

Année 2021-2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Lucile GITTON

Née le 06/11/1994 à Châteauroux (36)

**Dépistage des neuropathies optiques à l'éthambutol au CHRU de Tours :
état des lieux entre 2014 et 2021.
Comment rendre le protocole de surveillance plus efficient ?**

Présentée et soutenue publiquement le **17 juin 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pierre-Jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Samuel MAJZOUB, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

Directrice de thèse : Docteur Marie Laure LE LEZ, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	3
REMERCIEMENTS.....	7
SERMENT D'HIPPOCRATE	12
RESUME.....	13
ABSTRACT	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	16
MATERIEL ET METHODES.....	18
RESULTATS	20
DISCUSSION	27
CONCLUSION.....	31
ANNEXES.....	32
REFERENCES	36

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens - relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - P. BARDOS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU
- C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L.
CASTELLANI - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - P. COSNAY - C. COUET - L. DE LA
LANDE DE CALAN - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - A. GOUDEAU - J.L.
GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y.
LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C.
MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - P.
RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J.
SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive - réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie - gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae - UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie	Directrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm - UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME

Dépistage des neuropathies optiques à l'éthambutol au CHRU de Tours : état des lieux entre 2014 et 2021.

Comment rendre le protocole de surveillance plus efficient ?

Objectif : Analyser les modalités d'application en vie réelle du protocole de surveillance de la neuropathie optique à l'éthambutol du CHRU de Tours entre 2014 et 2021, afin de proposer un nouveau protocole plus efficient.

Matériel et méthodes : Une analyse rétrospective de l'ensemble des patients de 15 ans et plus ayant consulté dans le service d'ophtalmologie entre avril 2014 et mars 2021 dans le cadre du protocole de surveillance de la neuropathie optique à l'éthambutol a été menée. Les examens réalisés et leurs résultats ont été étudiés de manière descriptive afin d'étudier leur faisabilité et leur contribution au diagnostic.

Résultats : 175 cas ont été inclus dans l'analyse. Le délai moyen du premier bilan était de 28 jours. L'acuité visuelle et le fond d'œil ont pu être réalisés chez quasiment tous les patients (97,1% et 92%, respectivement). Parmi les examens complémentaires, le champ visuel était le moins réalisé (impossible chez 21,1% des patients), suivi de la vision des couleurs (11,4%). Dans les deux cas, l'incompréhension du patient en était la principale cause. De fait, les potentiels évoqués visuels, ne nécessitant que peu de coopération du patient, ont pu être réalisés dans 93,1% des cas. L'OCT papillaire n'a été réalisé que chez 16% des patients, car non indiqué dans le protocole de surveillance. Huit cas suspects de toxicité de l'éthambutol ont été identifiés : 6 présentaient une baisse d'acuité visuelle. Les potentiels évoqués visuels et le champ visuel étaient les examens les plus fréquemment anormaux (5 cas).

Conclusion : Prenant en compte les données en vie réelle de notre étude et celles de la littérature, notre étude a permis de mettre en place deux modalités de surveillance différentes selon le niveau de risque du patient, aboutissant à alléger le suivi pour la majorité d'entre eux. Des adaptations ont également été prévues pour s'adapter aux difficultés de compréhension de certains patients.

Mots clés : éthambutol ; neuropathie toxique ; dépistage ; tuberculose.

ABSTRACT

Purpose: To analyse the modalities of real-life application of the ethambutol-induced optic neuropathy monitoring protocol of the University Hospital of Tours between 2014 and 2021, in order to propose a new, more efficient one.

Methods: A retrospective analysis of all patients over 15 years-old who consulted at the ophthalmology department between April 2014 and March 2021 as part of the ethambutol-induced optic neuropathy monitoring protocol was performed. The examinations carried-out and their results were analysed in a descriptive manner, to study their feasibility and their contribution to the diagnosis.

Results: 175 cases were included in the analysis. The average time before the first check-up was 28 days. Visual acuity and fundus examination could be performed in almost all patients (97,1% and 92%, respectively). Among the examinations, the visual field was the less performed (impossible in 21,1% of the patients), followed by colour vision testing (11,4%). In both cases, patient misunderstanding was the main cause. Thereby, visual evoked potentials could be performed in 93,1% of cases since they require very few cooperation from the patient. OCT of the optic nerve was only performed in 16% of cases, because it was not part of the monitoring protocol. Eight cases suspect of ethambutol toxicity were identified: 6 had vision loss. Visual evoked potentials and visual field were the most frequently abnormal examinations (5 cases).

Conclusion: Taking in consideration data from our real-life study and from the literature, we set-up two different modalities of monitoring, according to the risk status of the patient. This allowed to lighten the follow-up for many of them. Adjustments are also planned to adapt examinations to comprehension capacities of the patient.

Keywords: ethambutol; toxic neuropathy; screening; tuberculosis.

