

Ministère des Enseignements Secondaire,
Supérieur et la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi

**FACULTE
DE MEDECINE, DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

Année académique: 2007-2008

N°.....

**THESE:
SUIVI OPHTALMOLOGIQUE DES PATIENTS TRAITES
PAR ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE DANS LE SERVICE
DE RHUMATOLOGIE DU CHU DU POINT G**

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Issaka MAMADOU FODI

Pour l'obtention du DOCTORAT en Médecine

(DIPLÔME D'ETAT)

JURY:

Président: PR Sahare FONGORO

Membre: DR Habibatou DIAWARA

Co-Directeur: DR Idrissa Ahmadou CISSE

Directeur: DR Lamine TRAORE

A notre maitre et président de jury

PR FONGORO Saharé

-Adjoint au chef de service de néphrologie et d'hémodialyse au CHU du point G ;

-Maître de conférence de néphrologie à la FMPOS

-Chevalier de l'ordre de mérite de la santé.

CHER MAITRE ;

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury malgré vos multiples sollicitations.

Votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien fait font de vous un maître exemplaire.

Veillez accepter cher maître l'expression de ma profonde gratitude.

A notre maître et juge

Dr Habibatou DIAWARA

**- Chef de service de Dermatologie du CHU de
l'Hôpital Gabriel Touré**

-Maître-Assistant de Dermatologie à la FMPOS

CHER MAITRE ;

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail en dépit de vos multiples occupations. Soyez assuré cher maître, de notre profond respect.

A notre maître et directeur de thèse

DR Lamine TRAORE

-Maître-assistant en ophtalmologie à la FMPOS

-Président de la CME de l'IOTA

-Responsable du département de la recherche et de la santé publique au CHU de l'IOTA

CHER MAITRE ;

Merci de la confiance que vous nous avez faite en nous donnant ce travail. Vous avez su nous guider dans ce travail avec disponibilité et dynamisme. Votre amabilité, votre rigueur scientifique et l'intérêt que vous portez à la recherche font de vous un maître respecté et admiré.

A travers vous, je remercie l'ensemble du personnel de l'IOTA en général et celui du service Explorations Fonctionnelles en particulier pour sa disponibilité et sa contribution à l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A notre maître et co-directeur de thèse

DR Idrissa Ahmadou CISSE

- Spécialiste en Rhumatologie et Maladies Systemiques ;**
- Maître-Assistant en Dermatologie et en Vénérologie à la FMPOS ;**
- Diplômé en Médecine Tropicale et Parasitaire ;**
- Diplômé en Endoscopie Digestive ;**
- Chef du service de Rhumatologie au CHU de l'Hôpital du Point G ;**
- Chargé de cours de Rhumatologie à la FMPOS ;**
- Correspondant de la Société Française de Rhumatologie au Mali ;**

Je ne saurais vous remercier assez ; plus qu'un maître vous avez été un parent pour moi.

Mon séjour dans votre service m'a permis de découvrir un maître dévoué à la médecine ; un scientifique accompli et pédagogue apprécié de ses élèves. Vous avez su nous inculquer l'esprit de responsabilité, de probité, d'honnêteté et de travail bien fait. Merci pour tout cher maitre.

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

Allah le tout puissant le miséricordieux et son prophète ;

A la mémoire de mon père : Mamadou FODI ;

A ma mère : Aissa YAYE

A ma grande sœur : Mariama

A mon grand frère: Boureima

A la famille : FODI

Remerciements

Je remercie :

L'ensemble des étudiants nigériens au Mali ;

Le peuple Malien ;

Les familles qui m'ont accueillie et aidé

- la famille **Amadou Diallo** ;
- la famille **Traoré Ba** ;
- la famille **Alassane Touré**
- la famille **Moustapha Touré**
- la famille **Tangara**

Les camarades et frères de lutte :

Dr Boubacar Sadou , Dr Alfa ,Dr Manirou Haladou, Mohamed Falke,Dr Houdou Seyni,Dr Aziz Gado,Oumani Rouafi,Dr Mourtala Assao,Ibrahim Trapsida,Souleymane Sarki,Souley Djoulde,Rekia Ali AGA,Abdourhamane Halidou,Moctar Abdourhamane,Habibou Bachar,Abdoulhamid Issaka,Garba Idi,Kailou,Hama Hamadou,Maimouna Seydou,Dr Habibatou,Aissa Amadou,Hadiza

Amadou, Maman Bahaouché, Dr Idrissa, Moussa Keita, Ousmane Toure, Abdoulaye Amara, Omar, Dr Mamani Ibra.

Les grands frères : **David Amos, Yacouba Issa ;**

Mes Amis : **Abdou Idrissa ; Maman Manirou;**

Les voisins : **David Sekou, Abatti Lawali, Ismael Afoda.**

Les médecins : **Dr Pamanta, Dr Kodio**

Mes camarades internes : **Madi Sissoko, Zoumana Sanogo, Sidi Touré, Richard, Pamela, Tachana, Sory, Adiaratou, Kadiatou.**

Au personnel du service de rhumatologie du CHU du point:

Fatogoma SANOGO, Boubacar DIAWARA, Mamadou Tounkara, Fatoumata KONE, Fatoumata KEITA

SOMMAIRE	1-3
I- Introduction	4-6
1. Objectifs	5
1-1. Objectif général	5
1-2. Objectifs spécifiques	6
II- Généralités	7-41
1. Anatomie de l'œil	7-14
1-1. Contenant	7-10
1-2. Contenu	10-11
1-3. Voies optiques	12-14
2. Antipaludéens de synthèse	14-25
2-1. Antipaludéens de synthèse et arthrites	15
2-2. Antipaludéens de synthèse et œil	16
2-2-1. Découverte de la toxicité oculaire	16-17
2-2-2. Physiopathologie	17-19
2-2-3. Signes cliniques	19
2-2-3-1. Troubles de l'accommodation	19
2-2-3-2. Lésions cornéennes	19-22
2-2-4. Rétinopathie	22-25
3. Maladies inflammatoires chroniques et APS	25-35
3-1. Polyarthrite Rhumatoïde	25-30
3-2. Lupus Erythémateux Disséminé	30-35
4. Examens électrophysiologiques	35-41
4-1. Electroculogramme	35-41

4-1-1. Définition	35
4-1-2. Appareillage et électrodes	35
4-1-3. Protocole d'examen	36
4-1-4. Interprétation de l'EOG	36
4-1-5. EOG et APS	37
4-2. Electrorétinogramme	38-41
4-2-1. Définition	38
4-2-2. Appareillage et électrodes	38
4-2-3. Protocole d'examen	38-39
4-2-4. ERG et APS	40-41
1. Patients et méthode	42-46
1. Cadre et lieu d'étude	42-43
2. Période d'étude	43
3. Population d'étude	43
4. Critères d'inclusion	43
5. Critères de non inclusion	43
6. Variables d'étude	43
7. Variables cliniques	44
8. Variables paracliniques	44
9. Ethique	45
10. Protocole de suivi des patients traités par APS	45-46
2. Résultats	47-53
3. Commentaires et discussion	54-57
4. Conclusion	58

5. Références bibliographiques 59

6. Annexes

I- Introduction

La thérapeutique peut être cause de nouvelles maladies dont certaines ont une correspondance rétinienne.

En effet les antipaludéens de synthèse (sulfate d'hydroxychloroquine et chloroquine), très utilisés aujourd'hui notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus, malgré une bonne tolérance, ne sont pas sans risque.

C'était en 1941, après l'invasion japonaise de l'Indonésie, principal producteur de quinine, que l'utilisation des antipaludéens de synthèse (A.P.S.) se généralisait dans le traitement du paludisme.

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. Il était habituel d'utiliser, dans ces pathologies, des doses massives et prolongées qui conduisirent à l'apparition d'effets iatrogènes importants, dont le plus grave est certainement l'atteinte rétinienne.

Les premières descriptions des années 1957[1] se sont rapidement précisées et la rétinopathie chloroquinique dans le cadre de ces traitements anti-inflammatoires est maintenant une entité bien connue.

Cette atteinte regroupe aussi bien celle de la rétine que celle de la cornée (dépôt intra épithélium). Cependant le mécanisme reste mal connu [1].

La fréquence des rétinopathies a été évaluée entre 2 et 4% des patients traités par chloroquine et hydroxychloroquine pour des maladies rhumatismales [2].

Plusieurs auteurs reconnaissent que la survenue d'une rétinopathie dépend de la dose quotidienne, de la dose totale et de la durée du traitement [3].

Nylander, Carr et al sont de cet avis, et éliminent tout risque de rétinopathie pour des traitements inférieurs à une année, avec des doses cumulées ne dépassant pas 100 g avec une dose quotidienne de 6,5 mg /kg/jour pour l'hydroxychloroquine et 3 mg/kg/jour pour la chloroquine [3]. Cependant la sensibilité reste individuelle.

La prévention de cette rétinopathie repose sur un suivi ophtalmologique des patients en préthérapeutique et en perthérapeutique.

En France, grâce à une surveillance rigoureuse exercée par les ophtalmologistes la fréquence de survenue de la rétinopathie due aux antipaludéens de synthèses a été considérablement réduite passant en dessous de 2% alors qu'elle était à 4% [4].

Au Mali, aucune étude n'a été faite sur ce thème.

La création récente du service de rhumatologie a offert un meilleur cadre de diagnostic et de suivi des affections rhumatismales. Ainsi, devant le nombre important et croissant de patients traités par APS au long cours dans ce service, et compte tenu du risque de rétinopathie iatrogène, nous avons initié ce travail, dont les objectifs sont :

1. Objectifs

1-1.Objectif général

Décrire les complications ophtalmologiques chez les patients traités par APS.

1-2. Objectifs spécifiques

- Recenser les différents types d'atteinte oculaire décelables à l'EOG et l'ERG ;
- Déterminer la relation entre les atteintes oculaires, la durée et les doses administrées d'APS ;
- Identifier les patients à risque oculaire pour le traitement par APS.

