens de synthèse

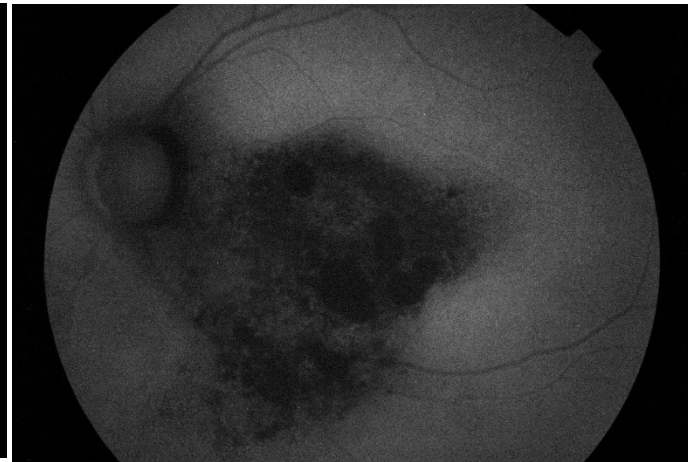
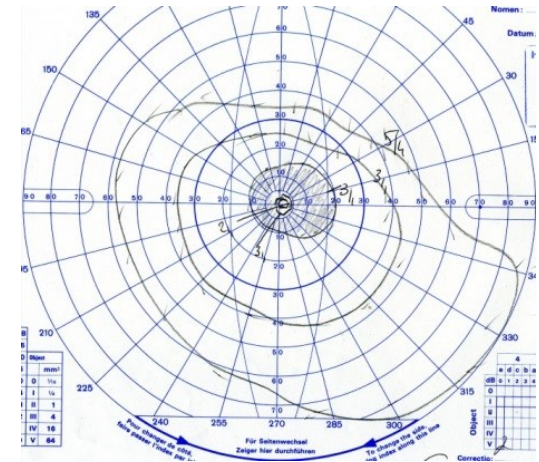
- Différents stades de Toxicité , différentes formes cliniques
- Différents potentiels d'évolutivité
- Dépistage, conséquences pratiques

Femme 37 ans Lupus

AV ODG 0.3

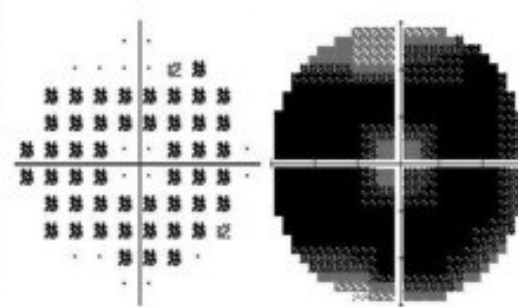
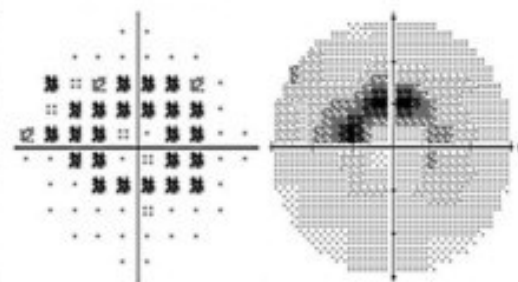
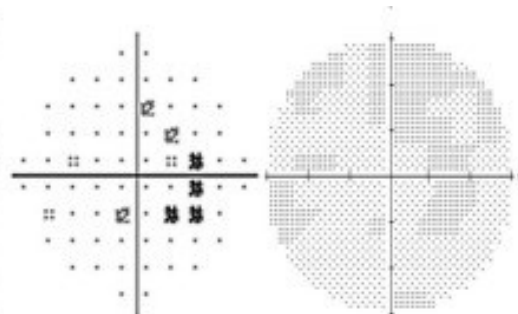
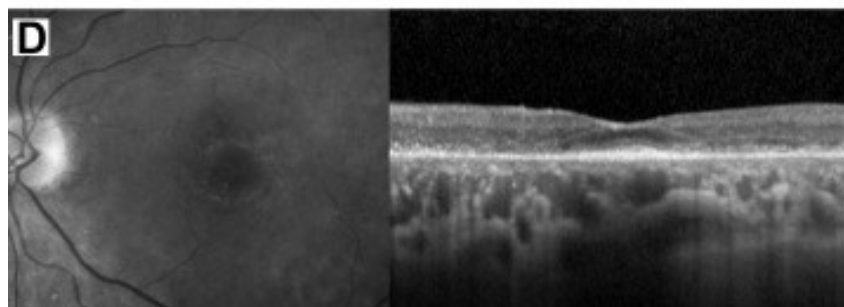
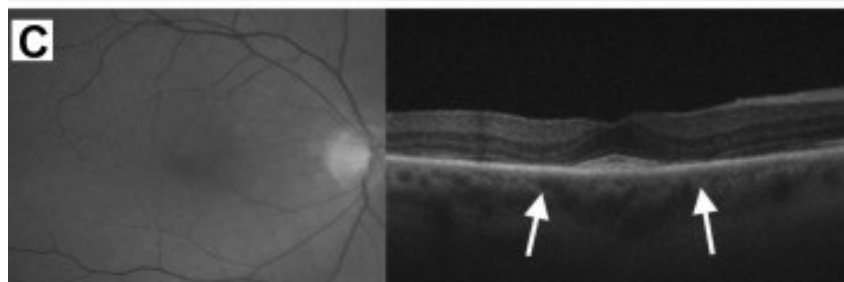
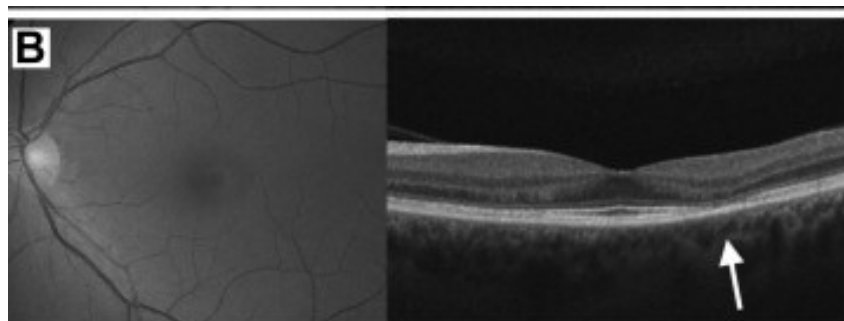
HCQ dose cumulée 4430 gr

Dose quotidienne 6.5 mg/kg/j



Non réversible

Evolution après arrêt du traitement, caractérise les formes sévères



Early :
patchy
parafov
damage

Moderate :
annular
campimetric
defect

Severe :
visible
« bull'eye »

Marmor Michael F, et al. Ophthalmology 2016

Ces stades n'incluent pas une forme particulière :