LISTE DES ABREVIATIONS

ARN : Acide Ribonucléique

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

GCC : Ganglion Cell Complex

GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert

NEO : Neuropathie Optique induite par l’Ethambutol

OCT : Optical Coherence Tomography

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer

INTRODUCTION

L'éthambutol est un antibiotique bactériostatique, agissant par inhibition de la synthèse de l'ARN bactérien.⁽¹⁾ Utilisé depuis 1961, il reste un traitement de première ligne de la tuberculose maladie et des infections à mycobactéries atypiques.

Les recommandations actuelles préconisent une posologie entre 15 et 20 mg/kg/jour, pouvant être augmentée à 25 mg/kg/j en cas de récurrence ou de germe résistant aux autres antibiotiques. Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

La durée de traitement varie : de 2 mois pour la majorité des patients (tuberculose multi-sensible), elle passe à un minimum de 6 mois en cas de tuberculose multi-résistante.⁽²⁾

Dans le cadre des infections à mycobactéries atypiques, l'éthambutol est inclus dans une poly-antibiothérapie d'une durée de 12 à 18 mois.

La principale complication de l'éthambutol est bien connue et décrite depuis 1962 : il s'agit de la névrite optique rétro-bulbaire.⁽³⁾ Celle-ci est classiquement décrite comme progressive, bilatérale et réversible à l'arrêt du traitement.

Ses facteurs de risque restent sujet à débat. On retrouve de manière constante la dose élevée rapportée au poids, l'insuffisance rénale et la durée de traitement.⁽⁴⁻⁸⁾

D'autres facteurs sont évoqués, sans faire consensus : l'âge, le diabète et l'intoxication alcoolotabagique sont les plus fréquemment suspectés.^(3,6,7,9)

L'incidence de la neuropathie optique induite par l'éthambutol (NOE) est très variable selon la dose administrée : 18% pour des doses supérieures à 35 mg/kg/j, 5-6% à 25 mg/kg/j, 3% à 20 mg/kg/j et moins de 1% à 15 mg/kg/j.^(5,10,11)

Son caractère réversible est à nuancer : la récupération n'est pas toujours totale, voire complètement absente, et très variable en fonction du contexte et du terrain. L'âge avancé, la durée de traitement et le délai avant l'arrêt de l'éthambutol sont les principaux facteurs de mauvais pronostic.^(7,8,12,13)

La physiopathologie de cette affection reste incomplètement comprise. Elle serait liée à l'action chélatrice du zinc et du cuivre de l'éthambutol, contenus en abondance dans les tissus oculaires, à l'origine d'un dysfonctionnement du métabolisme mitochondrial touchant préférentiellement le faisceau interpapillo-maculaire.⁽⁴⁾

Cliniquement, la neuropathie optique à l'éthambutol peut se présenter par divers symptômes : baisse d'acuité visuelle, scotomes, troubles de la vision des couleurs... Mais également être asymptomatique au stade précoce.

L'apparition est généralement rapidement progressive sur quelques jours, dans un intervalle de temps variable après l'initiation du traitement (en moyenne entre 3 et 5 mois, mais des cas ont été rapportés jusqu'à 36 mois).^(4,5)

En dehors de l'acuité visuelle qui peut être abaissée, l'examen clinique (fond d'œil) est souvent peu contributif car normal au stade précoce. Les examens complémentaires sont donc essentiels. La vision des couleurs peut montrer une dyschromatopsie d'axe rouge-vert, rarement bleu-jaune.⁽⁴⁾

Le champ visuel peut présenter diverses anomalies, plus fréquemment des scotomes centraux ou caeco-centraux, parfois un rétrécissement concentrique, et beaucoup plus rarement une héli-anopsie bi-temporale par atteinte étendue au chiasma.^(4,5)

Les potentiels évoqués visuels mettent en évidence une augmentation de la latence de l'onde P100.^(4,8)

L'intérêt de l'OCT papillaire est à définir : si les résultats dans les NOE confirmées sont concordants, son apport dans le dépistage des formes infra-cliniques ou débutantes est encore à prouver.^(11,14-16)

La réalisation d'un dépistage systématique de la NOE se justifie donc par son caractère insidieux au stade initial, et l'intérêt d'un arrêt précoce du traitement dans la récupération visuelle.

Cependant, aucun consensus n'est clairement établi concernant ses modalités pratiques. Les quelques recommandations éditées à ce sujet sont peu précises et discordantes. Elles sont résumées en Annexe 1. Une enquête réalisée auprès de quelques CHU français permet de se rendre compte de la variabilité des pratiques (Annexe 2).

Le protocole de surveillance du CHRU de Tours comprend, à l'instauration puis tous les mois jusqu'à l'arrêt du traitement, la mesure de l'acuité visuelle, la réalisation d'une vision des couleurs (15 Hue désaturé), d'un champ visuel automatisé des 30° centraux et des potentiels évoqués visuels. Le fond d'œil est généralement réalisé une fois au bilan initial (de plus en plus par rétinographie), puis sporadiquement au cours du suivi, ou en cas d'anomalie aux examens complémentaires.

Face à la constatation d'une difficulté croissante à respecter les délais, du caractère chronophage d'un bilan lourd à réaliser pour le patient, nous nous sommes interrogés sur les moyens possibles d'optimisation de notre protocole.

