

Toxicité rétinienne de l'hydroxychloroquine chez le nouveau-né exposé *in utero*

Naoual Tarfaoui¹, Elisabeth Autret-Leca^{1,2}, Samuel Mazjoub³, Hawaré Cissoko¹ et Annie-Pierre Jonville-Béra¹

¹ CHRU de Tours, Centre régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Service de Pharmacologie clinique, Tours, France

² Université François Rabelais de Tours, Centre régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Service de Pharmacologie clinique, Tours, France

³ CHRU de Tours, Service d'Ophthalmologie, Tours, France

Texte reçu le 23 janvier 2012 ; accepté le 17 décembre 2012

Mots clés :

exposition *in utero* ;
toxicité rétinienne ;
hydroxychloroquine ;
nouveau-né

Résumé – Objectif. L'objectif était de faire le point sur le risque de toxicité oculaire fœtale après exposition *in utero* à l'hydroxychloroquine. **Méthodes.** Les publications rapportant un suivi ophtalmologique de nourrissons nés de mères traitées par hydroxychloroquine pendant la grossesse ont été analysées. **Résultats.** Dans les 9 études totalisant 246 nouveau-nés ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique, aucun n'avait de signe de toxicité oculaire au stade clinique. Parmi les 31 nourrissons ayant eu des explorations électrophysiologiques, 4 avaient des signes de toxicité rétinienne au stade préclinique. La faible dose cumulée *in utero*, l'immaturation rétinienne fœtale et la faible stimulation lumineuse pourraient expliquer l'absence de retentissement de l'hydroxychloroquine sur la rétine fœtale. Cependant, il est difficile de conclure à l'absence de retentissement sans suivi à distance des nourrissons. **Conclusion.** Les données ne sont pas en faveur d'un risque majeur de toxicité rétinienne associée à une exposition *in utero* à l'hydroxychloroquine.

Keywords:

fetal drug exposure;
retinal toxicity;
neonate;
hydroxychloroquine

Abstract – Hydroxychloroquine During Pregnancy: a Review of Retinal Toxicity in the Newborns. Objective. The objective of this study is to review the published data on ocular toxicity in newborns after *in utero* exposure to hydroxychloroquine. **Methods.** All publications related ophthalmologic follow-up of newborns or infants who were exposed to hydroxychloroquine during pregnancy were selected. **Results.** Nine studies were analyzed, concerning 246 infants for which an ophthalmological examination was available. None of the infants had signs of ocular toxicity at the clinical stage. Among the 31 infants having electrophysiological explorations, 4 had suggestive signs of retinal toxicity at the preclinical stage. This could probably be explained by a low cumulative dose, the immaturity of the fetal retina and the low light stimulation *in utero*. However, without a remote monitoring of infants, it is difficult to conclude to the absence of functional impairment. **Conclusion.** Data are not for a major risk of retinal toxicity associated with exposure *in utero* to hydroxychloroquine.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®), est une amino-4-quinoléine dérivée de la chloroquine ayant une longue demi-vie d'élimination (supérieure à 30 jours), indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux (discoïde ou subaigu) et dans la prévention des lucites.

Chez l'adulte traité, la toxicité rétinienne de l'hydroxychloroquine est bien décrite. Cette rétinopathie évolue en 2 stades : un stade pré clinique, asymptomatique, dépistable par l'électrophysiologie,

qui peut être réversible à l'arrêt du traitement, et un stade clinique symptomatique, irréversible. Elle peut ainsi exceptionnellement conduire à une maculopathie irréversible et bilatérale. Pour réduire ce risque, un dépistage par un questionnaire ciblé sur les troubles visuels (scotomes, troubles de la vision des couleurs), une évaluation de l'acuité visuelle et des explorations électrophysiologiques sont recommandés avant le début (ou dans les premières semaines du traitement) puis une fois par an pendant la durée du traitement.