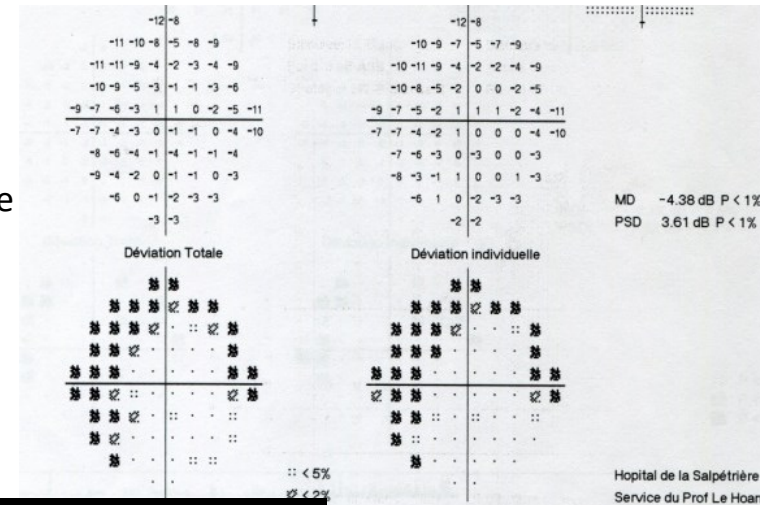
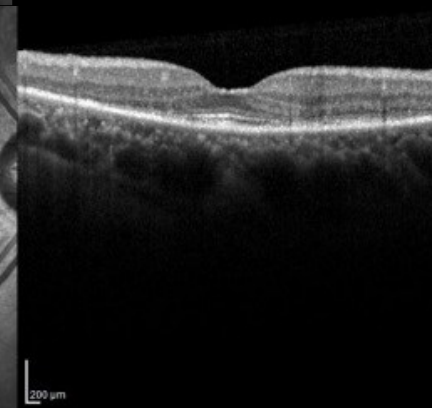
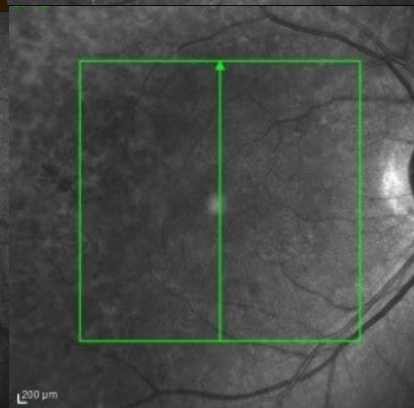
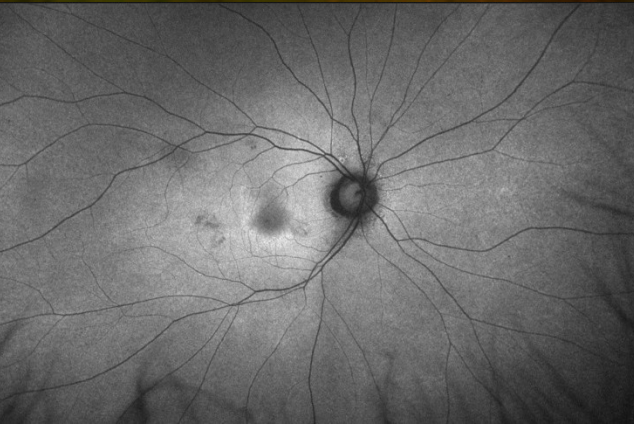
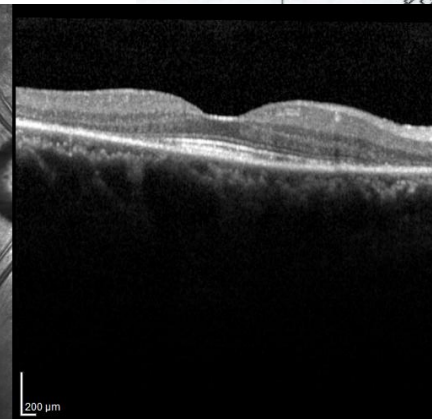
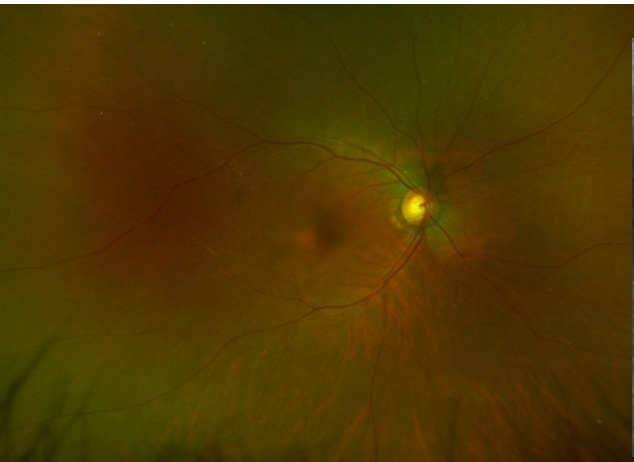
Pericentral Hydroxychloroquine Retinopathy in Asiatic Patients

Dong Hoon Lee, et al. Ophthalmology 2015

Pericentral Retinopathy and Racial Differences in Hydroxychloroquine

RB Melles and MF Marmor, Ophthalmology 2015

F. 59 ans Lupus
HCQ 5 mg/kg/j
2160 gr dose cumulée

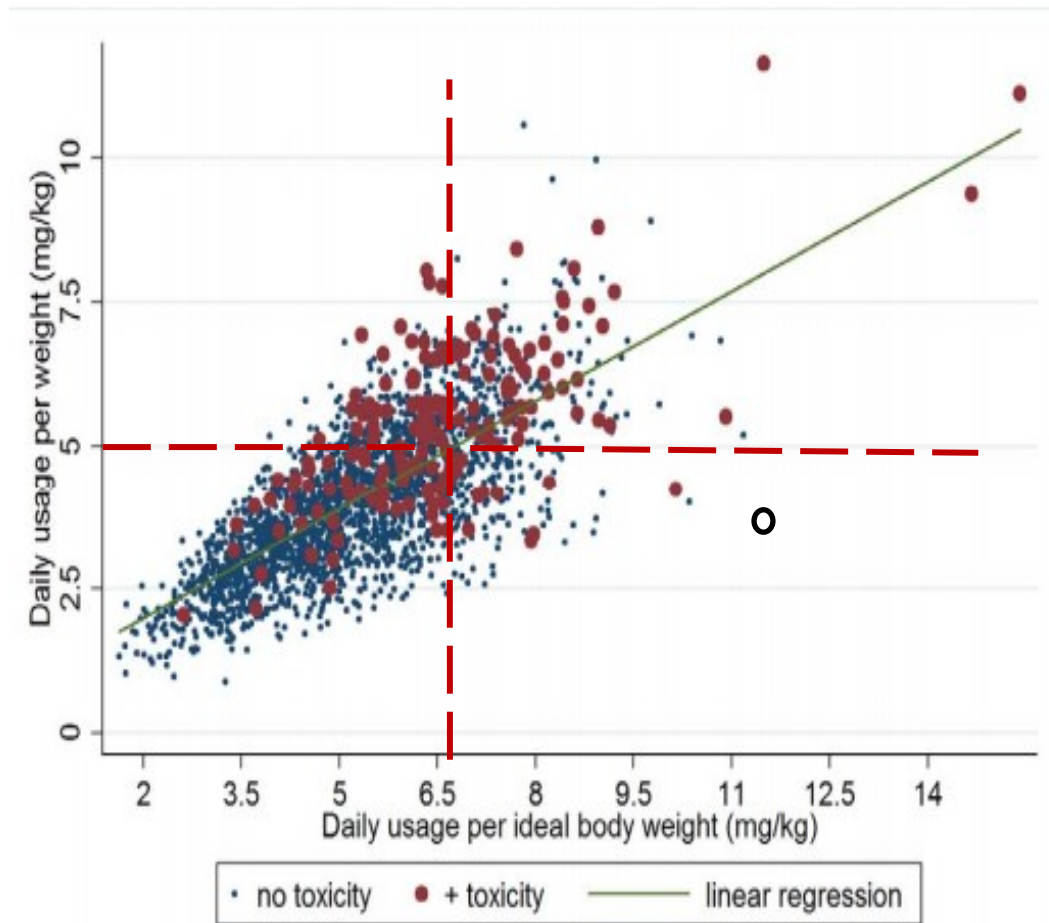


- [Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy \(2016 Revision\).](#)
- *Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Ophthalmology. 2016*