L'objectif de cette étude est d'analyser les modalités d'application en vie réelle de notre protocole de surveillance, afin de le modifier et le rendre plus efficient.

MATERIEL ET METHODES

Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, menée sur l'ensemble des patients ayant consulté entre le 01/04/2014 et le 31/03/2021 aux explorations fonctionnelles du service d'ophtalmologie du CHRU de Tours pour un dépistage de la neuropathie optique à l'éthambutol.

Les patients de moins de 15 ans ont été exclus.

Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n°2021_152) et est conforme aux principes édités dans la Déclaration d'Helsinki. L'information des patients a été réalisée collectivement, par affichage dans le service.

Données démographiques

La liste des patients inclus a été obtenue à l'aide du Dossier Patient Partagé du CHRU de Tours.

Tous les patients ayant eu rendez-vous aux explorations fonctionnelles du service d'Ophtalmologie dans la période d'inclusion pour le motif « Bilan Ethambutol » ou son abréviation « BE » ont été inclus. Les patients de moins de 15 ans et ceux n'ayant honoré aucun rendez-vous ont été exclus.

L'ensemble des données a été obtenu à l'aide du Dossier Patient Partagé, des dossiers papiers ou informatisés dans le logiciel Softalmo®, le cas échéant.

Pour chaque patient, les données démographiques suivantes ont été recueillies : année et âge au début du traitement, sexe, poids, facteurs de risque de neuropathie optique (tabagisme, éthylisme chronique, insuffisance rénale chronique, diabète, prise concomitante de traitement à risque de neuropathie optique⁽¹⁷⁾ : isoniazide, linézolide, docétaxel, tacrolimus, tamoxifène, anti-TNF, vigabatrin, dapsone, sildénafil, amiodarone, voriconazole, disulfiram, cis-platine), modalités du traitement par éthambutol (posologie, durée, indication).

Les patients ayant bénéficié de deux traitements itératifs ont été analysés comme deux cas distincts. Lorsqu'au cours d'un même traitement, deux posologies étaient administrées successivement, la moyenne pondérée par rapport au temps a été prise en compte.

Modalités de surveillance du traitement

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies : délai du bilan initial, durée de traitement restante après bilan initial, nombre de consultations, nombre et résultats des mesures d'acuité visuelle, nombre et résultats des fonds d'yeux, nombre et résultats des examens complémentaires (vision des couleurs, champ visuel automatisé des 30° centraux, potentiels évoqués visuels, OCT papillaire).

Les résultats de l'acuité visuelle ont été classés en 3 groupes :

- Acuité visuelle stable au cours du suivi
- Baisse d'acuité visuelle $> 1/10^{\text{ème}}$ au cours du suivi (ou $< 10/10$ au bilan initial s'il était réalisé plus d'un mois après le début de traitement), sans explication autre qu'une NOE
- Baisse d'acuité visuelle $> 1/10^{\text{ème}}$ au cours du suivi (ou $< 10/10$ au bilan initial s'il était réalisé plus d'un mois après le début de traitement), expliquée par une autre pathologie

Les résultats des examens complémentaires ont été classés de façon similaire :

- Normal
- Anomalies compatibles avec une NOE
- Anomalies considérées comme non significatives, non compatibles ou expliquées par une autre pathologie

Les anomalies considérées comme compatibles étaient les suivantes :

- Dyschromatopsie d'axe bleu-jaune ou rouge-vert pour la vision des couleurs
- Scotome central, caeco-central et tout déficit décrit comme sévère non fluctuant pour le champ visuel
- Allongement des latences de l'onde P100 pour les PEV

Définition des cas suspects de neuropathies optiques à l'éthambutol

Les cas suspects de NOE ont été définis comme ceux dont les anomalies à un ou plusieurs examens ont entraîné l'arrêt du traitement par éthambutol.

Le but de cette étude étant uniquement descriptif, nous n'avons pas réalisé d'analyses statistiques comparatives entre les patients suspects de NOE et ceux indemnes.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 165 patients, dont 10 avaient bénéficié de deux traitements distincts, donnant ainsi 175 cas étudiés.

L'âge moyen au début de traitement était de 46,2 ans. Les patients étaient en majorité des hommes (54,9%).

Parmi les facteurs de risque associés de neuropathie optique, on retrouvait le traitement par isoniazide pour 117 patients (66,9%), et le tabagisme pour 56 patients (32%).

La tuberculose était la principale indication (72%).

La durée moyenne de traitement était de 19,9 semaines, avec des valeurs étendues de 2 à 156 semaines. La majorité des patients (97) était traitée pendant 8 semaines.

La posologie moyenne rapportée au poids était de 18,4 mg/kg/j, avec la majorité des patients recevant une dose comprise entre 15 et 20 mg/kg/j (45,7%).

L'ensemble des données de la population et des traitements reçus est résumé dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Caractéristiques descriptives de la population étudiée.

