



## Faut-il une surveillance ophtalmologique en cas de traitement de courte durée par hydroxy-chloroquine en cette période d'épidémie au Covid-19 ?

Fiche rédigée par le Dr Sabine DEFOORT-DHELLEMMES, CHRU de Lille, le 22 mars 2020

L'hydroxychloroquine (HCQ, Plaquenil ®) est un antipaludéen de synthèse (APS) largement utilisé dans le traitement au long cours de maladies auto-immunes (telles que Lupus Erythémateux Aigu Disséminé ou LEAD, Polyarthrite Rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren ...) et/ou dermatologiques (Lucite). Ses indications ont tendance à augmenter notamment en pédiatrie et en cancérologie comme adjuvant de traitements oncologiques.

Sa principale toxicité, connue de longue date, est rétinienne. L'HCQ est cause de la maculopathie chloroquinique (ou aux APS) qui est périfovéolaire chez les caucasiens et parafovéolaire chez les asiatiques. En l'absence d'un arrêt précoce du traitement la maculopathie évolue vers une atteinte globale de type pseudo-rétinite pigmentaire.

### Les principaux facteurs de risque de toxicité rétinienne de l'HCQ sont :

#### -La dose quotidienne et la durée du traitement

Le risque de maculopathie est très faible avant 5 ans de traitement si on respecte la dose recommandée de moins de 5 mg /kg de poids réel/jour (400 mg pour un sujet de 80 kg). L'AAO (*American Academy of ophthalmology*) ne recommande donc un premier examen de contrôle qu'à partir de 5 ans de traitement. (Dans ces conditions la dose totale cumulée de 1000g considérée comme toxique n'est pas atteinte) (1-2).

Le risque de toxicité rétinienne est plus important avec les très fortes doses de 800 à 2000 mg/jour, utilisées en cancérologie. Dans les études, peu nombreuses sur le sujet, l'atteinte rétinienne la plus précoce apparaît au bout de 6 mois de traitement. (3-4)

- *Les néphropathies.* L'HCQ étant éliminée par le rein, le taux circulant d'HCQ est augmenté en cas d'insuffisance rénale.

- *Un traitement par tamoxifène* qui augmente le risque d'environ 5 fois.

- *L'obésité* (IMC  $\geq$  à 30 kg/m<sup>2</sup>). Chez les obèses, il est probablement préférable de prendre en compte la masse corporelle idéale du patient (calculée en fonction de sa taille) plutôt que son poids réel lors de la prescription d'HCQ. (5).

L'HCQ est à priori contre-indiquée en cas de *maculopathie préexistante* à la mise en route du traitement. La décision de mise en route du traitement dépend néanmoins du rapport bénéfice risque évalué par l'ophtalmologiste et le prescripteur.

### COVID 19 (*Coronavirus disease 19*), Hydroxychloroquine.

La dose d'hydroxychloroquine et la durée du traitement actuellement discutées en France dans le traitement de la COVID-19, à savoir 600mg/jour pendant 10 jours, étant nettement en deçà des critères reconnus de toxicité rétinienne, il n'apparaît pas utile de proposer une surveillance ophtalmologique de ce traitement s'il venait à être officiellement conseillé dans cette indication.

En cas de maculopathie préexistante connue, de pathologie rénale, de traitement par tamoxifène ou d'obésité, un contrôle ophtalmologique post traitement sans urgence peut être proposé.

De façon similaire la dose de chloroquine actuellement testée dans les études chinoises (résultats non encore publiés) étant de l'ordre de 1 g/jour pendant 10 jours, il n'apparaît pas utile de proposer de surveillance ophtalmologique dans ce cadre précis.

## Bibliographie

- 1- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94.
- 2- Yusuf IH, Foot B, Galloway J, Ardern-Jones MR, Watson SL, Yelf C, Burdon MA, Bishop PN, Lotery AJ. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye (Lond)*. 2018 Jul;32(7):1168-1173.
- 3- Navajas EV, Krema H, Hammoudi DS, Lipton JH, Simpson ER, Boyd S, Easterbrook M. Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease. *Can J Ophthalmol*. 2015 Dec;50(6):442-50
- 4-Leung LS, Neal JW, Wakelee HA, Sequist LV, Marmor MF. Rapid Onset of Retinal Toxicity From High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy. *Am J Ophthalmol*. 2015 Oct;160(4):799-805.
- 5: Browning DJ, Easterbrook M, Lee C. The 2016 American Academy of Ophthalmology Hydroxychloroquine Dosing Guidelines For Short, Obese Patients. *Ophthalmol Retina*. 2019 Oct;3(10):809-813.