Risque est lié à la durée d'exposition, donc la dose cumulée, corrélée à la dose quotidienne :

- Incidence 1% à 5 ans , 2% à 10 ans , 20% à 20 ans
- Pour une dose quotidienne HCQ ≤ 5 mg/kg poids réel (balance)
- Incidence 8% à 10 ans, 40% à 20 ans
- Pour une dose quotidienne HCQ > 5 mg/kg poids réel
- Pour une dose quotidienne HCQ 20 mg/kg
- Incidence atteint 25-40% à 5 ans

D'après Melles RB and Marmor MF, JAMA Ophthalmol 2015



Dose quotidienne
 $\text{HCQ} \leq 5 \text{ mg/kg poids réel}$

- [Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy \(2016 Revision\)](#). Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Ophthalmology. 2016
- **Dose quotidienne** recommandée
- HCQ ≤ 5 mg/kg poids réel
- CQ ≤ 2.3 mg/kg poids réel
- **Autres facteurs de risque** : fonction rénale altérée ,
association au tamoxifène

- **Evolution de la maculopathie à l'HCQ**

- [Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy.](#) Marmor MF, Hu J. JAMA Ophthalmol. 2014 :
- **11 patients** évalués à 13-40 mois **après l'arrêt de HCQ** en raison d'une maculopathie toxique
- **Evolution des formes graves après l'arrêt de HCQ ou CQ**
- Confirme de nombreuses études préalables : Carr et al. AmJ Ophthalmol 1968
- Formes modérées = **possible progression de l'amincissement perifoveal (7 microns/an)**
- Formes évoluées les lésions de l' **Ellipsoïde s'étendent (100 microns/an)**
- Formes précoces ont peu de potentiel évolutif donc pas de répercussion fonctionnelle

Evolution de la maculopathie à l'HCQ

Sequential changes in hydroxychloroquine retinopathy up to 20 years after stopping the drug. Implications for mild versus severe toxicity

Brandon H Pham, Michael F. Marmor. Retina 2019

13 patients Toxic M évalués à 6 ans du Diagnostic	Auto Fluorescence	OCT	Acuité visuelle	Champ visuel
Mild	Stable	Stable	stable	-
Moderate	Stable	Stable	Stable	-
Severe	Aggravation	Aggravation EZ 100microns / an	Aggravation	-

Conclusion : intérêt d'un diagnostic précoce



Maculopathie toxique par anti-paludéens de synthèse : évolution à long terme, conséquences pratiques.

Christine Fardeau¹, Claude Simon², Juliette Knoeri^{1,3}, Sophie Bonnin^{1,4}, Sophie Tézenas⁵, Noël Zahr⁶, Bénédicte Lebrun-Vignes⁷.

1 Département d'Ophtalmologie, Centre Constitutif de Référence Maladies Rares OPHTARA, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix

2 Fédération Electrophysiologie, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix

3 CHNO des XV XX, Paris.

4 Département d'Ophtalmologie, Fondation Rothschild, Paris.

5 Département de Biostatistiques et d'Informatique Médicale, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix

6 Pharmacologie et pharmacogénétique, service de Pharmacologie, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix

7 Département de Pharmacovigilance, service de Pharmacologie, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix

Maculopathie Toxique APS

Ont été considérés comme **compatibles avec le diagnostic**,

si au moins deux des examens suivants étaient cohérents :

Champ visuel Humphrey® 10.2 :

au moins 2 points adjacents dont la perte ≥ 4 dB dans au moins 1 oeil ,
en l'absence d'une cause cornéenne, cristallinienne, ou fovéale au FO , et reproductible

Auto-fluorescence maculaire : croissant para-fovéal hyper-autofluorescent , plus ou moins associé à un croissant hypo-autofluorescent

sdOCT Heidelberg ® : amincissement ou disparition de l'ellipsoïde , plus ou moins associées à celles de la Limitante externe , et de la nucléaire externe et anomalies de IZ zone d'interdigitation quand bien analysable

ERG multifocal : diminution de l'amplitude de l'onde P1 en R2, en valeur absolue, ou relative , ou altitudinale

Champ visuel Humphrey® 10.2 :

au moins 2 points adjacents dont la perte ≥ 4 dB dans au moins 1 oeil ,

reproductible

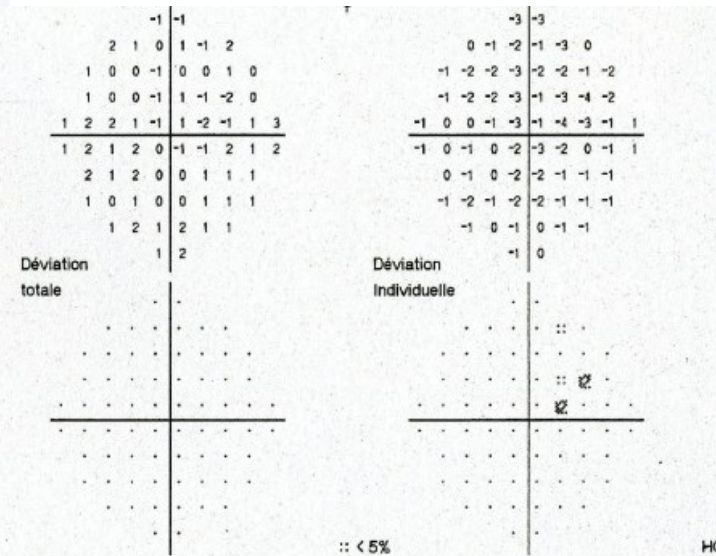
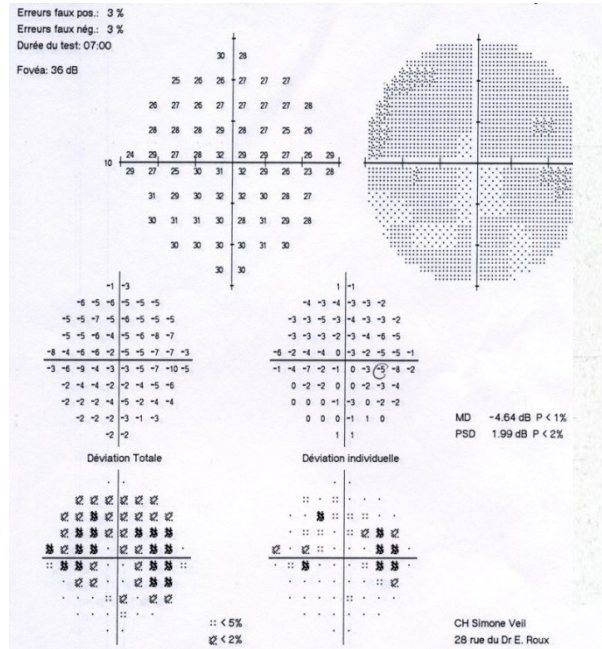
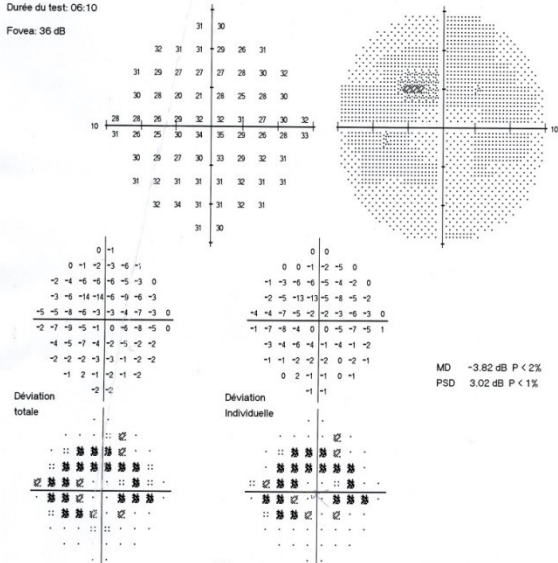
en l'absence d'une cause cornéenne, cristallinienne, et périfoveale au FO