Caractéristiques		Population étudiée
Nombre	Patients	165
	Cas	175
Age (années)	Moyen (écart-type)	46,2 (20,1)
	Etendue	15 - 93
Sexe – n (%)	Homme	96 (54,9)
	Femme	79 (45,1)
Facteurs de risque associés – n (%)	Antécédent de neuropathie : GPAO	4 (2,3)
	Tabagisme	56 (32)
	Ethylisme chronique	18 (10,3)
	Insuffisance rénale chronique	5 (2,8)
	Diabète	5 (2,8)
	Donnée non disponible	2 (1,1)
Traitement à risque associé - n	Isoniazide	117
	Linézolide	3
	Tacrolimus	2
	Amiodarone	1
Indication – n (%)	Tuberculose	126 (72)
	Mycobactérie atypique	47 (26,9)
	Donnée non disponible	2 (1,1)

Tableau 2. Caractéristiques des traitements suivis

Caractéristiques		
Durée de traitement (semaines)	Moyenne (écart-type)	19,9 (23,6)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (8 ; 24)
	Etendue	2 - 156
	Mode (n)	8 (97)
	Données non disponibles (n)	2
Posologie (mg)	Moyenne	1170
	Etendue	400 - 2000
	Données non disponibles (n)	6
Dose/poids (mg/kg/j) – n (%)	Moyenne (écart-type)	18,4 (4,2)
	Médiane (Q1 ; Q3)	18,2 (16,1 - 20,1)
	<15	30 (17,1)
	[15-20[80 (45,7)
	[20-25[47 (26,8)
	[25-30[5 (2,9)
	≥ 30 mg/kg/j	2 (1,1)
	Données non disponibles – n (%)	11 (6,3)

Bilan initial

Le délai moyen du bilan initial était de 28 jours après initiation du traitement, avec des valeurs extrêmes comprises entre 0 et 153 jours.

Seuls 18 patients, soit 10,3%, ont eu un bilan pré-thérapeutique (avant initiation du traitement). La majorité bénéficiait d'un bilan initial au cours du premier mois de traitement (107 patients, soit 61,1%).

Chez 5,1% des patients, ce bilan était réalisé alors même que le traitement par éthambutol était terminé.

Fréquence du suivi

Sur la durée totale du traitement, les patients étaient en moyenne vus toutes les 4,9 semaines. Lorsqu'on s'intéresse uniquement à la période de traitement restante après le premier bilan, la fréquence de consultation était en moyenne de 3,4 semaines.

Le fond d'œil était réalisé en moyenne une fois toutes les 3 consultations environ. Les autres examens, lorsqu'ils étaient possibles, étaient réalisés à chaque consultation dans l'immense majorité des cas.

L'ensemble des résultats du suivi des patients est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques du suivi des patients

Bilan initial	Délai moyen (jours)	28
	Médiane (Q1 ; Q3)	17 (7 ; 32)
	Etendue	0 - 153
	Avant traitement – n (%)	18 (10,3)
	≤ 1 mois	107 (61,1)
	> 1 mois	44 (25,1)
	Après arrêt	9 (5,1)
	Données non disponibles	6 (3,4)
Fréquence moyenne des consultations (semaines/consultation)	Sur la durée totale de traitement	4,9
	Sur la durée restante de traitement	3,4
Fréquence moyenne des examens (consultations/examen)	Acuité visuelle	1,02
	Fond d'œil	2,96
	Vision des couleurs	1,13
	Champ visuel	1,14
	PEV	1,08

Clinique : acuité visuelle et fond d'œil

L'acuité visuelle a pu être mesurée chez la grande majorité des patients, et est le plus souvent restée stable.

Seuls 6 patients ont eu une baisse d'acuité visuelle imputée à l'éthambutol.

Le fond d'œil a également pu être réalisé chez la plupart des patients.

Vision des couleurs

La vision des couleurs a pu être réalisée chez près de 90% des patients. Dans 19 cas, on retrouvait des dyschromatopsies compatibles avec une NOE : axe bleu-jaune ou rouge-vert. Dans 16 cas, le diagnostic de NOE n'a pas été retenu. Ces dyschromatopsies pouvaient être en lien avec un daltonisme connu ou non du patient (5 cas), une pathologie rétinienne préexistante (4 cas), ou considérées comme non significatives devant le caractère isolé de la dyschromatopsie (3 cas) ou sa normalisation à la répétition des examens (4 cas).

Sept patients ont présenté une dyschromatopsie sans axe, anomalie considérée comme non significative. Cependant, l'un d'entre eux présentait des anomalies associées du champ visuel ayant fait conclure à une toxicité de l'éthambutol.

Cinq des patients ayant présenté une suspicion de toxicité à l'éthambutol avaient une vision des couleurs normale.

Champ visuel

Le champ visuel était l'examen le moins réalisé : il s'est avéré impossible chez environ un patient sur cinq. La première cause était une incompréhension des consignes.

Onze patients ont présenté des anomalies compatibles avec une NOE. Chez 5 d'entre eux, le diagnostic de NOE a été retenu.

Les autres anomalies étaient majoritairement des déficits relatifs fluctuants, en lien avec un phénomène d'apprentissage.