II- Généralités

1. Anatomie de l'œil [5]

On définit classiquement dans l'œil un contenant formé de trois enveloppes ou membranes et un contenu :

1-1. Contenant :

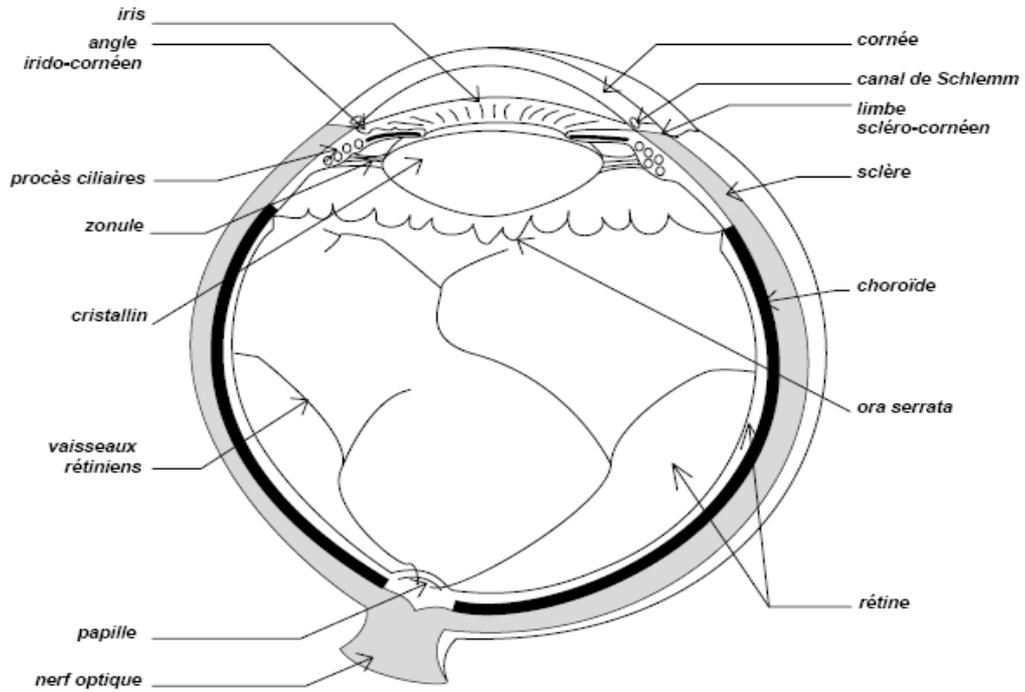
- membrane externe ou coque cornéo-sclérale, constituée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la sclère, prolongée en avant par la cornée transparente ; sur la sclère viennent s'insérer les muscles oculomoteurs ; la jonction entre sclère et cornée est dénommée limbe sclérocornéen.

La partie antérieure de la sclère est recouverte jusqu'au limbe par la conjonctive. La sclère présente à sa partie postérieure un orifice dans lequel s'insère l'origine du nerf optique, dénommé tête du nerf optique ou papille.

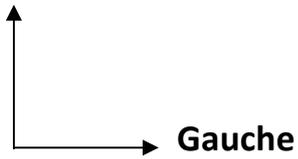
- membrane intermédiaire ou uvée, constituée d'arrière en avant par :
 - la choroïde, tissu essentiellement vasculaire responsable de la nutrition de l'épithélium pigmentaire et des couches externes de la rétine neurosensorielle,
 - les corps ciliaires dont la portion antérieure est constituée par les procès ciliaires responsables de la sécrétion d'humeur aqueuse et sur lesquels est insérée la zonule, ligament suspenseur du cristallin, et par le muscle ciliaire, dont la contraction permet l'accommodation par les changements de forme du cristallin transmis par la zonule.
 - l'iris, diaphragme circulaire perforé en son centre par la pupille, dont l'orifice est de petit diamètre à la lumière vive (myosis) et de grand diamètre à l'obscurité (mydriase). Le jeu pupillaire est sous la dépendance de deux muscles : le sphincter de la pupille et le dilatateur de l'iris.

membrane interne ou rétine, qui s'étend à partir du nerf optique en arrière et tapisse toute la face interne de la choroïde pour se terminer en avant en formant une ligne festonnée, l'ora serrata ; la rétine est constituée de deux tissus : la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire.

Schéma 1 : Représentation schématique du globe oculaire [5]

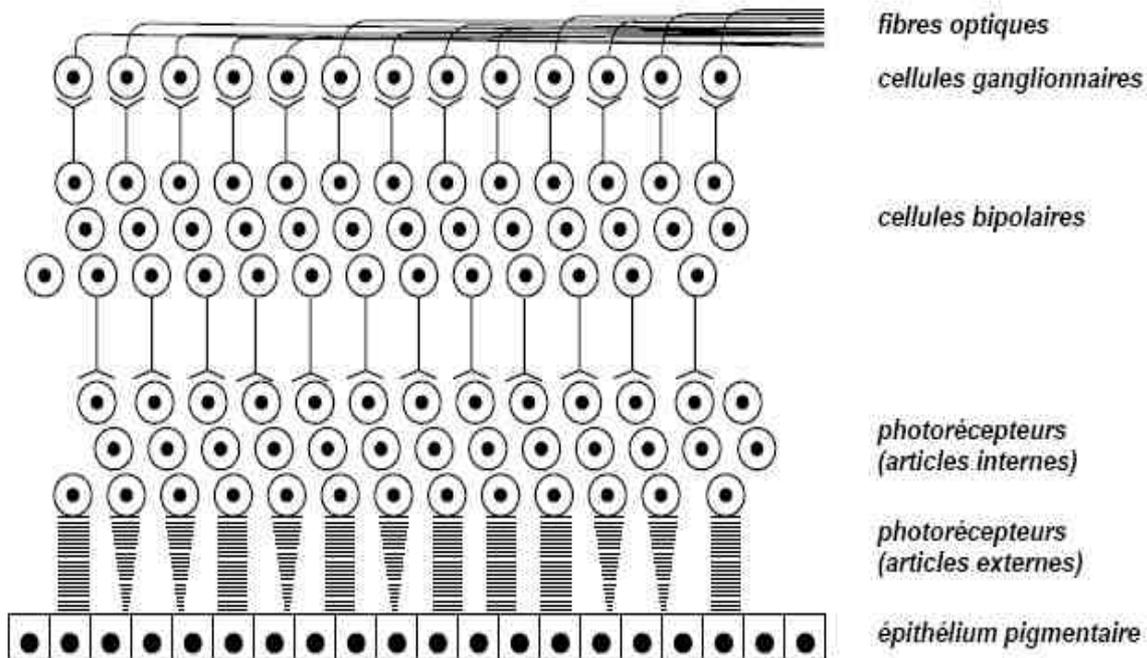


Antérieur

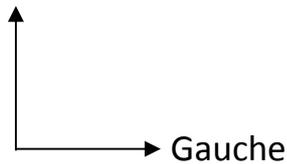


Gauche

Schéma 2 : Représentation schématique d'une coupe histologique de la rétine [5].



Antérieur



- La rétine neurosensorielle est composée des premiers neurones de la voie optique comprenant les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires dont les axones constituent les fibres optiques qui se réunissent au niveau de la papille pour former le nerf optique.

Avec le nerf optique cheminent les vaisseaux centraux de la rétine (artère centrale de la rétine et veine centrale de la rétine) qui se divisent en plusieurs

pédicules juste après leur émergence au niveau de la papille ; les vaisseaux rétinien sont responsables de la nutrition des couches internes de la rétine.

- l'épithélium pigmentaire constitue une couche cellulaire monostratifiée apposée contre la face externe de la rétine neurosensorielle.

La fonction principale de la rétine, la phototransduction, est assurée par les photorécepteurs en synergie avec l'épithélium pigmentaire.

Les articles externes des photorécepteurs entourés par les villosités de l'épithélium pigmentaire renferment des disques contenant le pigment visuel (rhodopsine, composée d'une protéine, l'opsine, et de vitamine A ou rétinol) qui, est «Blanchi» par la lumière (rupture entre l'opsine et le rétinol) : il s'en suit une chaîne de réactions aboutissant à la libération d'un messager qui modifie la polarisation de la membrane plasmique : ainsi l'influx nerveux qui va cheminer le long des voies optiques jusqu'au cortex occipital.

La rhodopsine est resynthétisée au cours du «cycle visuel». L'épithélium pigmentaire assure quant à lui le renouvellement des disques par un mécanisme de phagocytose.

Il existe deux types de photorécepteurs :

- les bâtonnets sont responsables de la vision périphérique (perception du champ visuel) et de la vision nocturne.

- les cônes sont responsables de la vision des détails et de la vision des couleurs ; ils sont principalement regroupés dans la rétine centrale, au sein d'une zone ovale, la macula.

1-2. Contenu :

Il est constitué de milieux transparents permettant le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine :

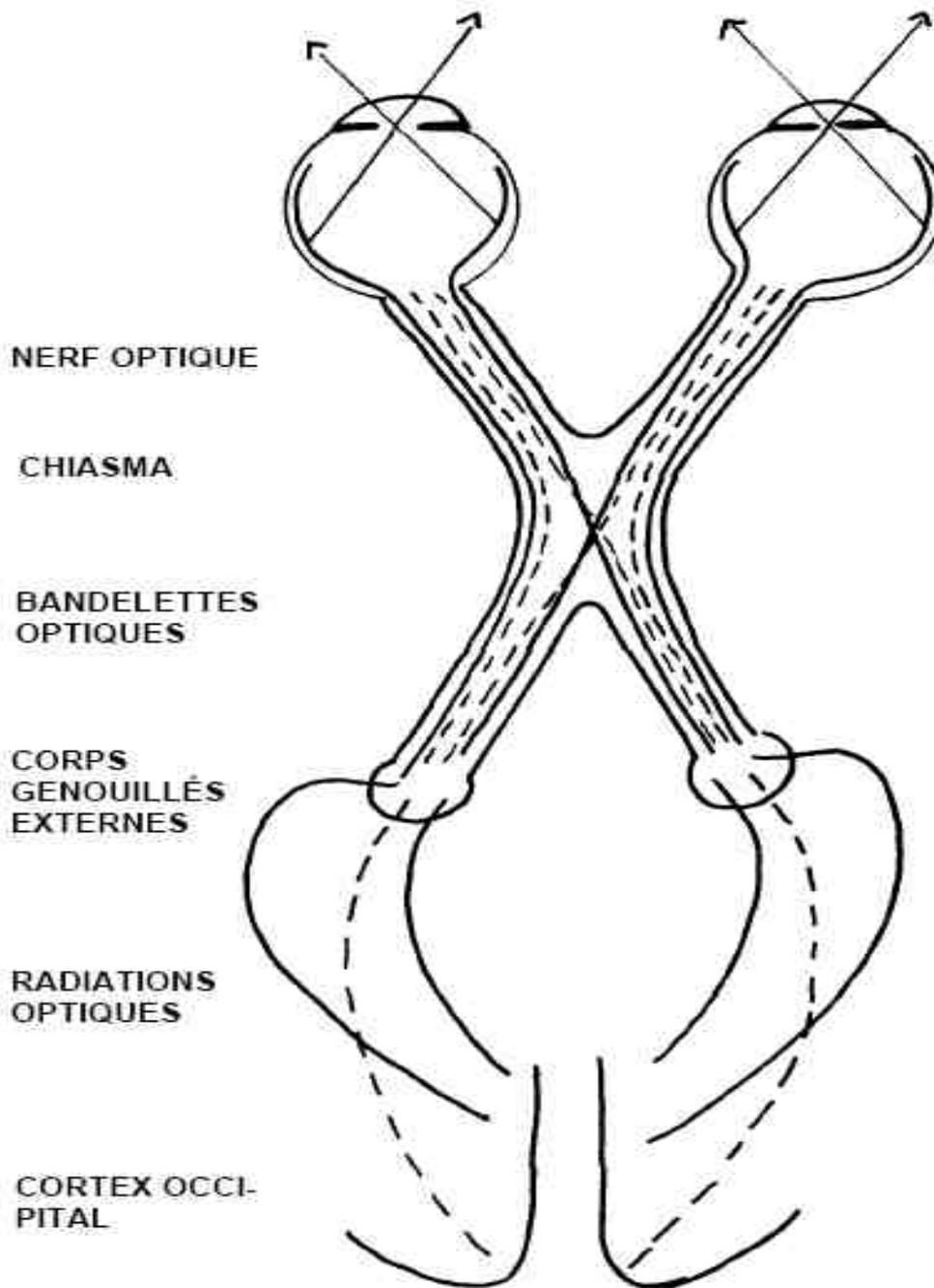
- l'humeur aqueuse, liquide transparent et fluide, remplit la chambre antérieure, délimitée par la cornée en avant et l'iris en arrière ; sécrétée en permanence par les procès ciliaires. L'humeur aqueuse est évacuée au niveau de l'angle iridocornéen à travers le trabéculum dans le canal de Schlemm qui rejoint la circulation générale ; une gêne à l'évacuation de l'humeur aqueuse provoque une élévation de la pression intraoculaire (valeur normale : inférieure ou égale à 22 mm Hg).
- le cristallin est une lentille biconvexe, convergente, amarrée aux procès ciliaires par son ligament suspenseur, la zonule ; elle est capable de se déformer par tension ou relâchement de la zonule sous l'effet de la contraction du muscle ciliaire, et de modifier ainsi son pouvoir de convergence : ceci permet le passage de la vision de loin à la vision de près qui constitue l'accommodation. La perte du pouvoir d'accommodations du cristallin avec l'âge est responsable de la presbytie qui nécessite le port de verres correcteurs convergents pour la lecture.
- le corps vitré est un gel transparent, entouré d'une fine membrane, la hyaloïde, qui remplit les 4/5 èmes de la cavité oculaire et tapisse par sa face postérieure (hyaloïde postérieure) la face interne de la rétine.
- Le globe oculaire est classiquement subdivisé en deux régions comprenant les structures précédemment décrites :
 - Le segment antérieur comprend la cornée, l'iris, l'angle iridocornéen, le cristallin et le corps ciliaire.
 - Le segment postérieur comprend la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

1-3. Les voies optiques

Elles permettent la transmission des impressions lumineuses rétiniennes aux centres corticaux de la vision, les voies optiques comprennent :

- Le nerf optique, qui traverse l'orbite et pénètre dans le crâne par les trous optiques ; son extrémité antérieure est la papille, visible à l'examen du fond d'œil.

Schéma 3 : Représentation schématique des voies optiques [5]



Antérieur



Gauche

- Au-dessus de la selle turcique, les deux nerfs optiques se réunissent pour former le chiasma où se fait un croisement partiel des fibres optiques (hémidécussation), intéressant uniquement les fibres en provenance des hémirétines nasales ; les fibres issues de la partie temporale de la rétine gagnent quant à elles ; la voie optique homolatérale.
- Des angles postérieurs du chiasma partent les bandelettes optiques qui contiennent les fibres provenant des deux hémirétines regardant dans la même direction. Elles contournent les pédoncules cérébraux pour se terminer dans les corps genouillés externes, qui font saillie sur la face latérale du pédoncule cérébral;
- d'où partent les radiations optiques : constituées par le troisième neurone des voies optiques, elles forment une lame de substance blanche intracérébrale moulée sur la face externe du ventricule latéral et qui gagne le cortex visuel situé sur la face interne du lobe occipital. Elles se divisent en deux faisceaux : supérieur (qui gagne la lèvre supérieure de la scissure calcarine), et inférieur (qui gagne la lèvre inférieure de la scissure calcarine).

2- Antipaludéens de synthèse (APS)

Les APS sont des molécules dérivées de l'amino-4-quinoléine dont le sulfate de chloroquine (Nivaquine[®]) et le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil[®]), ayant une action anti-inflammatoire au cours d'un traitement prolongé et à forte dose.

Ceci justifie leur utilisation en rhumatologie et en dermatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux disséminé et des connectivites. Ils présentent un risque très faible si la surveillance est correcte. [6]

2-1 Antipaludéens de synthèse et arthrites : historique [7]

L'utilisation des anti-malariques pour le traitement des arthrites remonte au 17^e siècle.

En effet, en 1890, les médecins européens, prescrivant de la quinine à leurs patients atteints de lupus érythémateux disséminé, remarquent chez certains d'entre eux une diminution de la fréquence d'apparition des lésions cutanées associées à cette maladie.

Cinquante ans plus tard, une pilule synthétique antipaludéenne est mise au point : la chloroquine.

Les personnes souffrant d'affections arthritiques, qui prennent de la chloroquine à titre préventif pour voyager dans les tropiques, rapportent alors une diminution de leurs douleurs arthritiques.

Les études qui s'ensuivent révèlent que la chloroquine soulage non seulement les patients souffrant d'une forme d'arthrite rhumatoïde sub-aiguë, mais aussi ceux atteints d'une forme bénigne de lupus.

Il faut dire qu'en ce temps-là, les doses de chloroquine prescrites aux personnes souffrant d'une forme sub-aiguë d'arthrite rhumatoïde ainsi qu'à ceux atteints d'une forme bénigne de lupus, étaient beaucoup plus élevées que celles prescrites aux personnes souffrant de malaria.

Vers 1950 des études médicales ont démontré que l'utilisation de la chloroquine connue sous l'appellation commerciale « Aralene[®] » provoquait des troubles visuelles sérieux. Des recherches ont prouvés alors que des complications rétiniennes passagères, graves, voire irréversibles sont liées au dosage quotidien de la chloroquine, par opposition au dosage cumulatif. Par

contre, on constate qu'un dosage quotidien plus faible inférieur à 3mg /kg/jour, calculé en fonction du poids idéal d'un patient, donne des résultats probants, tout en prévenant les risques de complications oculaires.

En 1960, les chercheurs ont mis au point un autre médicament antimalarique, le Plaquenil[®], qui présente encore moins de risques pour la rétine.

2-2 Antipaludéens de synthèse et œil

2-2-1 Découverte de la toxicité oculaire

Actuellement la toxicité oculaire des APS est certaine. La découverte de cette toxicité remonte aux années 1941 où quelques cas isolés furent décrits.

Sorsby [3] a observé une dystrophie maculaire et une rétinite en rapport probablement avec la prise de quinacrine.

En 1947, Ida Mann a mis en évidence un dépôt cornéen chez des ouvriers travaillant dans la fabrication de la quinacrine.

En 1948, Alving [3] a remarqué une baisse de l'acuité visuelle et une héméralopie apparaissant au cours d'un traitement à la chloroquine à la dose supérieure à 3mg/kg/jour.

La même année, Hobbs et Calman [3] ont constaté des dépôts cornéens chez une femme traitée par la Nivaquine[®].

En 1957, Cambiaggi [1] a rapporté le premier cas de rétinopathie avec des lésions maculaires et une amputation du champ visuel, chez une jeune femme atteinte de LED, traitée par la chloroquine.

La même année, Goldman et Preston [3] ont publié deux observations qui sont suivies d'une publication de Biel en 1958. Une année plus tard Sternberg et Laden objectivent une dégénérescence maculaire bilatérale.

C'est en 1959 que Hobbs, Sorsby, Freedman [3] ont fait une publication qui attire réellement l'attention sur le sujet à propos de trois observations de malades traités par la chloroquine depuis trois ans (un cas de LED et deux cas de PR). On note chez ces malades, une baisse de l'acuité progressive avec atteinte du champ visuel périphérique et un scotome paracentral, une migration pigmentaire avec dépigmentation maculaire à l'examen ophtalmoscopique.

D'autres affections oculaires isolées furent imputées à l'action toxique des antipaludéens de synthèse.

En 1961, Hobbs et Coll [3] ont signalé également neuf cas de cataracte.

En 1963, Lazzart et Coll [3] ont rapporté un cas d'uvéite antérieure due à la chloroquine.

La même année, Levis a rapporté un cas d'atrophie optique alors que Chavanne et Coll [3] ont signalé une kératopathie chez des ouvriers travaillant à la production de chloroquine.

En 1956 Biernaka [3] a vu se développer un glaucome chez une femme traitée depuis trois ans avec la chloroquine.

2-2-2 Physiopathogénie

Le mécanisme exact de la toxicité rétinienne des APS est mal connu : Il semble utile de rapporter quelques cas.

L'étude de la cinétique de cette classe thérapeutique dans l'organisme permet de comprendre certains aspects de ses effets délétères.

Après une prise orale d'hydroxychloroquine, la biodisponibilité est de 74%; le pic de concentration sérique est atteint entre deux heures et quatre heures et demie avant une diminution rapide suivie d'une phase terminale d'une demi-vie d'environ quarante jours.

Elle a une fixation protéique plasmatique modérée de 4% alors que sa fixation tissulaire est énorme avec une grande affinité pour les cellules mélaniques.

Les molécules se fixent sur la mélanine et s'accumulent sur les tissus riches en celle-ci (iris, choroïde, et EPR) [8]

De faibles quantités sont encore détectables dans le sang et les urines jusqu'à cinq ans après l'arrêt du traitement.