Contrôle de fixation: Suivi regard/T.A.
Cible de fixation: Central
Pertes de fixation: 0/17
Erreurs faux pos.: 2 %
Erreurs faux nég.: 2 %
Durée du test: 06:10
Fovea: 36 dB

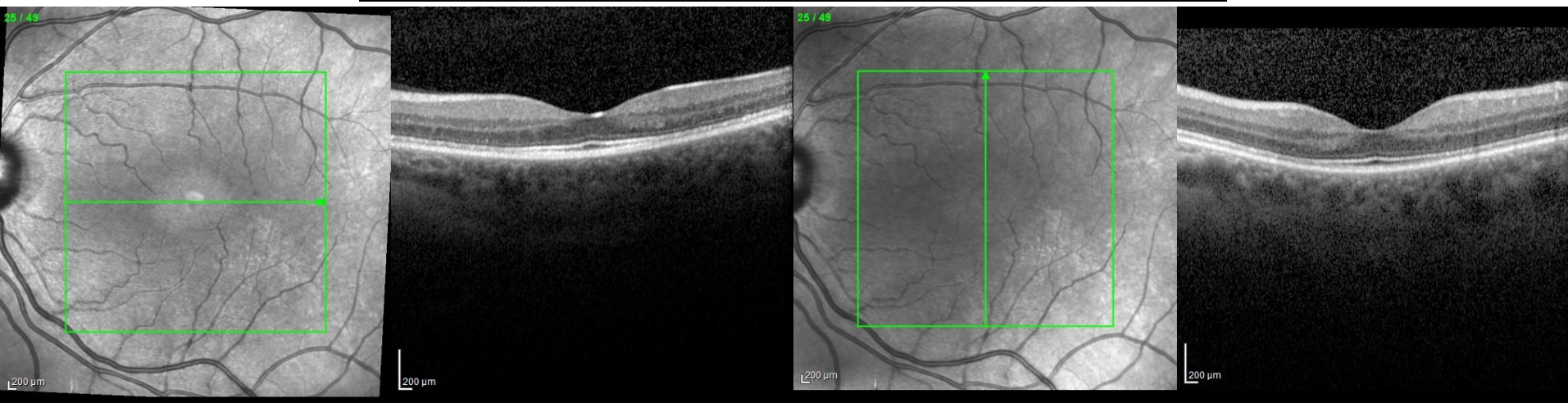
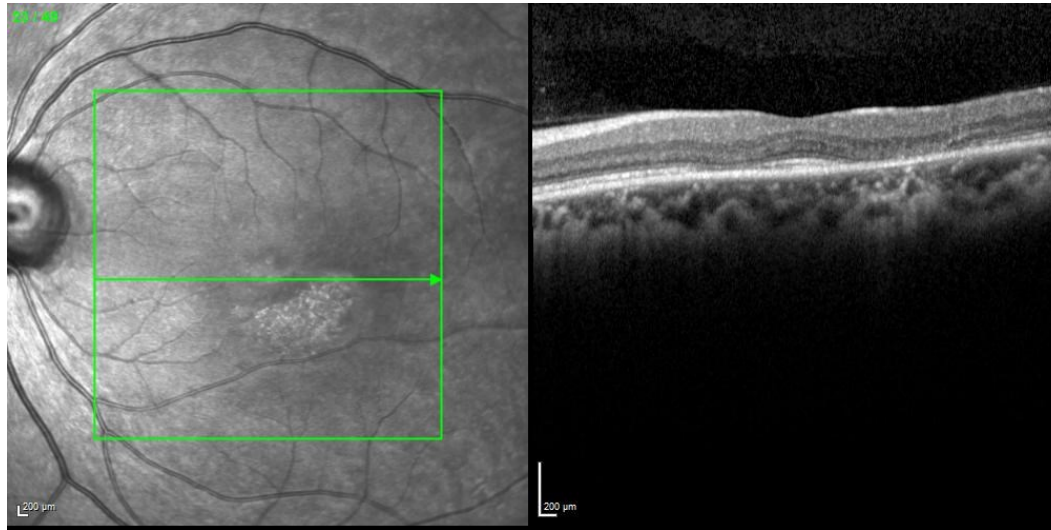
Stimulus: III, Blanc
Fond: 31.5 ASB
Stratégie: SITA-Standard

Diamètre de la pupille:
Acuité visuelle:
RX: +1.00 DS DC X

Date: 12-10-2009
Heure: 10:48
Age: 43



- **sdOCT Heidelberg ®** : amincissement ou disparition de l'ellipsoïde , plus ou moins associées à celles de la Limitante externe , et de la nucléaire externe et anomalies de IZ zone d' interdigitation quand bien analysable