Potentiels évoqués visuels

Les PEV étaient l'examen le plus réalisé : 93,1% des patients. Un allongement des latences était présent chez 27 patients (16,6%) au cours du suivi. Parmi eux, 6 cas de NOE ont été retenus. Les autres cas ont été rapportés à des pathologies associées (maculopathie, cataracte), ou à des difficultés de réalisation (fatigue). Pour 8 patients, un allongement des latences présent dès l'examen initial et stable au cours du suivi, a été interprété comme physiologique.

Inversement, 2 cas suspects de NOE ont conservé des PEV normaux. Pour l'un d'entre eux, le diagnostic a été posé devant une baisse d'acuité visuelle et des déficits du champ visuel se confirmant sur deux examens successifs à 3 semaines d'intervalle. Pour l'autre, on constatait une altération du champ visuel et une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune, s'aggravant sur deux examens successifs à 2 semaines d'intervalle, mais sans baisse d'acuité visuelle.

OCT papillaire

L'OCT papillaire n'a été réalisé que chez 16% des patients. Ceci est lié au fait qu'il ne rentre pas dans le protocole de suivi. Sa réalisation était majoritairement due à une suspicion d'autre pathologie. Un seul patient dont l'OCT a été réalisé devant une pâleur papillaire présentait des déficits pouvant correspondre à une NOE ; néanmoins les anomalies évoquant une cause ancienne, le diagnostic n'a pas été retenu.

L'ensemble des résultats aux examens est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4. Résultats et faisabilité des examens

Résultat – n (%) Examen	Normal	Altérations non significatives ou liées à une autre étiologie	Altérations compatibles avec une EON	Non réalisé	Causes de non-réalisation
Acuité visuelle	154 (90,6)	10 (5,9)	6 (3,5)	5 (2,9)	Patient en brancard (2) Incompréhension (1) Patient en isolement respiratoire (1)
Fond d'œil	153 (95)	7 (4,3)	1 (0,6)	14 (8)	Patient en isolement respiratoire (1) Données non disponibles (7)
Vision des couleurs	129 (83,2)	9 (5,8)	15 (9,7)	20 (11,4)	Incompréhension (8) Patient en brancard (3) Traitement arrêté (2) Fatigue (2) Organisation du service (1) Patient venu pupilles dilatées (1) Patient en isolement respiratoire (1) Données non disponibles (2)
Champ visuel	91 (65,9)	36 (26,1)	11 (8)	37 (21,1)	Incompréhension (21) Patient en brancard (3) Fatigue (5) Traitement arrêté (2) Organisation du service (1) Patient venu pupilles dilatées (1) Patient en isolement respiratoire (1) Données non disponibles (3)
PEV	130 (79,8)	5 (3,1)	27 (16,6)	12 (6,9)	Patient en brancard (3) Traitement arrêté (3) Patient en isolement respiratoire (1) Organisation du service (1) Données non disponible (4)
OCT papillaire	14 (50)	13 (46,4)	1 (3,6)	147 (84)	Non indiqué dans le protocole (147)

Cas suspects de neuropathie optique

L'apparition d'anomalies sur un ou plusieurs examens a entraîné l'arrêt du traitement chez 8 patients. Cinq d'entre eux présentaient des facteurs de risque de NOE : 1 était éthylique chronique, 2 fumaient, et 2 étaient alcoolo-tabagiques (dont un était de plus diabétique).

Sept d'entre eux avaient un traitement depuis plus de 3 mois, dont un recevait un traitement à une posologie supérieure à 30 mg/kg/j. Le seul cas suspect survenu lors du bilan initial (à 15 jours du début du traitement), a finalement été relié à une atteinte mixte, iatrogène et toxique (intoxication alcoolo-tabagique), devant des critères de temporalité, une pâleur papillaire étant présente, et une amélioration des latences des PEV après l'arrêt du traitement.

Cinq patients avaient constaté et rapporté en début de consultation une baisse d'acuité visuelle bilatérale.

L'acuité visuelle était abaissée chez 6 patients. Deux patients présentaient des anomalies concordantes sur tous les examens complémentaires. Trois patients ont présenté des troubles de la vision des couleurs et 6 des anomalies du champ visuel. Les PEV étaient altérés chez 6 d'entre eux : dans deux cas, c'était le seul examen anormal. Un patient présentait seulement des anomalies du champ visuel. Enfin, un dernier patient présentait des anomalies du champ visuel et des PEV.

Cinq patients ont été revus en consultation après l'arrêt du traitement : tous présentaient une amélioration des examens. Seuls deux n'ont pas présenté de normalisation au cours du suivi, l'un conservant un allongement des PEV à 6 mois de l'arrêt, et l'autre des anomalies des PEV et du champ visuel en lien avec l'atteinte alcoolo-carentielle concomitante.

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 5.

Rendez-vous non honorés

Dix-sept (10,3%) patients inclus n'ont pas honoré au moins un rendez-vous sans prévenir. Cette donnée est indicative et sous-estimée, l'information n'étant pas notée systématiquement dans le dossier du patient.