La chloroquine s'accumule aussi au niveau de la rétine neurosensorielle [9].

Ramsay et Fine [10] ont observé chez l'homme des modifications pathologiques touchant en premier les cellules ganglionnaires alors que les modifications touchant les photorécepteurs et l'EPR apparaissent plus tard au cours du processus. Parallèlement à l'atteinte de l'EPR, on observe une migration des cellules chargées de pigments vers les couches des nucléaires externes et plexiformes externes [11]. Ces atteintes s'accompagnent d'une altération de la barrière hématorétinienne externe [12].

Doly [13] a suggéré l'intervention du processus oxydatif et inflammatoire.

En effet les travaux de laboratoire sur la rétine isolée de chat ont montré que des médiateurs classiques de l'inflammation tel que les radicaux libres d'oxygène et le PAF (Platelet-Activating-Factor) jouent un rôle clé dans la

rétinopathie induite par la chloroquine, et que les piègeurs de radicaux libres d'oxygène et les antagonistes spécifiques du PAF tel que Egb 761 ont un rôle protecteur sur les effets délétères in vitro de la chloroquine.

2-2-3 SIGNES CLINIQUES

2-2-3-1 Troubles de l'accommodation. [3]

Ils correspondent à des difficultés de l'accommodation cristallinienne par parésie des muscles ciliaires (neuromyopathie aux antipaludéens).

Les APS se déposent en grande partie dans les tissus pigmentés du corps ciliaire mais la réversibilité rapide du symptôme fait plutôt penser à l'affinité plus facilement réversible de la substance pour les nucléoprotéides.

Les parésies de l'accommodation sont fréquentes, bénignes passagères et relèvent probablement d'une susceptibilité individuelle.

Les troubles de l'accommodation seraient surtout fréquents chez des sujets qui ingèrent 300 g à 700 g d'APS par jour.

Une simple diminution de la posologie pourra être bénéfique. Certains malades signalent des sensations de brouillard ; Il s'agit parfois de difficultés à la lecture ou à la perception de halos colorés autour des lumières.

D'autres se plaignent d'une sensation de scintillement devant les yeux ou de photophobie, d'autres par contre ont l'impression que les objets dansent dans le lointain.

Il peut exister :

- une diplopie passagère
- plus tard, il peut s'agir d'une héméralopie.

2-2-3-2 Les lésions cornéennes [3]

Elles sont généralement représentées par des opacités cornéennes qui constituent le signe le plus fréquent et le plus spectaculaire de la kératopathie par APS.

Elles peuvent également se manifester par :

- un épaissement des nerfs cornéens;
- un oedème superficiel.

Ces lésions pouvant exister simultanément, mais avec prédominance de l'une ou de l'autre lésion.

Les lésions sont le plus souvent bilatérales et symétriques.

Les opacités cornéennes sont des petits points grisâtres ou bien jaunâtres situés sur l'épithélium cornéen.

L'examen se fait en microscopie binoculaire, à la lampe à fente car ces dépôts ne sont pas visibles à l'œil nu.

Au niveau de la membrane de BOWMANN, l'on aperçoit alors de petits points grisâtres qui se réunissent pour former des stries très fines, qui se localisent dans la moitié inférieure de la cornée, c'est à dire la partie de la cornée exposée à la lumière.

Ils partent du centre pour se diriger vers la périphérie. Ces stries sont légèrement incurvées, mais ont dans l'ensemble un trajet plus ou moins horizontal.

Hobbs note leur disposition en trois stades :

-un stade initial fait de fines granulations opaques disposées sur toute la cornée en des lignes indistinctes qui semblent converger sur une ligne unissant le centre et le bord inférieur de la cornée.

-un stade intermédiaire : stade d'assemblage en lignes incurvées convergeant et s'assemblant au-dessous de l'aire palpébrale comme des lignes de force d'un champ magnétique;

-un stade terminal enfin, qui représente un aspect moins régulier.

Les lignes deviennent plus compactes dans la même aire, avec des réunions en amas et souvent une pigmentation de dépôt jaune- verdâtre ;

En fait on ne rencontre pas toujours ces trois stades ; on peut rencontrer d'autres aspects :

-en ailes de papillon;

-ou en étoile de mer.

Certains auteurs incriminent des plissements épithéliaux par des pressions de jeu palpébral.

Pour d'autres, les dépôts se localisent en suivant une disposition architectonique de la zone de croissance ou de régénération de l'épithélium cornée ; la croissance épithéliale se faisant suivant des images en tourbillon.

Quant à la pathogénie de ces opacités cornéennes, plusieurs hypothèses ont été évoquées :

-selon IDA MANN les dépôts cornéens sont formés par une substance née de la réaction de l'APS avec un produit cellulaire.

-pour HOBBS il y a soit apport de l'APS ou de ses métabolites par voie sanguine, soit diffusion directe à partir de la sécrétion lacrymale.

L'épaississement des nerfs du stroma cornéen rend ceux-ci particulièrement visibles au biomicroscope.

Cette anomalie peut exister isolément ou en association avec des opacités cornéennes et l'œdème superficiel.

L'œdème superficiel intéresse l'épithélium et donne un aspect de trouble diffus de la cornée.

La totalité de la cornée peut être intéressée ; la région limbique est généralement indemne.

2-2-4 La rétinopathie [14]

La rétine riche en élément cellulaire et en épithélium pigmenté est le lieu préférentiel de l'accumulation de ces APS qui peuvent y présenter une toxicité grave réversible ou irréversible.

La fréquence de cette rétinopathie est difficile à préciser mais elle varie selon les auteurs de 1 à 20%.

Elle évolue en 3 stades :

- stade préclinique : touche 4% de la population traitée par les APS à dose forte pour les maladies de système ; à ce stade l'acuité visuelle, le fond d'œil, l'angiographie fluoresceinique restent normaux.

Les examens complémentaires nécessaires à sa mise en évidence sont la vision des couleurs ; la périmétrie de profil et l'électrophysiologie rétinienne. La vision des couleurs montreraient le plus fréquemment une

atteinte de l'axe rouge-vert mais également à un stade très précoce, l'apparition d'une dyschromatopsie d'axe bleu-rouge.

La périmétrie de profil révèle une perifovéolopathie pure.

L'EOG et l'ERG sont des examens très utilisés mais encore relativement discutés. Les modifications de l'ERG portent d'abord sur l'amplitude de l'onde « a » qui est augmentée, conjugué à une diminution d'amplitude de l'onde « b ». Si le rapport b/a est inférieur à 0,75, il faut arrêter le traitement.

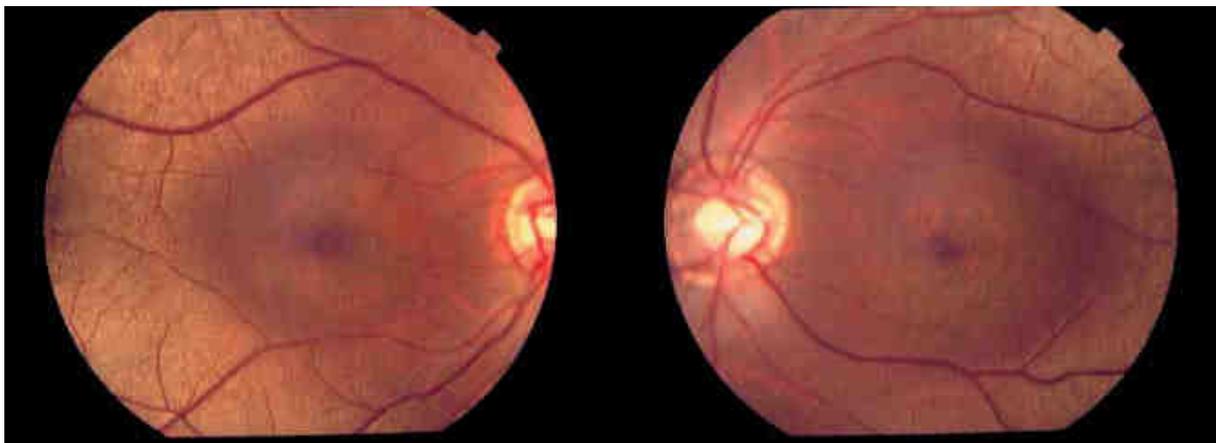
L'EOG et le rapport d'ARDEN montrent des valeurs très diverses à ce stade.

- Stade de maculopathie confirmée touche 1,6% de la population traitée. Il existe une baisse de l'acuité visuelle. L'examen du fond d'œil montre une altération de la répartition pigmentaire, une disparition du reflet fovéolaire et un aspect en bave d'escargot qui évolue vers le classique « œil de bœuf ». La plage fovéolaire est plus augmentée et d'aspect brunâtre; elle est entourée d'une zone plus claire et pigmentée, qui peut elle-même être encerclée par une bande de migration pigmentaire.

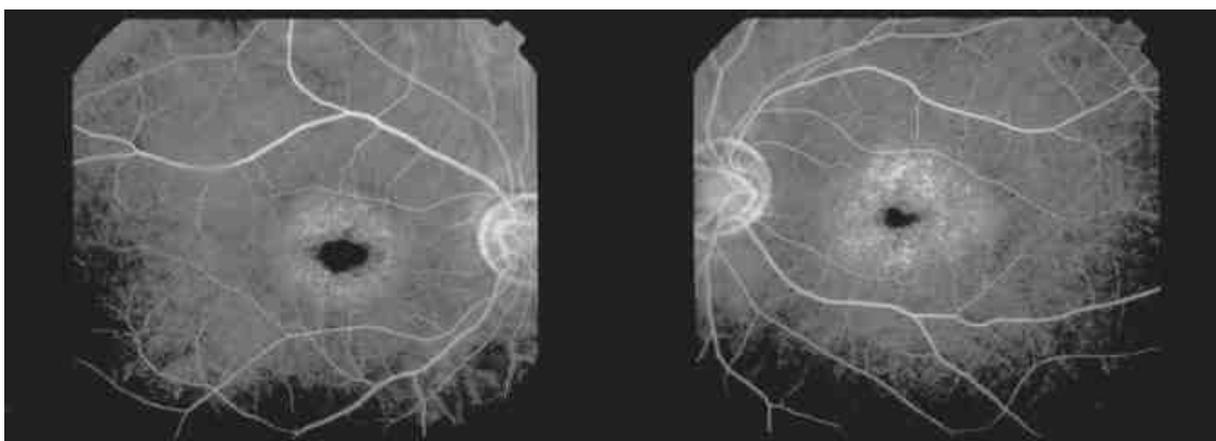
L'angiographie fluoresceinique objective l'atrophie de l'épithélium pigmentaire. Le centre fovéolaire reste sombre et il est entouré d'un anneau plus ou moins large, très fluorescent d'aspect pommelé. Une deuxième bande à limite irrégulière et légèrement fluorescente, se confond progressivement avec la rétine avoisinante. Il n'y a jamais de diffusion de colorant et la chorio-capillaire ne paraît pas atteinte. L'étude de la vision des couleurs à ce stade, montre une dyschromatopsie d'axe rouge tirant vers le vert constant. Sur le champ visuel, le scotome annulaire est parfaitement bien visible, déjà indiscutable en périmétrie cinétique. L'ERG et EOG sont constamment atteints.