F. 56 ans Lupus
HCQ
Dose max 7.5
mg/kg/ j
Dose cumulée 1818
gr

AV

1.0

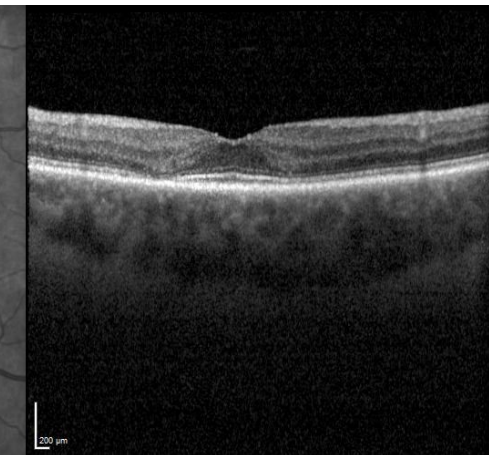
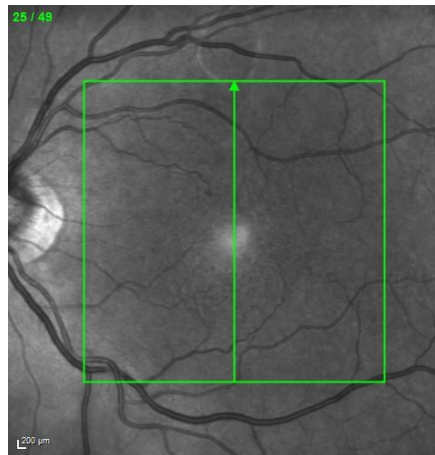
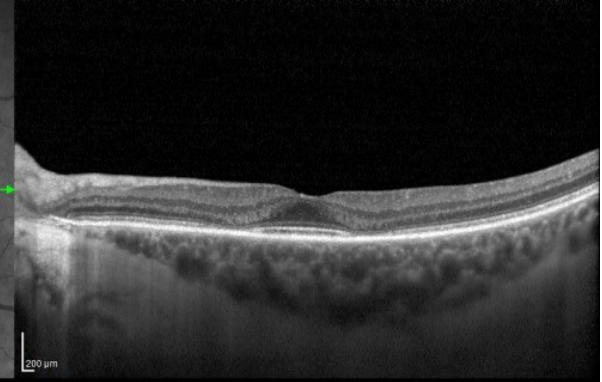
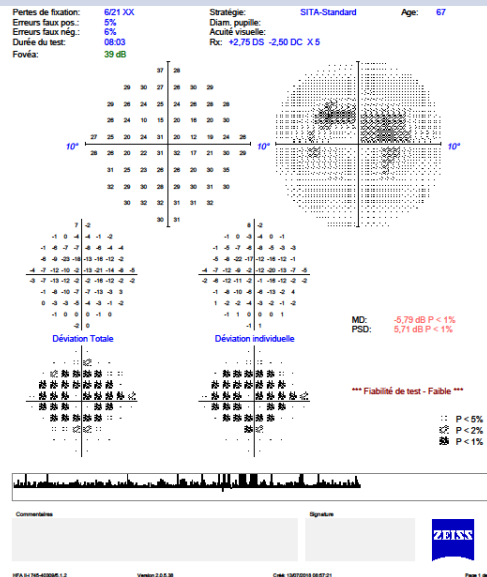
1.0

FO

normal

normal

Décision : Arrêt du Plaquenil®



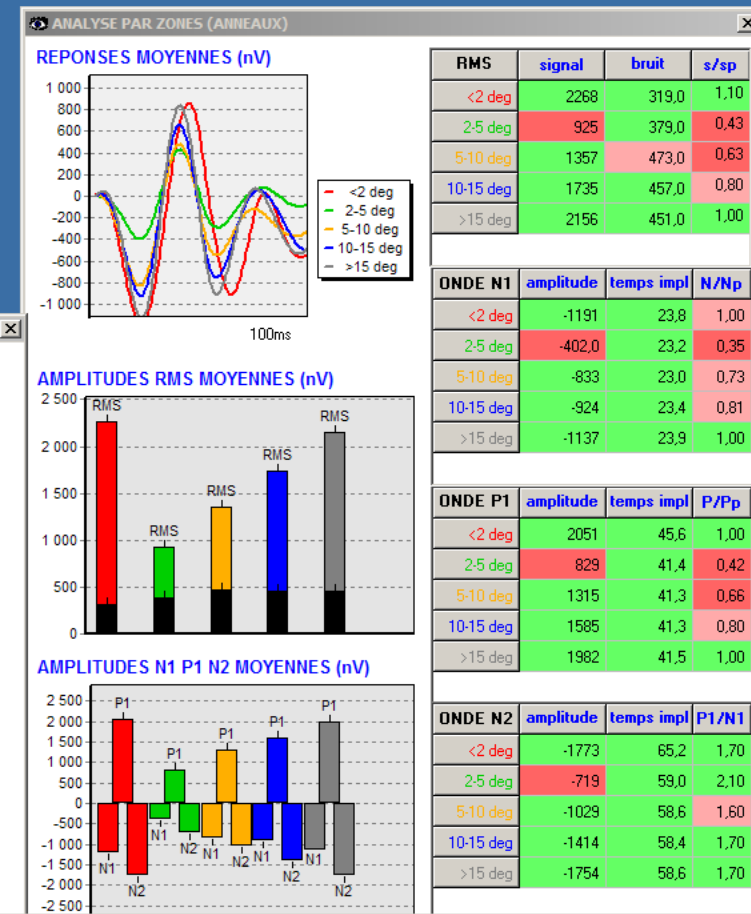
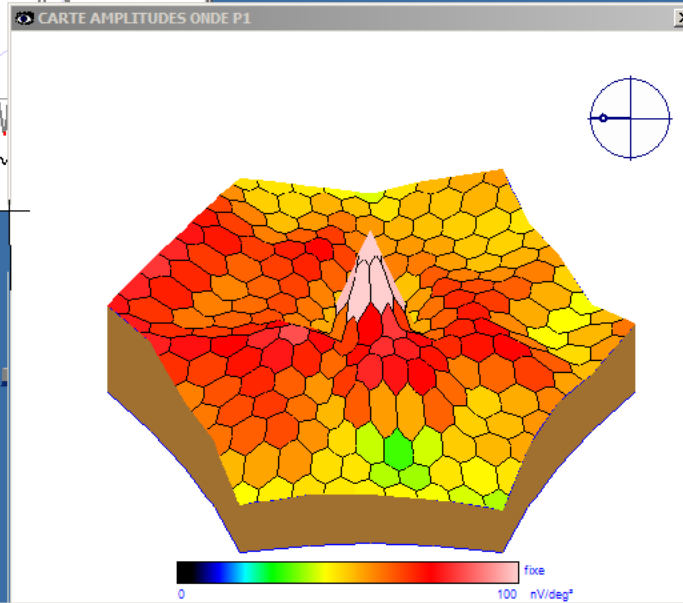
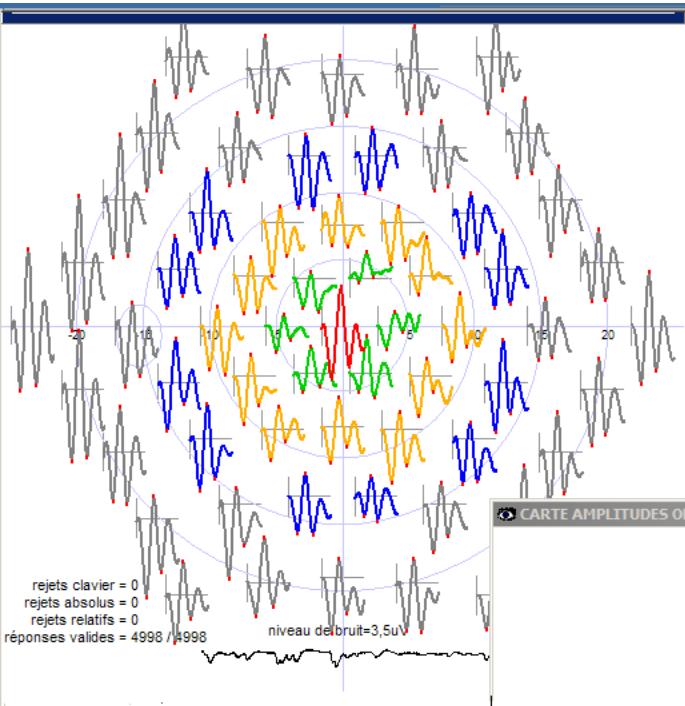
- **Résultats**

- 4812 patients dont 59 cas de maculopathie APS = maculopathie toxique MT
- Sexe ratio Femmes 100% dans le groupe MT , 91% dans le groupe sans MT
- Age moyen 53±19 ans dans le groupe MT , 49,15 ans dans le groupe non MT
- Pathologie Lupus 78%, PR 17%, Gougerot-Sjögren 5%