Tableau 5. Caractéristiques des patients suspects de NOE

Cas	Age	Durée de traitement (semaines)	Posologie (mg/kg/j)	Traitements à risque	Facteurs de risque	AV	FO	VC	CVA	PEV	OCT	Symptômes
1	77	12	18,2	Isoniazide	Tabac	1	0	0	0	1	/	Non
2	49	2	30,8	Isoniazide	Tabac, OH	1	1	0	1	1	1	Non
3	79	36	17,5	0	Tabac	0	0	0	1	1	/	Baisse d'acuité visuelle bilatérale
4	39	55	18,8	0	OH	0	0	1	1	0	0	Baisse d'acuité visuelle bilatérale
5	79	12	Non disponible	0	0	1	0	1	1	1	/	Baisse d'acuité visuelle bilatérale
6	62	37	21,2	0	0	1	0	1	1	1	/	Baisse d'acuité visuelle bilatérale
7	50	29	10,5	0	Tabac, OH, diabète	1	0	0	1	0	0	Non
8	66	64	19,5	0	0	1	0	0	0	1	0	Flou visuel

AV : acuité visuelle ; FO : fond d'œil ; VC : vision des couleurs ; CVA : champ visuel automatisé ; OH : éthyliste chronique

0 : examen normal ; 1 : examen anormal

DISCUSSION

Cette étude descriptive, couvrant une période de 7 ans, est la première à s'intéresser aux modalités de surveillance des traitements par éthambutol en vie réelle.

Deux éléments rendaient sa réalisation nécessaire : la difficulté croissante pour respecter les délais imposés par notre protocole actuel (le délai du premier bilan était de 40 jours pour les patients ayant commencé un traitement en 2020), et l'absence de consensus national ou international sur le sujet.

La première constatation établie concerne le bilan initial : il est réalisé en moyenne environ un mois après le début du traitement, et n'est pré-thérapeutique que chez 10% des patients. Or, il permet d'obtenir des examens de référence, afin de dépister une pathologie sous-jacente et de pouvoir imputer une éventuelle dégradation à la prise d'éthambutol.

La fréquence de suivi une fois passé le premier bilan est satisfaisante puisque les patients sont en moyenne vus tous les mois.

Par ailleurs, on constate que certains examens complémentaires, notamment le champ visuel automatisé (21,1%) et la vision des couleurs (11,4%), se sont régulièrement avérés impossibles.

La cause principale était dans les deux cas une difficulté de compréhension. Ceci s'explique en grande partie par l'épidémiologie de la tuberculose, plus fréquente chez des populations migrantes et souvent arrivées depuis peu de temps en France. Il est également intéressant de noter que la fatigue du patient apparaît régulièrement comme motif de non-réalisation. Ceci peut s'expliquer par la durée du bilan réalisé, environ 1h30, qui nécessite une concentration importante chez des patients soumis à une surveillance régulière biologique et radiologique par ailleurs.

L'intérêt de la vision des couleurs est assez discutable au vu des données de la littérature. Polak et al. suggèrent dans une étude prospective l'intérêt du 15 Hue désaturé comme moyen de diagnostic précoce : 62% des patients traités présentaient des anomalies significatives alors que tous les autres examens étaient normaux.⁽¹⁸⁾ Cependant, on ne retrouve pas dans les études plus récentes de résultats similaires, la vision des couleurs étant normale dans la majorité des cas, alors même que des altérations d'autres examens complémentaires étaient présentes.^(11,19,20) Néanmoins sa facilité et rapidité de réalisation nous semblent justifier sa poursuite dans notre nouveau protocole.

Concernant le champ visuel, son intérêt est bien établi, qu'il s'agisse de formes avérées, avec classiquement des scotomes centraux et caeco-centraux, ou de formes très débutantes de NOE, notamment avec l'étude des variations du VFI (Visual Field Index).^(11,14,21)

La principale difficulté dans le dépistage de la NOE réside en l'absence de critère univoque de diagnostic : il est donc nécessaire de réaliser différents examens complémentaires afin de s'assurer de la concordance des résultats. En effet, si des altérations franches des examens complémentaires associées à une baisse d'acuité visuelle permettent de poser facilement le diagnostic, il en est autrement dans le cas des formes débutantes. Et l'enjeu est important, car l'arrêt de l'éthambutol complique significativement la réussite du traitement,

notamment dans les tuberculoses multi-résistantes par exemple. Comme nous avons pu le voir, la plupart des examens étant subjectifs, des erreurs non significatives – liées à la fatigue, des difficultés de compréhension ou de concentration – peuvent faire suspecter à tort une NOE débutante. C'est d'ailleurs pour cette raison que nous avons utilisé dans cette étude le terme de « cas suspects ». En effet, pour plusieurs patients, le traitement a été arrêté sans que le diagnostic de NOE ne soit réellement posé. Le seul critère permettant le diagnostic de certitude serait la normalisation des examens après l'arrêt du traitement, mais comme nous l'avons vu précédemment, ce n'est pas toujours le cas.