En raison de ses indications dans le lupus, l'hydroxychloroquine est fréquemment prescrite chez la femme en âge de procréer.

Mais sa poursuite pendant la grossesse est longtemps restée un sujet de controverse, la grossesse et l'arrêt de l'hydroxychloroquine constituant des facteurs de risque de poussée lupique. Le résumé des caractéristiques du produit^[1] indique que l'utilisation de l'hydroxychloroquine n'est envisageable pendant la grossesse que dans les situations où l'arrêt du traitement expose la femme enceinte à une poussée évolutive de sa pathologie et que si le traitement est prolongé pendant la grossesse, le suivi de l'enfant doit comprendre une surveillance ophtalmologique. En effet, les données disponibles à ce jour, qui portent sur quatre études observationnelles comparatives (3 cohortes et 1 cas-témoin) ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque malformatif lié à l'hydroxychloroquine et permettent d'être rassurants. La plus importante a comparé le devenir de 133 grossesses chez 90 femmes lupiques traitées par hydroxychloroquine (100 à 200 mg/j) à celui de 53 grossesses de femmes lupiques non traitées et n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif.^[2] Ces 4 études ont fait l'objet d'une méta-analyse qui a conclu que l'hydroxychloroquine n'augmentait pas le risque d'anomalie congénitale, de fausse couche spontanée, de mort fœtale ou de prématurité.^[3] Cependant, si la toxicité oculaire des amino-4 quinoléines chez le patient traité et le passage placentaire important de l'hydroxychloroquine^[4] conduisent à s'interroger sur le risque de toxicité oculaire après exposition *in utero*, ce risque n'a jamais été démontré et la plupart des tests utilisés pour le dépistage de la rétinopathie chez l'adulte ne sont pas réalisables chez le nouveau-né. L'objectif de ce travail est d'évaluer le risque de toxicité rétinienne fœtale après exposition *in utero* à l'hydroxychloroquine à partir de l'analyse des données publiées.

2. Matériels et méthode

Les mots-clés : *hydroxychloroquine and newborn, hydroxychloroquine retinopathy and pregnancy, retinal toxicity and hydroxychloroquine, hydroxychloroquine and pregnancy* ont été utilisés pour la sélection des publications dans le moteur de recherche Pubmed. Toutes les publications écrites référencées dans Pubmed portant sur des nouveau-nés exposés *in utero* à l'hydroxychloroquine et pour lesquelles un suivi ophtalmologique était décrit ont été analysées.

3. Résultats

Neuf études portant sur des nouveau-nés exposés pendant la grossesse à l'hydroxychloroquine comportent un dépistage ophtalmologique avec au moins un examen clinique.^[5-13] Dans 6 études^[5-10] le dépistage ophtalmologique a été réalisé par un examen clinique seul, dans les 3 autres^[11-13] un dépistage associant fond d'œil et examens électrophysiologiques ont été réalisées.

Dans l'étude de Clowse,^[9] les 79 nouveau-nés explorés avaient tous un examen ophtalmologique normal, sans plus de précision.

Parmi eux, 56 avaient été exposés à l'hydroxychloroquine pendant toute la grossesse et 38 uniquement au premier trimestre. Quatre autres études^[5-8] détaillent peu le suivi ophtalmologique. Elles totalisent 107 enfants de mères traitées par 200 à 400 mg/jour d'hydroxychloroquine. La surveillance a été faite par un examen du fond d'œil par ophtalmoscopie indirecte (examen peu sensible mais le plus facilement réalisable chez le nouveau-né). Les seules lésions observées chez deux enfants (soit 2 % environ) ont été des hémorragies rétinienne attribuées à un traumatisme obstétrical, spontanément résolutive à 1 mois de vie. La cinquième étude porte sur 14 grossesses exposées à des posologies variant de 100 à 200 mg/jour d'hydroxychloroquine (12 pendant toute la grossesse et 2 seulement aux 2^e et 3^e trimestres), les 14 nouveau-nés ont bénéficié d'un fond d'œil et d'un suivi ophtalmologique de 2,9 ans en moyenne, et 3 d'entre eux ont eu un test de vision des couleurs. Tous les examens se sont avérés normaux.^[10]