Results compatible with the dc In RE N=59	FO	Auto Fluo	H 10.2	H 24.2 n=23	VC 15Hue n=18	sdOCT	ERGmf
Positivity %	26.1	43.1	93.6	42.2	41.6	58.7	98.6

diminution de amplitude de onde P1 en valeur absolue, ou relative

entre 2 et 5°. Dans le champ supérieur la dépression est plus profonde : déficit altitudinal





F. 31 ans
NeuroLupus
HCQ cumulée
3326 gr

OD

OG

AV
SF présents

1.0
Gêne à la
lecture

1.0
Gêne à la
lecture

FO

Dépigmentati
on annulaire
inferieure

Dépigmentatio
n annulaire
inferieure

Humphrey
10.2 MD

9.47

-7.29

Humphrey
10.2 PSD

10.97

9.54



Contrôle de fixation: Suivi regard/T.A.
Cible de fixation: Central
Pertes de fixation: 0/21
Erreurs faux pos.: 3 %
Erreurs faux nég.: 0 %
Durée du test: 09:26
Fovea: 35 dB

Stimulus: III, Blanc
Fond: 31.5 ASB
Stratégie: SITA-Standard
RX: DS DC X

Diamètre de la pupille:
Acuité visuelle:
RX: DS DC X

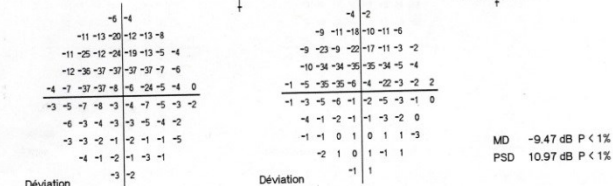
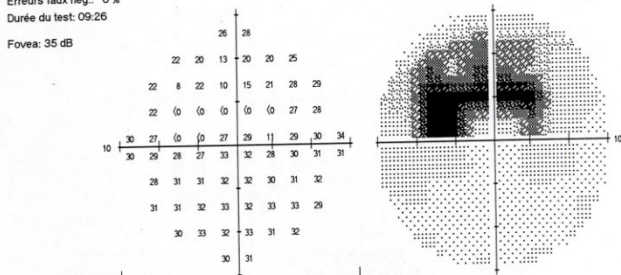
Date: 21-04-2010
Heure: 15:52
Age: 29

Contrôle de fixation: Suivi regard/T.A.
Cible de fixation: Central
Pertes de fixation: 0/19
Erreurs faux pos.: 3 %
Erreurs faux nég.: 3 %
Durée du test: 08:33
Fovea: 35 dB

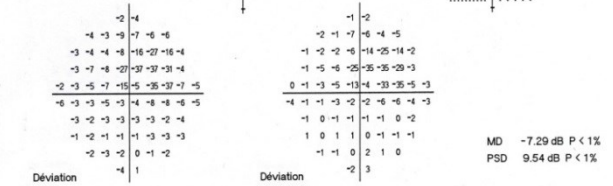
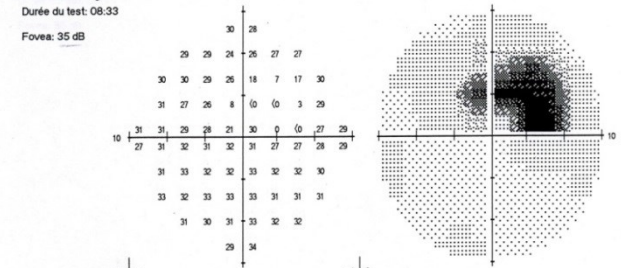
Stimulus: III, Blanc
Fond: 31.5 ASB
Stratégie: SITA-Standard
RX: DS DC X

Diamètre de la pupille:
Acuité visuelle:
RX: DS DC X

Date: 21-04-2010
Heure: 16:05
Age: 29



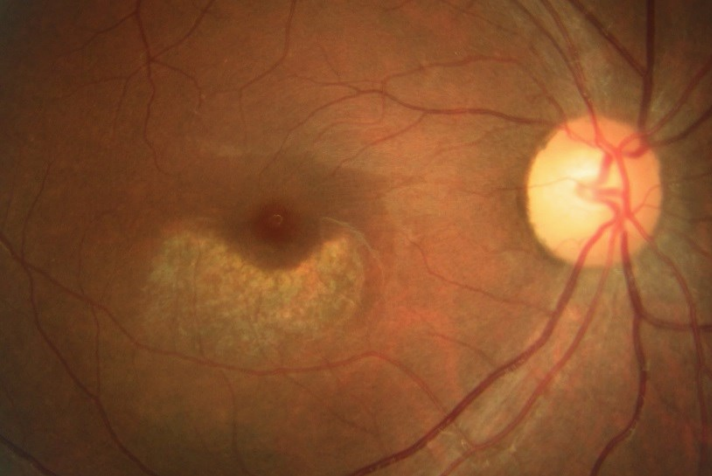
MD -9.47 dB P < 1 %
PSD 10.97 dB P < 1 %