A ce titre, l'OCT papillaire, examen objectif, rapide et non invasif semble intéressant. De nombreuses études ont été menées ces dernières années pour étudier son apport dans le dépistage et le diagnostic des NOE. Les résultats ne sont pas univoques, surtout en ce qui concerne ses performances dans le dépistage des formes infra-cliniques. En effet, plusieurs études rapportent des augmentations du RNFL, préférentiellement en temporal^(11,19,20), alors que d'autres retrouvent un amincissement – également prédominant en temporal^(9,22). Concernant les cas avérés, les résultats sont plus probants : augmentation initiale du RNFL, en lien avec un œdème cellulaire, puis diminution dans les 6 mois par atrophie ; à l'inverse, le GCC est diminué dès les stades précoces.^(14,20)

Nous avons peu étudié l'OCT papillaire, qui n'a été réalisé que chez 16% des patients. En effet, celui-ci n'entre pas dans notre protocole actuel de dépistage, et n'a été réalisé que dans des cas suspects d'autre pathologie (le plus fréquemment un glaucome).

Cependant, même si son intérêt reste à confirmer, il semble pertinent de l'inclure dans notre nouveau protocole de dépistage. Son caractère rapide et objectif pourrait être utile dans les cas douteux, notamment lorsque les autres examens ne sont pas réalisables ou peu fiables.

Les PEV, réalisés systématiquement dans notre protocole actuel, sont également un examen objectif. On constate cependant qu'ils n'apparaissent dans aucune recommandation, et ne sont pas réalisés en routine dans la plupart des CHU qui ont répondu à notre enquête. Leur atteinte a été bien prouvée dans les formes avérées et plusieurs études leur montrent un intérêt dans les formes infra-cliniques, mais de manière inconstante. En effet, l'augmentation des latences est retrouvée dans des proportions très variables chez les patients traités par éthambutol (de 0 à plus de 40% selon les études), sans pour autant mener systématiquement à une NOE clinique, ce qui rend difficile de justifier l'arrêt du traitement si cette anomalie est isolée^(4,22,23). Au vu de leur caractère chronophage et invasif pour le patient, il nous semble donc licite de ne plus les réaliser à titre systématique, mais de les réserver aux cas suspects de NOE afin de justifier l'arrêt de l'éthambutol, ainsi qu'aux patients chez qui la réalisation des autres examens est impossible.

L'association entre les constatations de notre étude, les données de l'épidémiologie des NOE dans la littérature et les recommandations des sociétés savantes nous permet de mettre à jour notre protocole comme suit :

- Pour les patients à « risque faible » (durée de traitement prévisible inférieure ou égale à 2 mois, posologie < 25 mg/kg/j) : consultation avec mesure de l'acuité visuelle, rétinophotographie et OCT papillaire (mesure du RNFL de base) avant traitement ou au cours du premier mois.

En cas de suspicion clinique lors de ce bilan ou d'apparition de signes fonctionnels compatibles avec une NOE, on réalisera un bilan plus complet (champ visuel automatisé des 30° centraux, vision des couleurs (15 Hue désaturé), potentiels évoqués visuels).

En l'absence de ces critères, pas de contrôle systématique. En cas de prolongation de l'éthambutol au-delà de 2 mois, surveillance identique aux patients à « risque élevé ».

- Patients à « risque élevé » (durée de traitement prévisible supérieure à 2 mois, posologie \geq 25 mg/kg/j, insuffisants rénaux) : bilan aux explorations fonctionnelles incluant mesure de l'acuité visuelle, vision des couleurs (15 Hue désaturé), champ visuel automatisé des 30° centraux, OCT papillaire. En cas d'anomalies compatibles avec une NOE ou si la réalisation de la vision des couleurs et/ou du champ visuel est impossible, on réalisera des PEV.

Une rétinophotographie sera réalisée au premier bilan, puis seulement en cas d'anomalies aux examens complémentaires.

Ce bilan sera réalisé avant traitement ou au cours du premier mois, puis mensuellement jusqu'à l'arrêt. En cas de traitement prolongé plus d'un an avec des bilans normaux, on pourra espacer la surveillance avec un bilan tous les deux mois.

En cas d'apparition d'anomalies concordantes aux examens permettant de conclure au diagnostic de NOE, l'éthambutol devra être arrêté immédiatement.

En cas d'apparition d'anomalies douteuses non concordantes entre examens ou suspectées d'être liées aux modalités de réalisation (fatigue, compréhension), un nouveau bilan rapproché devra être réalisé à quinze jours. En l'absence d'amélioration, l'éthambutol devra être arrêté.