- Stade séquellaire : l'aggravation peut s'observer malgré l'arrêt du traitement des lésions périphériques apparemment sous forme d'une dépigmentation diffuse de la rétine périphérique, associée à un aspect « poivre et sel » par alternance de grain pigmentaire et des petites tâches atrophiques. Cette dégénérescence tapeto-retinienne secondaire s'accompagne d'un rétrécissement des vaisseaux rétiniens et d'une pâleur de la papille. L'acuité visuelle est effondrée, il peut exister une achromatopsie et le champ visuel peut présenter un rétrécissement concentrique. L'ERG est éteint.

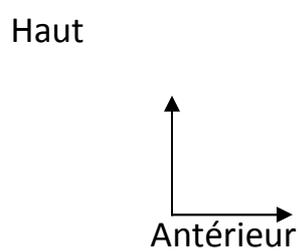
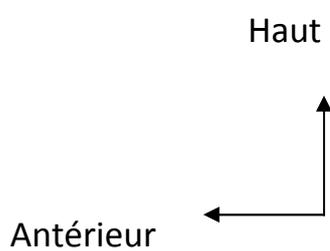
Schéma 4 : Maculopathie (œil de bœuf) au fond d’œil et à l’angiographie.



Fond d’œil



Angiographie



3. Maladies inflammatoires chroniques nécessitant la prescription des APS

3-1. La polyarthrite rhumatoïde [15]

La PR est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Le diagnostic doit être fait aussi précocement que possible. Au stade de début, le traitement a plus de chance d'être efficace, car il n'y a pas encore de lésions irréversibles.

Les traitements de fond actuels sont capables de limiter la progression de la maladie.

Le diagnostic de PR est avant tout clinique, bien que s'appuyant sur les critères de l'ARA de 1987. On peut être aidé également par le dépistage de certains auto-anticorps, comme le facteur rhumatoïde, les anticorps anti-filaggrines (anticorps anti-kératine, anticorps anti-péri nucléaires, anticorps anti-nucléaires).

Etant donné la grande fréquence de la PR, le diagnostic doit rester un diagnostic d'élimination. Il importe devant toute polyarthrite débutante, de chercher les autres causes possibles, en premier lieu les causes infectieuses, mais également la polyarthrite lupique ou les autres rhumatismes inflammatoires.

Les radiographies standards des articulations peuvent montrer des lésions typiques mais retardées et ne sont généralement que d'une faible utilité pour le diagnostic précoce de la PR.

La PR, une fois installée, tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cependant, la PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes sévères, avec soit des destructions articulaires rapides, source d'un

handicap fonctionnel important, soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic.

A l'opposé, la PR peut être bénigne ; pouvant soit guérir complètement, soit entraîner une gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales.

La sévérité de la PR s'apprécie sur l'importance des dégâts articulaires évaluée sur la radiographie standard, l'importance du handicap fonctionnel, la survenue des manifestations extra-articulaires.

Le suivi d'un patient atteint de PR nécessite une surveillance clinique, biologique et radiographique régulière, afin de dépister le plus précocement possible, les patients susceptibles d'évoluer vers une forme sévère.

Tableau I : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'American College of Rheumatology en 1987. [16]

1. Raideur articulaire matinale de durée >1 heure durant un minimum de 6 semaines.
2. Gonflement des parties molles , touchant au moins 3 articulations simultanément
3. Gonflement d'au moins une articulation des mains (poignet, MCP ou IPP*) durant un minimum de 6 semaines, observé par un médecin.
4. Atteinte articulaire simultanée symétrique (une atteinte bilatérale sans symétrie absolue des MCP, IPP ou MTP* est acceptée).
5. Atteinte radiologique typique de PR des mains (IPP, MCP*) et poignets avec présence nécessaire d'érosions ou de déminéralisation touchant les articulations atteintes de façon exclusive et prédominante.
6. Nodules sous-cutanés rhumatoïdes observés par un médecin (saillies osseuses faces d'extension, régions juxta-articulaires).
7. Sérologie rhumatoïde positive (taux normal par toute méthode où la positivité n'existe que chez moins de 5% d'une population témoin normale).

Quatre critères sur sept présents permettent un diagnostic de PR.

Pour les critères de 1 à 4, une durée minimale de 6 semaines est exigée.

Les manifestations oculaires de la PR [17]:

Les manifestations oculaires de la PR sont multiples et peuvent survenir à tout moment de l'évolution de la maladie.

La sclérite et l'épisclérite sont les manifestations les plus fréquentes.

L'épisclérite est marquée par une douleur et une rougeur qui se résout spontanément en trois semaines. L'épisclérite fréquente chez la femme, peut être nodulaire (nodule rhumatoïde) avec une élévation jaunâtre de quelques millimètres de diamètre.

La sclérite survient dans 1% des cas de PR et représente 1/3 de toutes les sclérites.

La plus grave est la scléromalacie nécrosante et perforante, généralement bilatérale qui survient dans la PR ancienne de la femme âgée, favorisée par l'usage des corticoïdes généraux et locaux.

La cornée est atteinte dans les zones adjacentes à la sclérite sous forme de kératite sclérosante, de fonte antérieure sévère, ou de petite zone ulcérée juxta-limbique indolente et non vasculaire.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren survient dans environ 15 % des PR.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde comprend **[18]** :

-Traitement symptomatique

- le repos : le ménagement fonctionnel des articulations.
- les antalgiques : type paracétamol à la dose maximale de 4g par jour ou l'association paracétamol-codéine ou paracétamol-dextropropoxyphène ou Tramadol® ; le recours aux anti-inflammatoires majeurs reste exceptionnel.
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens : constituent la base du traitement symptomatique médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde.
- Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes : l'utilisation de la corticothérapie peut être nécessaire notamment en cas de contre-indication formelle aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des polyarthrites

sévères, très invalidantes, insuffisamment soulagées par les antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Traitement de fond :

- l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est prescrit dans les polyarthrites rhumatoïdes débutantes, potentiellement bénignes ou lorsqu'il existe encore un doute diagnostique entre une polyarthrite rhumatoïde et un autre rhumatisme inflammatoire chronique notamment un lupus.
- le méthotrexate : dans les formes sévères, c'est aujourd'hui le traitement de fond de première intention le plus utilisé ;
- le leflunomide possède comme le méthotrexate une action rapide une efficacité clinique et radiologique significative.

3-2. Lupus érythémateux disséminé

Le LED est une maladie auto-immune systémique qui se caractérise par un important polymorphisme clinique marqué essentiellement par des signes rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques et néphrologiques [19]

En Amérique du nord et dans le nord de l'Europe il est estimé à 40%, plus de 80% des cas surviennent chez la femme en période d'activité génitale [20].

Le diagnostic du LED est fait principalement sur un examen clinique approfondi, complété par des examens biologiques.

A la phase du début, un certain nombre de signes généraux peuvent égarer le diagnostic.

Parmi ceux-ci il faut inclure la fatigue, une perte de poids non spécifique, une fébricule au long cours ainsi que des troubles cognitifs, dépressifs ou anxieux pouvant évoluer à minima et persistant.

Avec le temps des manifestations variées, mais plus spécifiques, vont apparaître, touchant lors de poussées divers organes soit successivement, soit en association. [20].

Différentes anomalies biologiques détectables dans les examens de routine peuvent orienter vers un lupus, même si elles ne sont pas spécifiques :

Une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) habituellement sans élévation de protéine de l'inflammation (CRP, fibrinogène). Cette VS élevée est liée à une hyper-gamma-globulinémie polyclonale faite essentiellement d'IgG.

Une cytopénie périphérique (anémie hémolytique, lymphopénie, thrombopénie) est très évocatrice à partir du moment où il n'y a pas de cas toxique ou infectieux (viral).

Il existe des formes sévères (cytopénie profonde parfois combinée au syndrome d'Evans : anémie hémolytique plus thrombopénie).

En pratique, en présence d'une cytopénie il faut essayer de déterminer sa nature à la recherche d'anticorps anti-globule rouge (test de Coombs) ou éventuellement d'anticorps anti-plaquette ou anti-lymphocyte et/ou granulocyte. [20]

Tableau 2 : l'American Rheumatism Association (ARA) : liste révisée en 1997 ; un minimum de 4 critères étant exigés pour retenir le diagnostic de lupus érythémateux disséminé. [21]

1-Eruption malaire en aile de papillon
2-Eruption de lupus discoïde
3-Photosensibilité
4-Ulcération buccale et naso-pharyngée
5-Polyarthrite non érosive
6-Pleurésie ou péricardite
7-Atteinte rénale : protéine supérieure à 0,5g/jour (ou++++) ou cylindre urinaire.
8-Atteinte neurologique : convulsion, Psychose
<p>9-Atteinte hématologique :</p> <p>-Anémie hémolytique avec une hyper réticulocytose ou leucopénie inférieure à 4000/mm³ ou lymphopénie inférieure à 1500 /mm³, thrombopénie inférieure à 100000/mm³.</p> <p>-Anémie hémolytique avec hyper réticulocytose ou leucopénie (moins de 4000/mm³ retrouvée au moins à deux reprises.</p> <p>-Ou lymphopénie (moins de 1500/mm³) à au moins deux reprises</p> <p>-Ou thrombopénie (inférieure à 100000/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse</p>

Suite tableau 2

10-Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou d'anti-Sm ou d'anti-phospholipidique

-Anti-ADN natif positif à un taux normal

-ou présence d'anticorps anti-Sm

-ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM

-ou présence d'anti-prothrombine

-ou fausse sérologie syphilitique positive connue depuis au moins six mois (VDRL+, TPHA-)

11-Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal et l'absence de médicament inducteur :

-titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence ;

-ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicament inducteur de lupus.