Seules trois études apportent des données électrophysiologiques. Dans une étude,^[11] six enfants exposés *in utero*, dont cinq nés à terme, ont eu entre l'âge de 3 et 30 mois un bilan avec évaluation par flash électrorétinogramme (ERG). La dose maternelle cumulée variait de 69 à 746 g et la durée totale de traitement de 6 mois à plus de 5 ans. Les six nouveau-nés avaient un ERG normal, y compris un enfant ayant été allaité jusqu'à 30 mois alors que sa mère était traitée (ERG réalisé à 30 mois). Dans la deuxième étude,^[12] quatre nouveau-nés à terme de mère traitée pendant toute la grossesse (durée cumulée de 22 à 98 mois) par une dose cumulée de 264 à 1 176 mg d'hydroxychloroquine ont bénéficié d'un fond d'œil et d'un ERG entre 4 et 13 mois de vie (moyenne 6,5 mois). Ces deux examens étaient normaux chez tous les enfants. Enfin, dans la troisième étude,^[13] 21 nouveau-nés, dont 16 nés à terme, de mères traitées pendant toute la grossesse par 395 mg/j en moyenne (200-600 mg/j) et depuis 1 à 15 ans (médiane 5,8 ans) ont bénéficié d'un ERG en ambiance mésopique et de potentiels évoqués visuels (PEV) avec analyse de l'onde P100, associés à un examen du fond d'œil avant l'âge de 8 mois. Quinze des 21 nouveau-nés (71,4 %) avaient un ERG normal, 5 un ratio onde a/b augmenté, dont un s'est normalisé à 1 mois de vie, et 1 un ratio diminué. L'onde P 100 était présente chez 100 % des enfants, mais d'apparition retardée chez 4 des 6 enfants avec un ERG perturbé. Ces PEV se sont normalisés chez 3 de ces 4 enfants avant 8 mois de vie. On peut remarquer que dans cette étude, les nourrissons ayant un ERG anormal avait été exposés à une durée d'exposition totale à l'hydroxychloroquine (*in utero* et pendant l'allaitement) plus courte (36 semaines) que ceux ayant un ERG normal (moyenne 42 semaines). Selon les auteurs, la diminution des ondes a et b de l'ERG associée à une onde P 100 retardée chez certains enfants pourrait s'expliquer par la toxicité de l'hydroxychloroquine au niveau des photorécepteurs et des cellules de Müller qui sont explorés par ces examens. Cependant, pour d'autres auteurs^[14-15] ces données sont à interpréter avec prudence, la technique d'ERG en ambiance mésopique n'étant pas la technique de référence et les normales du ratio onde a/b utilisées étant discutables.

Ainsi, les données publiées totalisent 246 nouveau-nés exposés *in utero* à l'hydroxychloroquine ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique en période néonatale et, pour certains, d'un suivi à distance. Parmi eux, seuls 31 (13 %) ont eu des explorations électrophysiologiques et 3 un test de la vision des couleurs à la recherche d'une atteinte rétinienne. Sur les 31 nouveau-nés ayant eu un ERG, 13 (42 %) ont eu des signes évocateurs d'atteinte rétinienne secondaire à l'hydroxychloroquine au stade préclinique malgré un fond d'œil normal (ERG et PEV anormaux). Ces explorations se sont normalisées avant 8 mois de vie chez 3 de ces 4 nourrissons, mais il n'y a pas de données à distance qui permettent d'évaluer un retentissement fonctionnel éventuel. Chez ces nouveau-nés, la posologie maternelle et la durée d'exposition n'étaient pas différente de celles des nouveau-nés ayant un examen normal.