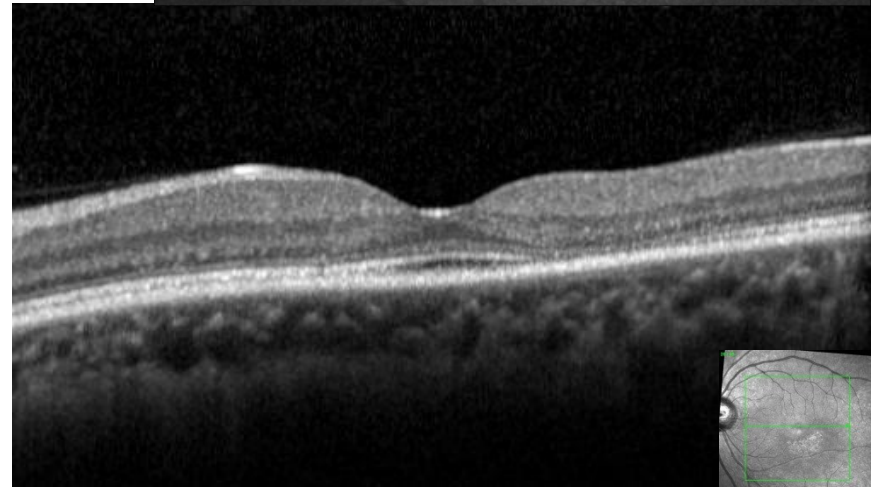
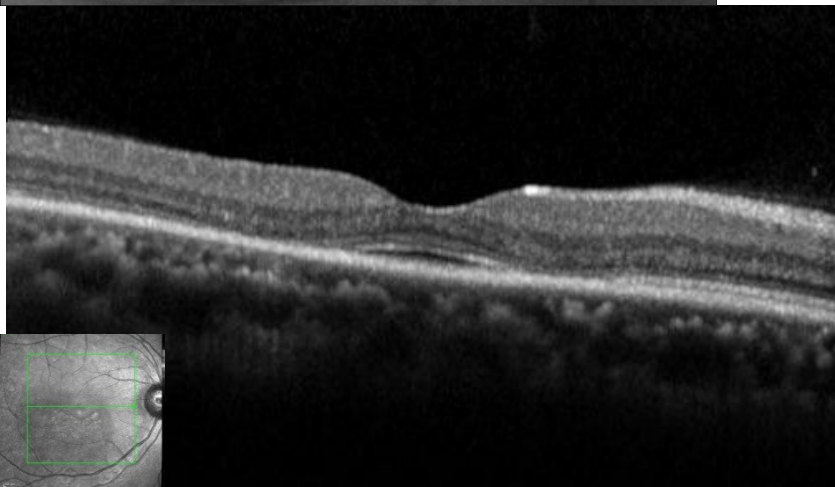
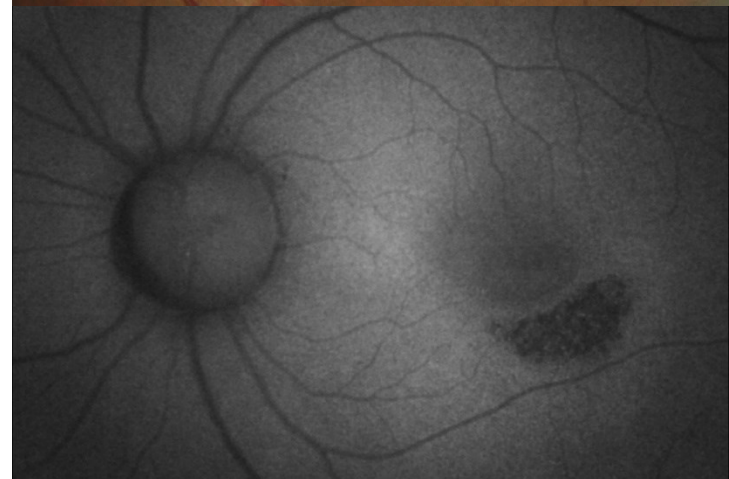
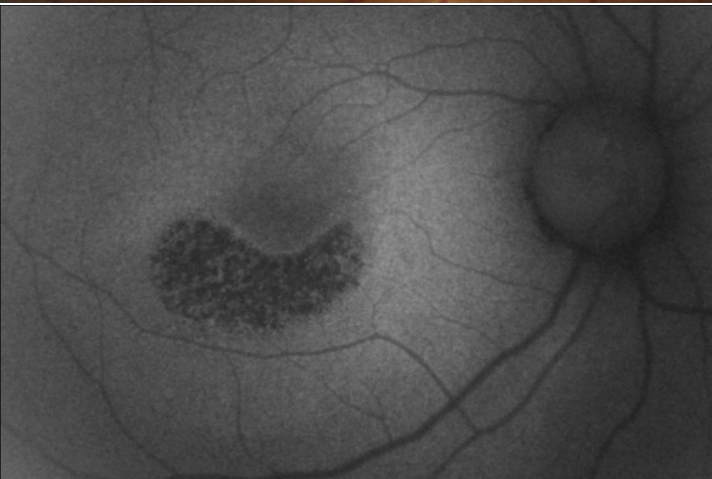
MD -7.29 dB P < 1 %
PSD 9.54 dB P < 1 %

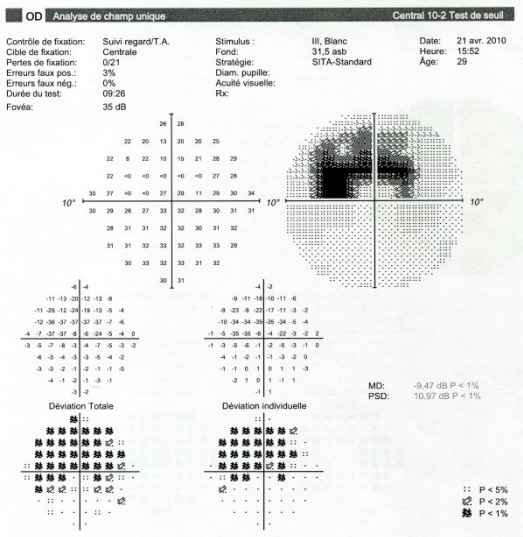
Forme modérée
Potentiel évolutif ?

Stop APS

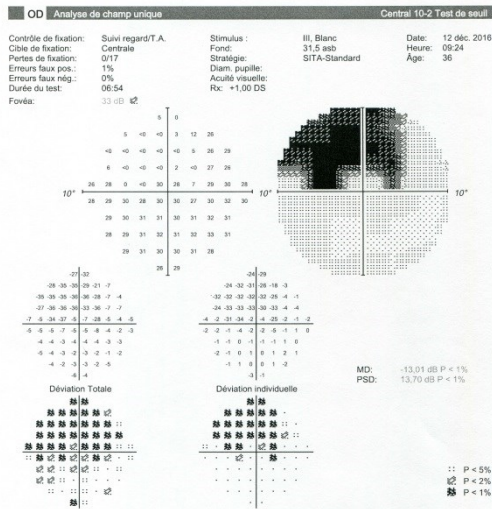
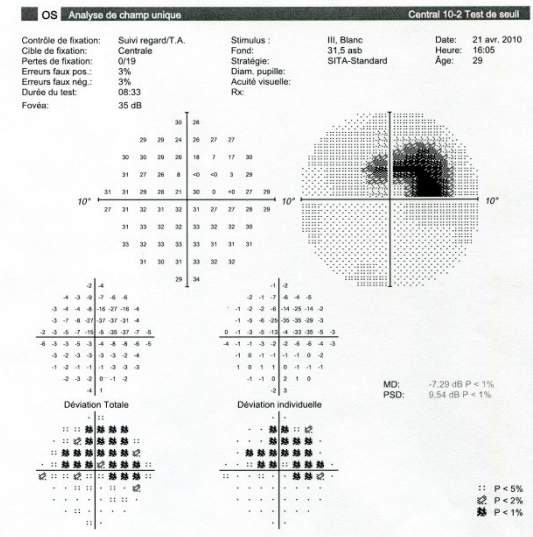