Lésions oculaires du LED [17] :

La rétine est le tissu le plus intéressé par le LED.

Les nodules cotonneux s'observent dans 20% des cas surtout au stade tardif de la maladie en rapport avec une vascularite occlusive de la couche ganglionnaire.

Ils s'accompagnent d'une rétinite artériolaire avec hémorragie, une perivascularite et un oedème rétinien, reflets discrets de la maladie qu'il faut différencier des manifestations de rétinite hypertensive.

Des accidents vasculaires dramatiques sont souvent révélateurs :

Occlusion artério-veineux, occlusion artérielle avec néovascularisation en général de mauvais pronostic.

Les atteintes du système nerveux central accompagnent les vascularites rétiniennes graves ; ces atteintes peuvent être révélatrices : névrite optique aiguë ischémique ou non pseudo-sclérosée en plaque.

D'autres lésions peuvent s'observer :

-des éruptions typiques en aile de papillon du visage et de la peau peri-orbitaire avec télangiectasies et purpura le long du bord supérieur de la paupière supérieure avec hyperémie conjonctivale ;

-un nodule limbique phlycténulaire et nécrotique ;

-une conjonctivite sèche ;

-une kératite ponctuée parfois vascularisée en périphérie ;

-un infiltrat du stroma cornéen.

Traitement du lupus [22] :

- Les consignes hygiéno-diététiques

Le respect d'un régime d'exclusion protéique et l'utilisation des huiles de poisson pour réduire sensiblement les paramètres inflammatoires de la maladie ;

- Le traitement symptomatique

Il s'appuie les antalgiques, et surtout les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Le traitement de fond

se résume à l'utilisation des anti-paludéens de synthèse et du méthotrexate ;

Les récents travaux sur les APS ont recommandé de débiter ce traitement rapidement du fait de son efficacité. La relative innocuité et surtout son effet préventif significatif .Les complications en font un traitement de choix.

En général deux molécules sont utilisées :

- l'hydroxychloroquine ou Plaquenil® 200mg
- la chloroquine ou Nivaquine® 100mg

Le méthotrexate représente actuellement la deuxième ligne de traitement de fond de la maladie rhumatismale et donne des bons résultats à la même posologie que dans la polyarthrite rhumatoïde.

4. Examens électro physiologiques

4-1. L'électro-oculogramme sensoriel (EOG) [13]

4-1-1. Définition

L'EOG sensoriel consiste à mesurer la variation du potentiel cornéo-rétinien de l'œil en fonction des conditions d'éclairement rétinien.

4-1-2. L'appareillage et les électrodes

La stimulation est réalisée par un dispositif permettant de générer des saccades oculaires sur un fond lumineux réglable.

En pratique, le patient est installé devant une coupole ou un écran plan .IL fixe un point lumineux produit par un système de projection ou par des diodes

réalisant toutes les deux à trois minutes une succession de saccades dont l'amplitude varie de 20 à 60 degrés selon le dispositif.

Une stimulation par coupole assure à la fois une meilleure homogénéité et une meilleure stabilité de l'éclairement rétinien.

L'enregistrement est réalisé au moyen de 4 électrodes de BECKMANN placées au niveau des canthi internes de chaque œil après dégraissage soigneux de la peau. La polarité des électrodes doit respecter les conventions internationales (une flexion vers le haut correspond à un mouvement vers la droite).

Après amplification, le signal est restitué sous forme d'une courbe indiquant l'amplitude de l'EOG en fonction du temps.

4-1-3. Le protocole de l'examen

Il comprend trois phases :

- préadaptation : le patient doit être pré adapté 15 minutes à une ambiance lumineuse située entre 35 et 70 lux.

-adaptation à l'obscurité : puis le patient est placé dans l'obscurité. Il réalise pendant 12 minutes une série de saccades toutes les trois minutes. L'amplitude du tracé diminue et la valeur minimale est notée.

-réponse à l'éblouissement : pendant cette phase, le patient effectue une série de saccades toutes les trois minutes pendant 12 minutes.

L'amplitude du tracé augmente progressivement et la valeur maximale est notée.

4-1-4. Interprétation de l'EOG

Le rapport d'Arden est le ratio light peak / dark through. Il est normalement supérieur à 180% et permet de distinguer plusieurs types d'EOG pathologiques :

-EOG sub-normal : entre 180% et 150%

-EOG pathologique : entre 150% et 110%

-EOG éteint ou non enregistrable inférieur à 110%

-EOG inversé le potentiel diminue au lieu d'augmenter pendant la phase lumineuse.

4-1-5. EOG et Antipaludéens de synthèse [3]

L'affinité des APS pour la mélanine fait que l'altération commence dans l'épithélium pigmenté.

Arden et Coll. considèrent l'EOG comme un test de déficience de l'épithélium pigmentaire et des cônes et bâtonnets de l'œil humain. Son enregistrement et l'étude de ses altérations semblent donc particulièrement être indiqués dans l'imprégnation de l'épithélium.

C'est un examen qui présente des fluctuations assez importantes. Ce qui ne permet pas son utilisation isolée d'où l'intérêt de l'associer à d'autres examens complémentaires comme l'ERG, la vision des couleurs, le champ visuel.

En 1967 KELSY [3] a rapporté une fluctuation des valeurs au cours d'enregistrements hebdomadaires pratiqués chez un sujet normal.

Toute diminution de 10 à 20% du rapport d'Arden doit entraîner soit la diminution de la dose d'APS ou l'arrêt du traitement. C'est pourquoi, un bilan

pré thérapeutique est nécessaire avant la mise en route du traitement, car le malade est son propre témoin.

Pour Perdriel G [3], les altérations de l'EOG ne doivent être prises en considération que si l'on peut comparer le tracé avec celui pratiqué avant le début de l'absorption des APS.

4-2. Electrorétinogramme [13]

4-2-1. Définition

Il constitue l'enregistrement de l'activité bioélectrique de la rétine en réponse à une stimulation lumineuse brève.

4-2-2. L'appareillage et les électrodes

La stimulation la plus fréquemment utilisée est constituée de flashes lumineux dont on peut faire varier :

- la longueur d'onde ; l'utilisation de filtres interférentiels ou non permet d'obtenir des stimuli blancs, rouges, bleus ou oranges
- l'intensité du flash lui même et surtout l'ambiance lumineuse
- la fréquence (de 1 Hz | plus souvent à 30 Hz pour la technique de l'ERG flicker).

Cette stimulation par flash est réalisée au mieux dans une coupole afin d'assurer une illumination rétinienne en champ total (ganteline).

Il est également possible d'utiliser des flashes directionnels.

4-2-3. Protocole d'examen

Le recueil de cet ERG se fait entre une électrode active placée au contact de la cornée (à l'aide d'une lentille de contact souple ou dure) et une électrode neutre sur la peau du rebord orbitaire.

La stimulation est réalisée par des éclairs lumineux définis en intensité, durée, longueur d'onde et fréquence.

On obtient ainsi un tracé comportant différentes ondes.

Les différentes ondes et leur signification : en électrorétinogramme, par convention et contrairement à la pratique électrophysiologique normale, les complexes dits négatifs sont ceux qui se trouvent en-dessous de la ligne de départ.

On distingue ainsi :

- des complexes négatifs: onde « a »
- des complexes positifs : ondes « b » qui se doublent en « b₁ » et « b₂ ».
- sur la ligne ascendante « a – b », des ondes « e » ou potentiels oscillatoires, variables en nombre et en position selon le temps d'adoption.

Signification : on considère que « a », « e » et « b₁ » sont l'expression de l'activité photopique de la rétine, sensible aux grandes longueurs d'ondes (rouges) modifiées par l'adaptation ; « b₁ » traduit l'activité photopique sensible aux petites longueurs d'ondes (bleu) simple et très influencé par l'adaptation.

L'électrorétinogramme est donc une réponse globale de l'activité électrique rétinienne.

4-2-4. ERG et Antipaludéens de synthèse [3,7]

Il n'existerait pas de maculopathie sans atteinte de l'ERG.

En effet, au cours de la rétinopathie on observe une diminution du rapport a/b diminuée par altération de l'onde « b ».

Pour Chevalereaud, l'ERG reflète l'activité du neuro-épithélium sensoriel (cônes et bâtonnets) et des cellules sensorielles bipolaires.

Dès le début du stade d'intoxication, l'activité rétinienne est modifiée : dans un premier temps le tracé hyper normal, ce qui signifie selon Perdriel une irritation rétinienne. Souvent les potentiels oscillatoires disparaissent ;

Dans un second temps, si la thérapeutique est poursuivie, le tracé se modifie.

L'amplitude de l'onde « a » augmente, tandis que le complexe « b » diminue (« b₂ » paraît plus vulnérable que « b₁ ») ;

Dans un troisième temps, si l'intoxication se poursuit, le tracé évolue, devient subnormal et tend vers l'extinction. Certains ont observé des ERG normaux avec maculopathie chez des patients atteints de PR ou de LED.

Il semble exister une grande latence des ondes « a » et « b » lors d'une simple imprégnation.

Bertrand, après étude de l'ERG des patients traités par les APS, émet l'hypothèse d'une modification progressive du tracé. Il distingue successivement :

-Un temps de latence où l'ERG est normal

-Une augmentation de l'amplitude qui peut affecter l'ensemble du tracé, mais le plus souvent l'onde a (tracé hyperamplé).

L'atteinte de l'EOG est plus précoce et fréquente que celle de l'ERG (16 % pour l'ERG photopique et 19 % pour l'ERG scotopique).

III- Patients et méthode

1- CADRE ET LIEU D'ÉTUDE

Cette étude s'est déroulée dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G et à l'Institut Ophtalmologique Tropicale d'Afrique (IOTA).

- Le Centre Hospitalier Universitaire du Point G est situé sur la colline de Koulouba à 8 km de Bamako (centre-ville). Il est le plus vaste hôpital du pays, avec 9 services de spécialités médicales dont la Rhumatologie.

Le service de Rhumatologie est situé à l'étage d'un bâtiment se trouvant à l'est par rapport à la porte d'entrée de l'Hôpital, entre le bâtiment de l'administration et celui de la Neurologie annexe. Il compte un bureau pour le médecin-chef adjoint, un bureau pour le major, un pour les internes et une salle pour les infirmiers. Le nombre de lits est de 12 dont 6 dans chacune des 2 salles.