4. Discussion

Ainsi, aucune atteinte rétinienne au stade clinique n'a été rapportée chez les 246 nouveau-nés ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique en période néonatale. De plus, chez les nouveau-nés explorés, il est difficile d'attribuer les signes évocateurs d'atteinte rétinienne au stade préclinique au seul rôle de l'hydroxychloroquine. Ceci en raison de l'absence de validation du test de dépistage utilisé chez le nouveau-né et de l'existence d'une prématurité associée, dont on sait qu'elle peut entraîner des anomalies similaires.

L'hydroxychloroquine, comme la chloroquine, peut induire une toxicité rétinienne en cas de traitement chronique. Mais à la différence de la chloroquine, qui est toxique sur l'appareil oculaire *in utero* chez l'animal^[16] et avec laquelle deux cas de toxicité rétinienne bilatérale au stade clinique secondaire à une exposition *in utero* ont été publiés,^[17] il n'existe pas de toxicité rétinienne au stade clinique publiée chez des nouveau-nés exposés *in utero* à l'hydroxychloroquine.

4.1. Toxicité rétinienne des amino-4-quinoléines

4.1.1. Aspects cliniques

Les premiers cas de toxicité rétinienne aux antipaludéens de synthèse furent décrits en 1959 avec la chloroquine.^[18] Cette toxicité rétinienne, qui semble commune aux amino-4-quinoléines (chloroquine, hydroxychloroquine et amodiaquine), est grave en raison de son risque de cécité légale¹. Au stade préclinique, l'atteinte rétinienne est asymptomatique et le fond d'œil est normal, mais il existe un début d'atteinte fonctionnelle associant de façon variable : une altération du champ visuel, du test de la vision des couleurs et

une acuité visuelle corrigée inférieure à 1/20 et supérieure ou égale à 1/30, ou champ visuel inférieur à 10 degrés mais supérieur à 5 degrés.

souvent de l'ERG avec une augmentation d'amplitude de l'onde *a*, voire une diminution d'amplitude de l'onde *b*.^[19] Des études évoquent l'intérêt de l'utilisation de la tomographie à cohérence optique *Spectral Domain* (OCT SD) dans le dépistage précoce,^[20-21] car elle permet de mettre en évidence une diminution voire une destruction de la couche de jonction des articles internes et externes des photorécepteurs.^[20] Au stade clinique, le patient a une baisse d'acuité visuelle paracentrale et le fond d'œil révèle des altérations de l'épithélium pigmentaire maculaire, puis l'aspect typique en « œil de bœuf ». Le champ visuel montre un scotome annulaire au niveau des 8 à 10 degrés centraux ; l'examen de la vision des couleurs, une dyschromatopsie d'axe rouge vert. Il existe également une diminution globale des réponses à l'ERG. Quelques cas de rétinopathies extensives ont été rapportés pour de fortes posologies de chloroquine se traduisant par une altération du champ visuel non seulement central mais également périphérique voire une cécité légale.^[19]

4.1.2. Physiopathologie

L'hydroxychloroquine a une affinité importante pour les tissus contenant de la mélanine, tel que l'épithélium pigmentaire rétinien.^[22] Les amino-4-quinoléines altèrent la fonction lysosomale au niveau de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs, avec une accumulation de lipofuschine.^[23-25] La localisation préférentielle des anomalies rétiniennes se situant aux niveaux des 8-10° centraux, en raison d'une toxicité prédominante aux niveaux des bâtonnets.^[23,26] *In vivo*, la toxicité de la lipofuschine pour l'épithélium pigmentaire serait quasiment inexistante en l'absence de stimulation lumineuse, mais elle est dose-dépendante.^[27,28] Ainsi, dans une étude chez 32 patients traités au long cours par hydroxychloroquine, il existait une baisse moyenne de 20 % de l'amplitude de l'onde *b* de l'ERG après une durée moyenne de traitement de 11 mois (± 5 mois) et une dose cumulée de 834 g (± 616 g), l'onde *b* réaugmentant après arrêt ou diminution de la posologie, suggérant un mécanisme dose-dépendant.^[25] De plus, la toxicité rétinienne était corrélée à la posologie d'hydroxychloroquine.