6 ans après
l'arrêt des APS

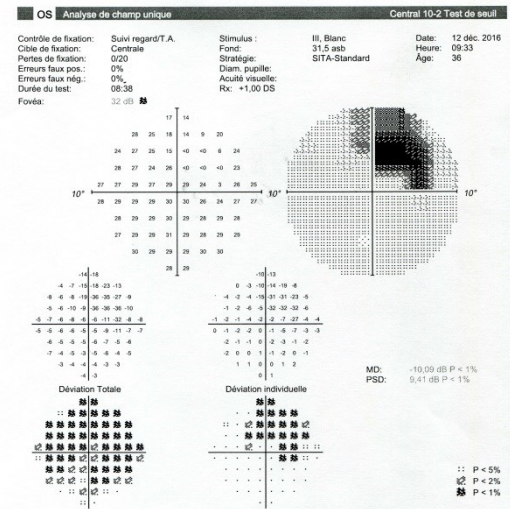




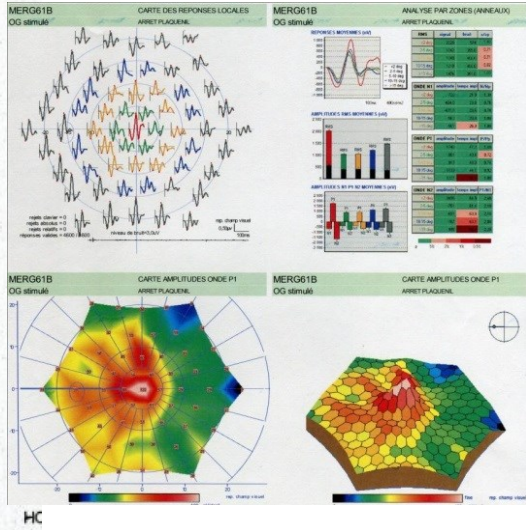
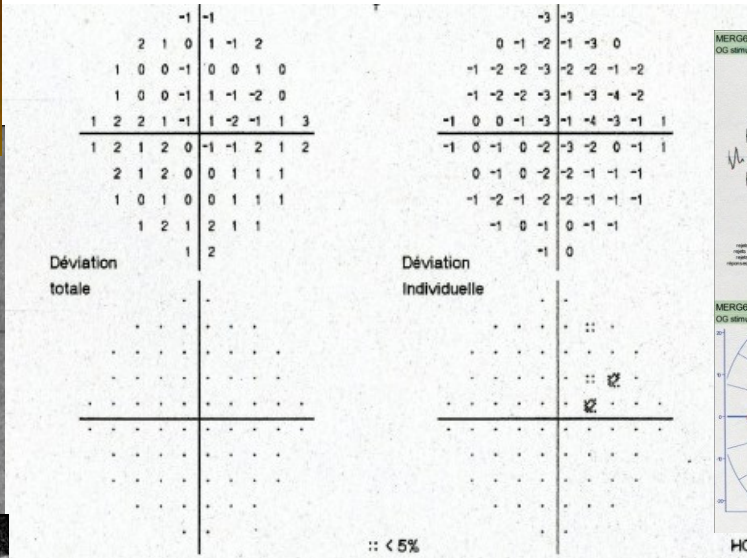
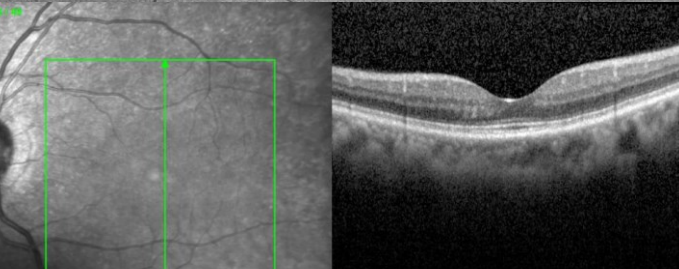
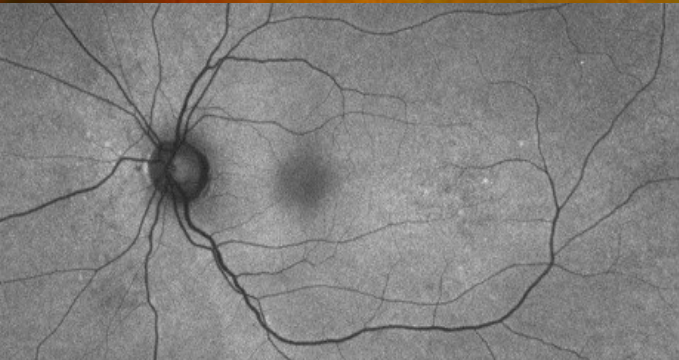
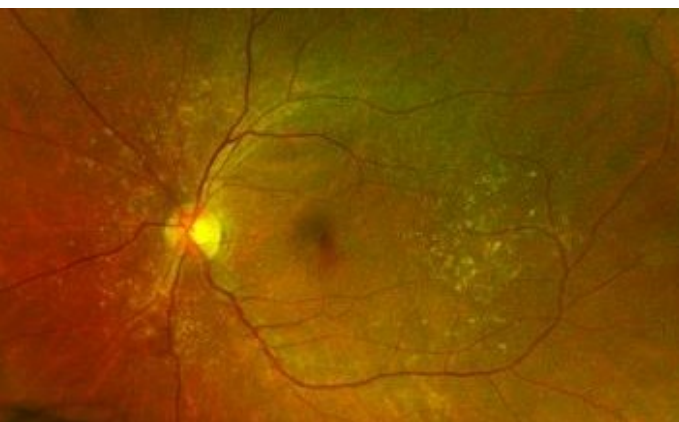
2010



2016



Stage number	Stage	Fonctional signs	Fundus and Slit lamp exam	Humphrey 10.2	sdOCT	ERGmf	Evolution at 3 years
1	Earlier	absent	Normal	2 adjacent points between 2 and 6 degrees , loss ≥ 4 dB (superior, temporal, nasal area)	Most often normal	abnormal	Fonctional signs absent VF may improve ERGmf may improve



Stage number	Stage	Functional signs	Fundus and Slit lamp exam	Humphrey 10.2	sdOCT	ERGmf	Evolution at 5±2 years
0	Normal	absent	Normal	Normal	Normal	Normal	
1	Early	absent	Normal	At least 2 adjacent points between 2 and 6 degrees , loss ≥ 4 dB (superior, temporal, nasal area)	Most often normal	abnormal	Functional signs absent VF may improve ERGmf may improve
2	Mild	absent	normal	More than 3 deficit points , not annular	Often abnormal	abnormal	VF may get worse
3	Annular moderate	May be present	Fundus may be abnormal	Annular , 1 or 2 rows Abnormalities on 3 and 5 degrees	abnormal	abnormal	VF may get worse
4	Annular severe	present	Abnormal fundus	Annular, 3 rows Abnormalities on 3-7 degrees	abnormal	abnormal	Functional signs present
5	Severe and spreading towards periphery	present	Abnormal fundus	Annular more than 3 rows	abnormal	abnormal	Functional signs present
6	Severe extended to periphery and spreading to the fixation point	present	Abnormal fundus	Final phase	abnormal	abnormal	Functional signs present

Discussion

Early hydroxychloroquine retinopathy: optical coherence tomography abnormalities preceding Humphrey visual field defects, Br J Ophthalmol 2019

Sean T Garrity, Joo Yeon Jung, Olivia Zambrowski, Francesco Pichi, Daniel Su, Malvika Arya, Nadia K Waheed, Jay S Duker, Yaïr Chetrit, Elisabetta Miserocchi, Chiara Giuffrè, Talia R Kaden, Giuseppe Querques, Eric H Souied, K Bailey Freund, David Sarraf.

7 centres tertiaires	sur 8 ans	10 patients dont 17 yeux analysables	Très rare
	Humphrey 10.2	Normaux	Global indices < 33%
	OCT	IZ mal identifiable en para-foveal 100% Amincissement de EZ 80%	IZ et EZ
	ERGmf	faits chez 6 pts	Anormal

Dépistage

- Début de traitement – 1ere année, FO pour éliminer une maculopathie préexistante et champ visuel central de référence
- Commencer le dépistage à 5 ans de prise d'HCC si le patient ne présente pas de facteurs de risque majeurs, qui sont : dose HCC $>5\text{mg/kg/j}$, insuffisance rénale , association au tamoxifene
- Le **dépistage** comprend un champ visuel central automatisé et un sdOCT
- l'existence d'anomalies campimétriques peut être confirmées par ERGmf et l'autofluorescence

Humphrey 10.2 une fois par an

- exécuté dans le respect des règles
- interprété grâce à l'examen clinique OPH
- comparé au bilan initial fait dans la 1ère année

Normal

Humphrey 10.2 dans 1 an

Anormal et compatible

OCT

OCT normal

OCT anormal et compatible

ERGmf

M. Toxique

ERGmf normal

ERGmf anormal et compatible

À 1 an Humphrey 10.2 + OCT
si OCT normal → ERGmf

M. Toxique