- L'Institut Ophtalmologique Tropicale d'Afrique (IOTA) est installé à Bamako (Mali) le 1^{er} octobre 1983. Il est situé dans la commune III en centre-ville. Il a pour mission :
 - la recherche clinique, épidémiologique et opérationnelle ;
 - la formation des médecins, infirmiers spécialistes en ophtalmologie et des techniciens lunettiers ;
 - l'administration de soins de niveau tertiaire.

L'unité électrophysiologies de l'IOTA dispose de 2 moniteurs avec chacun une coupole et un Goldman. Les examens réalisés sont : l'ERG flicker, l'EOG, le PEV, le champ visuel.

L'IOTA est un centre collaborateur de l'OMS pour la lutte contre la cécité.

1- PÉRIODE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective allant du mois de septembre 2005 au mois de septembre 2007.

2- POPULATION D'ÉTUDE

L'étude a concerné tout patient consulté et/ou hospitalisé dans le service de Rhumatologie dont la prise en charge a nécessité l'utilisation des APS.

4- CRITERES D'INCLUSION

Tout patient devant être traité par APS quelque soit le diagnostic retenu, et revu en contrôle au moins une fois après le début de son traitement (trois mois au moins et six mois au plus).

5- CRITERES DE NON INCLUSION

-dossier inexploitable

-perdu de vue

- bilan ophtalmologique n'autorisant pas le traitement par APS

6- VARIABLES D'ETUDE

6-1 Variables sociodémographiques

- âge

- sexe

6-2 Variables cliniques

- Acuité visuelle
- Segment antérieur
- Fond d'œil

6-3 Variables paracliniques

- EOG
- ERG

7- Collecte de données

Les dossiers de consultation et/ou d'hospitalisation de rhumatologie du centre hospitalier universitaire du point G ont servis de support de collecte de données.

8- Moyens d'analyse

- la saisie de données a été faite sur epi.info
- l'analyse des données sur le logiciel spss 12 pour Windows

9- Éthique

Les patients étaient retenus après entretien et consentement dont le but a été de leur expliquer les objectifs de l'étude.

Leur adhésion a été libre et volontaire.

Des mesures ont été prises pour assurer le respect de la dignité, la liberté et la confidentialité des données de chaque individu prenant part à l'étude.

10-Protocole de suivi des patients traités par APS

Bilan préthérapeutique :

Le patient, diagnostiqué à l'affection rhumatismale (PR, LED, RI) nécessitant la prise d'APS, est adressé au médecin ophtalmologiste pour un bilan clinique et électrophysiologique préthérapeutique aux APS.

-Bilan clinique : acuité visuelle, fond d'œil, examen à la lampe à fente.

-Bilan électrophysiologique : EOG, ERG.

En cas d'anomalie de l'un des examens on associe une vision des couleurs, un champ visuel (10 degrés centraux), ERG multifocal, PEV.

Les contre-indications du traitement au vu du bilan préthérapeutique sont :

-examen du fond d'œil inaccessible (trouble important des milieux) ;

-l'existence d'une pathologie rétinienne évolutive ;

-association à d'autres médicaments rétinotoxiques.

Rythme de surveillance perthérapeutique :

-tous les 6 mois pour les patients à bilan préthérapeutique normal ;

-tous les 3 mois pour les patients à bilan préthérapeutique limite.

Pour l'EOG, nous avons retenu comme critère d'anomalie une diminution du rapport d'Arden supérieure à 20% par rapport à l'EOG préthérapeutique.

Pour l'ERG, un rapport b/a diminué par altération de l'onde a en perthérapeutique a été le critère d'anomalie.

Une anomalie de ces examens entraîne un arrêt du traitement

IV- RESULTATS

Au terme de cette étude, sur 55 patients traités 22 ont été revus (donc retenus) en contrôle per-thérapeutique sur la période allant de septembre 2005 à septembre 2007.

Tableau I : Répartition de l'échantillon en fonction du sexe

Sexe	Effectif absolu	Pourcentage
Féminin	15	68,18
Masculin	7	31,82
Total	22	100

Il y avait plus de femmes que d'homme avec 68,18% des cas.

Le sex ratio F/H était de 2,14

Tableau II : Répartition de l'échantillon en fonction de l'âge.

Age (ans)	Effectif absolu	Pourcentage
21-40	11	50
41-60	7	31,82
60	4	18,18
Total	22	100

La tranche d'âge 21- 40 était la plus représentée à 50% des cas.

Tableau III : Répartition en fonction de la profession

Profession	Effectif absolu	Pourcentage
Fonctionnaire	10	45,45%
Femme au foyer	6	27,27%
Étudiant	5	22,73%
Commerçant	1	4,55%
Total	22	100%

Les fonctionnaires étaient majoritaires.

Tableau IV : Répartition en fonction du statut scolaire

Statut Scolaire	Effectif absolu	Pourcentage
Scolarisé	16	73,73%
Non scolarisé	6	27,27%
Total	22	100%

Les scolarisés étaient plus présents.

Tableau V : Répartition en fonction du diagnostic des maladies rhumatismales

Diagnostic	Effectif absolu	Pourcentage
PR	15	68,18
LED	5	22,73
R.I	2	9,09
Total	22	100

La PR a été la plus représentée avec 68,18 % des cas.

Tableau VI : Répartition en fonction de la dose cumulée

Dose cumulée	Fréquence	Pourcentage
Gramme		
0-100	9	40,91
101-200	8	36,36
201-300	2	9,09
> 300	3	13,64
Total	22	100

La dose cumulée ne dépassait pas 100g dans 40,91% des cas.

Tableau VII : Répartition en fonction de la durée du traitement.

Durée ans	Effectif absolu	Pourcentage
0-1	10	45,45
1-2	7	31,82
2-3	5	22,73
Total	22	100

Le traitement était en cours depuis une année chez 45,45% des patients.

Tableau VIII : Répartition en fonction de l'EOG pré-thérapeutique

EOG	Effectif absolu	Pourcentage
180% -220%	10	45,45
150%-180%	9	40,91
> 220%	3	13,64
Total	22	100

L'EOG était normal dans près de 45,45% des cas.

Tableau IX : Répartition en fonction de l'ERG pré- thérapeutique

ERG	Effectif absolu	Pourcentage
Normal	21	95,45
Faible	1	4,55
Total	22	100

L'ERG était normal chez 95,45% des patients.

Tableau X : Répartition en fonction des APS

APS	Effectif absolu	Pourcentage
Hydroxychloroquine	21	95,45
Chloroquine	1	4,55
Total	22	100

Seul un patient est traité par la chloroquine.

Tableau XI : Répartition en fonction de l'EOG de contrôle

EOG contrôle	Effectif absolu	Pourcentage
Diminué ≤20%	10	45,5
Augmente	8	36,4
Stable	4	18,1
Total	22	100

L'EOG de contrôle était diminué chez 45,50% des patients.

Tableau XII : Relation entre l'EOG et la durée du traitement

		Durée (années)		Total
		0-2	>2	
EOG	Diminué (<20%)	9	1	10
	Augmenté	6	2	8
	Stable	2	2	4
Total		17	5	22

Un seul sur les 10 cas d' EOG diminués a une durée de traitement de 2 ans.

Tableau XIII : Relation entre l'EOG et la dose cumulée

		Dose (grammes)		Total
		0-200	200-400	
EOG	Diminué (<20%)	9	1	10
	Augmenté	5	3	8
	Stable	3	1	4
Total		17	5	22

Un seul sur les 10 cas d'EOG diminués a eu une dose cumulée entre 200 - 400mg.

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Limites de l'étude

Elles ont été :

- La taille réduite de l'échantillon du fait du recrutement hospitalier;
- Le coût élevé des examens complémentaires;
- le faible niveau de vie socio-économique;
- la perte de vue de certains malades;
- la chronicité des maladies inflammatoires;
- la création récente du service de rhumatologie.

2. Fréquence

Au terme de cette étude de 2 ans, sur les 55 patients en traitement, aucun cas n'a présenté des signes cliniques et/ou para cliniques de rétinopathie.

En 1981, sur un échantillon de 45 volontaires en prophylaxie anti palustre depuis dix ans avec des doses ingérées variant entre 96g et 1085g, SACKO D **(3)** n'a rapporté aucun cas d'intoxication.

En France, Ingster I et al **[23]** ont abondé dans ce sens : 925 patients sous APS (hydroxychloroquine et chloroquine) ont été suivis pendant 4 ans, et aucun cas de rétinopathie n'a été retrouvé.

En 1997, SIRIPEN P et al **[24]** ont rapporté 22 cas de rétinopathie sur 119 patients sous APS chloroquine pendant 10 ans de traitement avec des doses cumulées comprises entre 300g et 900g.

3. Sexe

Au cours de cette étude nous avons observé une prédominance féminine à 68,18%.

Ingster I et al **[23]** ont observé la même prédominance à 76%.

Cette prédominance féminine se justifie par la grande prédilection féminine des rhumatismes inflammatoires chroniques qui ont nécessité la prescription des APS.

4. Age

La classe modale était [21-40], soit 50% pour des extrêmes de 22 ans et 67 ans. La moyenne d'âge est de 40,25ans.

Au Brésil Samuel.K et al ont rapporté une moyenne de 54,3ans avec des extrêmes de 25 et de 73 ans [25].

L'âge supérieur à 65 ans [26] est un facteur à risque de rétinopathie, mais discuté par certains auteurs.

Bernstein [27] trouve que la difficulté principale réside dans le diagnostic différentiel avec une autre affection maculaire et notamment une maculopathie dégénérative (non exceptionnelle chez les sujets âgés).

5. Diagnostic

Les affections prédominantes ont été la PR et le LED respectivement à 68,18% et 22,73%.

Ingister I [23] a rapporté aussi ces deux affections la PR à 48% et le LED à 29%.

Ces maladies ne constituent pas un facteur de risque à la survenue de la rétinopathie.

Cependant au cours de ces affections peuvent préexister des atteintes ophtalmologiques, en particulier dans le lupus (vascularite rétinienne).

Le bilan pré thérapeutique permet de ne pas attribuer par la suite ces atteintes aux APS.

6. Molécules

Chez nos patients, 95,45% sont traités par hydroxychloroquine.

Ingster I [23] a rapporté que 96% des 925 patients ont été traités par hydroxychloroquine.

La chloroquine présente une grande toxicité rétinienne par rapport à l'hydroxychloroquine [12].