4.1.3. Incidence et facteurs de risque

Cependant, cette complication oculaire reste extrêmement rare. Son incidence, estimée dans une cohorte prospective de 400 adultes traités par une posologie inférieure ou égale à 6,5 mg/kg/jour, était de 0,5 % au stade irréversible (2 patients).^[29] Mais ces 2 patients, traités depuis plus de 6 ans, étaient asymptomatiques. Dans une autre série sur 3 995 patients, l'incidence de la toxicité rétinienne était proche, estimée à 0,65 % [0,31-0,93] pour les atteintes « probables ou prouvées » et à 1,04 % [0,54-1,55] pour les atteintes « possibles ».^[30] Les facteurs de risques de toxicité rétinienne de l'hydroxychloroquine sont donc une dose cumulée supérieure à 1,8 kg (soit environ 12 ans de traitement continu par 400 mg/jour) ;

une posologie supérieure à 6,5 mg/kg/j de poids idéal ; des antécédents ophtalmologiques, en particulier rétinien ; une insuffisance hépatique et/ou rénale et un âge supérieur à 65 ans. Un facteur de risque génétique a également été évoqué.^[31] Les patients considérés à risque doivent bénéficier d'une surveillance accrue, mais une toxicité rétinienne peut survenir en l'absence de facteur de risque connu.^[32]

4.1.4. Évolution

Lorsque que le traitement est stoppé au stade d'atteinte préclinique, les lésions régressent dans la plupart des cas.^[26] Cependant, pour quelques cas, il existe seulement une stabilisation des lésions à l'arrêt.^[29] Pour d'autres auteurs, le traitement peut être repris. Ainsi Rynes RI *et al.*^[33] rapportent le cas d'un patient traité pour polyarthrite rhumatoïde, présentant à 17 mois de traitement (dose cumulée 206 g) une atteinte asymptomatique avec atteinte du champ visuel mais fond d'œil normal, avec normalisation du champ visuel 6 semaines après l'arrêt de l'hydroxychloroquine. Celle-ci a été reprise, et à la dose cumulée de 660 g il n'y avait pas de nouvelle atteinte du fond d'œil, ni du champ visuel. En revanche, l'atteinte au stade clinique peut s'aggraver malgré l'arrêt du traitement et évoluer vers une rétinopathie évoluée se traduisant par une héméralopie, voire un rétrécissement du champ visuel, une extinction progressive des réponses à l'ERG puis une cécité légale.

4.2. Toxicité de l'hydroxychloroquine sur la rétine au cours du développement

Les effets de l'hydroxychloroquine sur des cellules immatures rétinien ne sont pas connus. Cependant, lors de l'organogénèse rétinienne, alors que les tissus mélaniques (pour lesquels l'hydroxychloroquine possède une affinité) se forment à partir de la 4^e semaine de grossesse, les photorécepteurs ne se différencient qu'à partir du 4^e mois de grossesse. La concentration en rhodopsine (pigment permettant la capture d'un photon puis la cascade aboutissant *in fine* à la phagocytose des articles externes, qui est perturbé par l'hydroxychloroquine) augmente rapidement après l'accouchement et atteint une concentration plateau vers 40 semaines de vie.^[34] Ainsi, chez l'humain, la phagocytose des articles externes des photorécepteurs ne serait présente qu'après la naissance.^[35] Or c'est ce mécanisme de phagocytose qui est perturbé par l'hydroxychloroquine chez l'adulte et entraîne des dépôts toxiques de lipofuschine.^[27-28] Ainsi une exposition *in utero* à l'hydroxychloroquine pourrait, en théorie, avoir des conséquences sur l'œil fœtal à partir de la 4^e semaine de grossesse. Cependant, le mécanisme de toxicité de l'hydroxychloroquine évoqué chez l'adulte (*via* la lipofuschine) rend peu probable son développement *in utero*, les cellules rétinien fœtales ne recevant que peu de stimulations lumineuses.

Après la naissance, le retentissement d'un éventuel allaitement maternel doit également être pris en compte. Il est estimé qu'un enfant allaité par une mère traitée par 200 à 400 mg/jour d'hydroxychloroquine recevrait *via* le lait, moins de 5 % de la posologie parentérale.^[4,36-38] Toutefois dans toutes les études précédemment citées^[6-7,10-13] les examens ophtalmologiques ont été réalisés à la fin de l'allaitement maternel pour les nourrissons allaités. Le retentissement rétinien éventuel d'une exposition *via* le lait maternel à l'hydroxychloroquine a donc été pris en compte.

In fine, même si lors du suivi de 246 nouveau-nés, il n'a pas été rapporté d'atteinte rétinienne au stade clinique, 13 % des nouveau-nés explorés avaient des signes évocateurs d'atteinte rétinienne au stade préclinique. Cependant, en l'absence de données sur l'acuité visuelle à distance, il est difficile d'évaluer la réversibilité de manifestations et surtout leur retentissement fonctionnel éventuel. En effet, chez l'adulte l'arrêt de l'exposition à l'hydroxychloroquine au stade préclinique permet habituellement une normalisation de l'ERG.^[13]

5. Conclusion

Les données disponibles à ce jour ne sont pas en faveur d'un risque majeur de toxicité rétinienne secondaire à une exposition *in utero* à l'hydroxychloroquine pour une posologie maternelle inférieure à 6,5 mg/kg de poids idéal. Ceci s'explique probablement par une moindre toxicité de l'hydroxychloroquine par rapport à la chloroquine, par l'immaturation rétinienne fœtale, par l'absence de stimulation lumineuse *in utero* et par l'exposition trop faible fœtale, la dose cumulée étant inférieure aux seuils connus pour entraîner une toxicité rétinienne chez l'adulte. Par ailleurs, l'exposition en cas d'allaitement maternel semble négligeable. Cependant, seule une étude prospective comparant le bilan ophtalmologique (comprenant au moins un ERG, voire des OCT) d'un nombre suffisant de nouveau-nés exposés *in utero* à l'hydroxychloroquine à des nouveau-nés non exposés pourrait le confirmer. Pendant la grossesse la poursuite de l'hydroxychloroquine peut donc être autorisée, ce d'autant que son arrêt peut favoriser une poussée de connectivite avec un risque de complications fœtales vasculaires abortives. Toutefois, en raison des données encore peu nombreuses, une surveillance ophtalmologique du nouveau-né est nécessaire comprenant un fond d'œil à la naissance associée à un examen électrophysiologique dans la première année de vie, puis, en raison d'un risque théorique d'atteinte fonctionnelle rétinienne, à une surveillance régulière jusqu'à l'âge verbal avec réalisation d'un champ visuel.

Conflits d'intérêts. Aucun.

Abbréviations. ERG : électrorétinogramme ; OCT SD : tomographie à cohérence optique *Spectral Domain* ; PEV : potentiels évocés visuels.