Bienfang D [12] a rapporté six cas de toxicité rétinienne symptomatique due à l'hydroxychloroquine.

Cependant les 4 cas ont eu une posologie supérieure à 6,5 mg/kg/jour.

7. Examen clinique

L'acuité visuelle et le fond d'œil n'ont révélé aucune anomalie liée aux APS.

Sacko B [3] et I Ingster [23] n'ont rapporté aucun cas d'atteinte clinique.

L'anomalie clinique révèle la maculopathie, or le suivi doit permettre d'anticiper la survenue de cette maculopathie.

8. Examens paracliniques

8-1. ERG

Tous les patients revus en contrôle sur cette période, ont eu un ERG.

Nous n'avons retrouvé aucune anomalie orientant vers un signe précoce d'intoxication aux APS.

EL helou [28] a retrouvé une anomalie de l'ERG chez 4 de ses patients suivis pendant 2 ans de traitement.

8-2. EOG

Le contrôle perthérapeutique nous a permis de retrouver une diminution du rapport d'Arden chez 10 de nos patients soit 45,5%.

Cette diminution est inférieure à 20%, considérée par plusieurs auteurs comme le seuil traduisant une imprégnation rétinienne et ceci compte tenu des fluctuations intra individuelles des résultats de l'examen.

helou E [28] a rapporté une fluctuation variant entre 8% à 16%.

Helou E [28] a retrouvé un cas d'altération d'EOG à 7 mois de traitement.

9. Dose et durée

Au cours de cette étude nous n'avons pas recensé d'anomalie imputable à la dose (6,5 mg/kg/jour) et/ou à la durée du traitement (2 ans).

L'EOG et ERG sont normaux au cours du contrôle perthérapeutique.

La durée excédant 10 ans pour certains auteurs et 20 ans pour d'autres et la dose surtout journalière supérieure à 6,5 mg/kg sont considérées comme des facteurs à risque de rétinopathie.

Bernstein et al [27] n'ont retrouvé aucun cas documenté de toxicité rétinienne pour des traitements à posologie journalière inférieure ou égale à 6,5 mg/kg/jour et une durée inférieure ou égale à dix ans.

Bienfang et al [12], à propos des 6 cas de rétinopathie rapportés, 5 ont eu une durée de traitement supérieure à dix ans et 4 une posologie journalière supérieure à 6,5mg/kg/jour.

La susceptibilité individuelle reste un facteur non moins important à la survenue de la rétinopathie.

Helou E [28] a rapporté un cas d'imprégnation pré clinique à la dose journalière inférieure à 6 mg/kg par jour et une durée de sept mois de traitement.

VI-Conclusion

Au cours de cette étude, 22 patients ont été retenus ; le sexe féminin a été le plus représenté avec 41 patients, soit 74,5%. L'affection prédominante a été la polyarthrite rhumatoïde avec 37 patients, soit 67,3%.

Nous n'avons recensé aucun cas d'imprégnation pré clinique ou clinique imputable aux APS.

Cette complication est en effet considérée aujourd'hui comme tout à fait exceptionnelle, surtout en l'absence de facteur de risque.

La surveillance régulière des patients traités par APS est une exigence.

Cette étude sera certainement poursuivie sur une longue période avec un échantillon plus large.

VII- Recommandations

Aux autorités sanitaires

- Informatisation des dossiers des malades pour un meilleur suivi et une meilleure prise en charge ;
- La réduction des coûts des examens et des médicaments pour une meilleure accessibilité ;

Aux malades

- Une régularité des contrôles
- Une meilleure observance des traitements
- Eviter l'automédication

Fiche signalétique

Nom et prénom: Mamadou Fodi Issaka

Titre de la thèse: Suivi ophtalmologique des patients traités par APS dans le service de rhumatologie au CHU du Point G.

Année: 2007/2008

Pays d'origine : Niger

Ville de soutenance:Bamako

Secteur d'intérêt: Ophtalmologie

Mots-clés: APS, Rhumatologie, Bamako.

Résumé: Cette étude rétrospective et prospective, nous a permis de faire le suivi ophtalmologique des patients traités par APS dans le service de rhumatologie au CHU du Point G.

Il s'agit de faire un diagnostic pré-clinique et clinique de l'intoxication rétinienne.

La toxicité rétinienne des APS est relativement rare mais les complications ophtalmologiques, lorsqu'elles surviennent, sont graves et irréversibles.

55 patients ont effectué un bilan pré-thérapeutique(examen ophtalmologique, EOG,ERG).

22 patients (soit 40%) ont été revus pour un contrôle per-thérapeutique.

Aucun cas d'intoxication n'a été recensé durant la période de notre étude.

Le suivi ophtalmologique (exploration fonctionnelle et consultation) demeure indispensable au cours des affections rhumatismales traitées par APS.

Fiche d'enquête

Nom.....

Prénom.....

Sexe.....

Age.....

Résidence.....

Tel.....

Profession.....

Poids.....Taille.....

Diagnostic

Lupus érythémateux.....

Polyarthrite rhumatoïde.....

Rhumatisme indifférencié.....

Autres.....

Traitement

Début du traitement.....

*Antipaludéens de synthèses**Doses quotidiennes*Sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil[®]).....Sulfate de chloroquine (Nivaquine[®]).....**Bilan ophtalmologique: préthérapeutique****Electro-oculogramme**

Hyper normal.....supérieur.....

Normal.....(180-220%).....

Sub-normal.....(180-130%).....

Anormal.....(130-110%).....

Eteint.....(110-100%).....

Electro-rétinogramme

Photopique

Normal.....

Faible.....

Eteint.....

Scotopique

Normal.....

Faible.....

Eteint.....

Consultation ophtalmologique

Acuité visuelle

Résultat œil droit..... œil gauche.....

Segment antérieur

Normal.....

Diminue.....

Efface.....

Autre.....

Fond d'œil

Normal.....

Anormal.....

Perthérapeutique

Electro-oculogramme

Anormal.....

VIII-Références bibliographiques

1-CAMBIAGGI A

Unusal ocular lesion in a case of systhemic lupus erythemous Arch Ophtal 1957;
57: 453-541

2- SOUBARANE G

Affection acquise de l'épithélium pigmentaire rétinienne

Bull Soc Ophtal Fr 1995 ; 37(12) : 243-245

3- SACKO B

Etude de la toxicité oculaire des antipaludéens de synthèse utilisés à titre de prophylaxies antipaludéennes.

Thèse Médecine, Bamako 1980 (99).

4- SUNDELIN S P

Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysomal function in cultured retinal pigment epithelial cells APMIS 2002; 110: 481-489.

5- www.univ-rouen.fr consulté le 22-11-2006

6- GUIDE PRATQUE DES MEDICAMENTS

Parasitologie: antipaludéens

21 éditions, Paris, DORZ 2001; P1147-1156

7- BRYROUTI M P

Arthrite et Antimalarique, volume 10, n° 2 (1992).

www.arthroexpress.com consulté le 12-11-2006

8- RISSE J R

Société française d'ophtalmologie

Exploration de la fonction visuelle : application au domaine sensoriel de l'œil normal et pathologie.

Masson, Paris, 1999; P265-307.

9- ROSENTHAL A R

Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey.

Invest , Ophtal 1978;17:1158-1175

10- FINE R

Chloroquine toxicity in eye histology observation by electron microscopy.

Am J Ophtal 1972;(72):229-235.

11- DOLY M

Inhibition des atteintes de l'électrogramme dû à la chloroquine par un nouvel antagoniste du PAF LE BN 50730 IN.

12- FLIPO R M

Hydroxychloroquine : quind de la toxicité.

Synoviale, 2002 ;108 :1-10

www.medspe.com consulté le 03-01-2007

13- BERNADET N

Exploration fonctionnelle de la vision chez l'adulte

Association française d'orthoptique, électrophysiologie visuelle en pratique. 1995 ; P17 - 66

14- RASPILLER A

Les effets indésirables des médicaments en ophtalmologie.

Bull Soc Ophtal Fr 1985; 196-197.

Séminaire ophtalmologique d'IPSEN2. 1990 ; 155 -160

15- BERNARD C

Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostique.

Semaine n° 4, 2002; 1-29.

Fédération de rhumatologie, Montpellier.

16- COFER (collectif français des enseignants en rhumatologie) .

Connaissances et pratique Tome 2 : la fibromyalgie.

Edition Masson, Paris, 2002 ; 441: 635-8.

17- Faure J R

Immuno-pathologie de l'œil

Soc Fr Ophtal 1988 ; 8 : 291-300. Paris.

18- COFER (collectif français des enseignants en rhumatologie).

Connaissances et pratique Tome 2 : la polyarthrite rhumatoïde.

Edition Masson, Paris, 2002 ; P374.

19- COFER (collectif français des enseignants en rhumatologie).

Connaissances et pratique Tome2 : le lupus érythémateux disséminé.

Edition Masson, Paris, 2002 ; 406-407.

20- Massot C

Faculté de médecine de Grenoble, 1999.

www.docteurinfo.com consulté le 03-01-2007

21- Meyer O

.Lupus érythémateux disséminé : physiopathologie, diagnostique.

Semaine n° 10,2003;P1-31

Rhumatologie Bichat Paris

22- J G TEBIB

Semaine n° 11,2002; P1-12.

23- Ingster I

Surveillance ophtalmologique des patients sous APS au long cours : analyse d'une population de 925 patients

Jour Franc Ophtal 2004 ; 24(4) : 367-373.

Masson, Paris 2007.

24- Siripen P

Ocular toxicity of chloroquin among thaï patients (pharmacology and therapeutics)

Int Jour Dermatol 1999 ; 38 :934-937.

25- Samuel K (Clinical Rheumatology 2007)

Chloroquin induced bull's eyes maculopathy in rheumatoid arthritis : related to disease duration.

Clinic Rheumatol 2007; 10:1007 -1067.

26- Rigaudière F

Surveillance ophtalmologique de la prise des APS au long cours: mise au point et conduite à tenir à partir de 2003.

J Fr Ophtal 2004 ; 27, 2,191-199

27- BERNESTEIN H

The pathology of chloroquine retinopathy.

Arch Opthol 1964 ; 75 : 238-254.

28- Helou E C

Bilan électrophysiologie chez des patients atteints PR et traités par APS: Apport de l'EOG sensoriel.

Thèse doctorat médecine, 1995.

Faculté de médecine de Tours (France).