Références

- Résumé des caractéristiques du produit. Plaquenil® (hydroxychloroquine). Vidal® 2011
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, *et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnancy patients with connective tissue disease. A study of 133 cases compared with a Control Group. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3207-14
 - Sperber K, Hom C, Chao CP, *et al.* Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheumatology* 2009; 7: 9
 - Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, *et al.* Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1123-4
 - Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, *et al.* Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486-8
 - Motta M, Tincani A, Faden D, *et al.* Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86-9
 - Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, *et al.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001; 10(6): 401-4
 - Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy the North American experience. *Lupus* 1996 Jun; 5 suppl 1: S67-69
 - Clowse MEB, Magder L, Witter F, *et al.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis & Rheum* 2006; 54: 3640-7
 - Klinger G, Morad Y, Westall CA, *et al.* Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358: 813-4
 - Cimaz R, Brucato A, Merregalli E, *et al.* Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding: comment on the article by Costedoat-Chalumeau *et al.* *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3056-7
 - Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Sebbough D, *et al.* [Reply] *Arthritis Rheum* 2004; 50(9): 3057-8
 - Renault F, Flores-Guevara R, Renaud C, *et al.* Visual neurophysiological dysfunction in infants exposed to hydroxychloroquine *in utero*. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1500-3
 - Ingster-Moati I, Albuissou E. Visual neurophysiological dysfunction in infants exposed to hydroxychloroquine *in utero*. [letter] *Acta Paediatrica* 2010; 99: 4-7
 - Renault F, Flores-Guevara R, Renaud C, *et al.* Visual neurophysiological dysfunction in infants exposed to hydroxychloroquin *in utero*. [Reply] *Acta Paediatrica* 2010; 99: 4-7
 - Udalova LD. The effect of chloroquine on the embryonal development of rats. *Russ Pharmacol Toxicol* 1967; 30:114-7
 - Paufique L, Magnard P. Retinal degeneration in 2 children following preventive treatment of mother during pregnancy. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1969; 69: 466-7
 - Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959; 2(7101): 478-80
 - Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med* 1983; 75(1A): 25-33
 - Stepien KE, Han DP, Schell J, *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Trans Am Ophtalmol Soc* 2009; 107: 28-34
 - Chen E, Brown DM, Benz MS, *et al.* Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clin Ophtalmol* 2010; 4: 1151-8
 - Ulberg S. Accumulation of chorioretinotoxic drugs in the fetal eye. *Nature* 1970; 227: 1257-8
 - Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, *et al.* Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res* 2004; 28: 277-8
 - Boya P, Gonzales-Polo RA, Ponçet D, *et al.* Mitochondrial membrane permeabilization is a critical step of lysosome-initiated apoptosis induced by hydroxychloroquine. *Oncogene* 2003; 22(25): 3927-36
 - Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *APMIS* 2002; 110: 481-9
 - Ingster-Moati I, Orssaud C. Protocole de surveillance ophtalmologique des patients traités par antipaludéens de synthèse ou par vigabatrin au long cours. *J Fr Ophtalmol* 2009; 32: 83-8
 - Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005; 85(3): 845-81
 - Wassell J, Davies S, Bardsley W, *et al.* The photoreactivity of the retinal age pigment lipofuscin. *J Biol Chem* 1999; 274(34): 23828-32
 - Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, *et al.* The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophtalmology* 2003; 110: 1321-6
 - Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Res (Hoboken)* 2010; 62: 775-84
 - Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, *et al.* Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophtalmology* 2011; 118: 415-22
 - Ingster-Moati I, Crochet M, Albuissou E. Influence de la variation de la posologie d'hydroxychloroquine (Plaquenil®) sur l'électrorétinogramme. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27(9): 1007-12
 - Rynes RI. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine sulfate treatment. *Am J Med* 1983; 75(1A): 35-9
 - Fulton AB, Dodge J, Hansen RM, *et al.* The rhodopsin content of human eyes. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1999; 40(8): 1878-83
 - Chen W, Hunt DM, Lu H, *et al.* Expression of antioxidant prospective proteins in the rat retina during prenatal and postnatal development. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1999; 40(3): 744-51
 - Nation RL, Hackett LP, Duscil LJ, *et al.* Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 368-9
 - Ostensen M, Brown ND, Chiang PK, *et al.* Hydroxychloroquine in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28(3): 357
 - Cissoko H, Jonville-Béra AP, Rouger J, *et al.* Breast milk concentrations of hydroxychloroquine. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(Suppl.1): 420

Correspondance et offprints : Annie-Pierre Jonville-Béra, Centre régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie clinique, CHRU de Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9, France.
E-mail : jonville-bera@chu-tours.fr