Orssaud et al., dans une revue de la littérature de 2022, émettent des propositions similaires aux nôtres, mais en intégrant d'autres facteurs de risque, tels que l'hypertension artérielle ou l'âge. Nous n'avons pas retenu ces facteurs de risque devant la moindre corrélation avérée dans la littérature. Concernant la fréquence du suivi, un suivi bimestriel est suggéré dès le début pour les patients sans facteur de risque, et à partir de 4 mois de surveillance mensuelle pour ceux en présentant. Dans notre étude, à l'exception du patient présentant une atteinte mixte, seuls deux cas de NOE sont survenus avant 4 mois, la plupart survenant au-delà. De ce fait, et en intégrant les données de la littérature qui retrouvent régulièrement des moyennes de survenue au-delà de 4 mois, nous préférons conserver un suivi mensuel la première année, avant de passer à une surveillance bimestrielle.^(4,13,21,23)

Notre étude présente plusieurs limites, la première étant liée à son caractère descriptif et au faible nombre de NOE diagnostiquées, ne permettant pas de tirer de conclusion

significative sur l'apport individuel au diagnostic de chaque examen complémentaire. La deuxième limite tient au caractère monocentrique de notre étude : nous n'avons pas pu comparer différents protocoles de surveillance et nos résultats ne seront pas applicables à l'ensemble des CHU et CH de France. En effet, si le CHRU de Tours possède son propre service d'explorations fonctionnelles, ce n'est toujours le cas, ce qui peut compliquer l'accès aux PEV.

Cependant, notre étude présente des forces non négligeables. Tout d'abord, son caractère original puisqu'il s'agit de la première étude s'intéressant aux pratiques en vie réelle sur ce sujet. Les quelques études réalisées sur le suivi des patients traités par éthambutol excluaient les patients atteints de pathologies ophtalmologiques sous-jacentes, ainsi que ceux chez qui les examens n'étaient pas réalisables : aucune ne s'intéressait à la faisabilité des examens en pratique, mais seulement aux résultats de ces derniers. Ensuite, l'exhaustivité des données recueillies, ayant permis d'objectiver la faisabilité des différents examens et les facteurs qui la limitent. Enfin, elle a eu des applications pratiques directes, avec la création d'une fiche d'information destinée aux patients (Annexe 3) et d'une autre destinée aux médecins spécialistes en pneumologie et maladies infectieuses (Annexe 4).

CONCLUSION

Cette étude descriptive a permis d'évaluer de manière objective l'applicabilité de notre protocole de dépistage et ses limites. Elle a permis de proposer un nouveau protocole plus rapide, plus économique, moins contraignant et plus adapté aux possibilités de chaque patient. Elle a par ailleurs permis de créer une documentation qui vise à améliorer la compréhension et la compliance du patient à son suivi.

ANNEXE 1. Synthèse des recommandations existantes

Résumé des Caractéristiques du Produit de l'éthambutol (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

- Modalités : examen ophtalmologique avec acuité visuelle, fond d'œil, vision des couleurs et champ visuel.
- Echéances : avant traitement, entre J15 et J21 de traitement, à 2 mois, puis tous les deux mois.

Parcours de Soins édité par la Haute Autorité de Santé (2007)

- Modalités : examen ophtalmologique avec vision des couleurs
- Echéances : avant traitement, au cours du premier mois de traitement, à 2 mois puis tous les deux mois.

Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (2010)⁽²⁴⁾

- Modalités : examen oculaire
- Echéances : avant et pendant traitement

Recommandations américaines (2016)⁽²⁵⁾

- Modalités : acuité visuelle (Snellen) et vision des couleurs (Ishihara). A noter qu'il n'est pas spécifié que la surveillance doit être réalisée par un ophtalmologiste.
- Echéances : au début du traitement, puis tous les mois.

Rapport 2020 de la Société Française d'Ophtalmologie : « Neuro-ophtalmologie pratique »⁽²⁶⁾

- Modalités : acuité visuelle, vision des couleurs, champ visuel automatisé, OCT avec mesure du RNFL et du GCC.
En cas de doute sur une NOE : champ visuel central et PEV ou pattern-ERG.
- Echéances : « bilan initial » puis tous les deux mois.

ANNEXE 2. Modalités de surveillance réalisées dans d'autres CHU français

Examen CHU	Acuité visuelle	Fond d'œil	Vision des couleurs	Champ visuel	PEV	OCT papillaire	Echéances	Remarques
Angers	X	X	X	X			Avant traitement Puis mensuel	
Bordeaux	X			X	X	X	Avant traitement Puis mensuel	
Brest	X	X	X	X		X	Avant traitement Puis tous les 1 à 2 mois	
Dijon	X		X	X		X	Avant traitement Puis tous les 1 à 2 mois	
Limoges	X	X	X	X		X	Avant traitement Puis tous les 1 à 2 mois	
Montpellier	X	X	X	X		X	Avant traitement Puis mensuel	FO par rétinographie
Nantes	X	X	X	X	Si suspicion de NOE	X	Avant traitement Puis mensuel	FO par rétinographie Lecture différée par l'ophtalmologiste
Nice	X	X	X	X		X	Avant traitement Puis mensuel	
Poitiers	X	X		X		X	Avant traitement Puis tous les 1 à 2 mois	
Rennes	X	X		X		X	Avant traitement Puis tous les 1 à 2 mois	
Strasbourg	X		X	X		X	A 3 semaines Puis tous les 2 mois	

ANNEXE 3. Fiche d'information patient



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE TOURS

Hôpital Bretonneau – 37044 TOURS Cedex 9

Pôle Tête et Cou

Service d'Ophtalmologie

Chef de service : **Pr P.-J. PISELLA**

FICHE D'INFORMATION PATIENT

Traitement par Ethambutol

Votre médecin infectiologue ou pneumologue vous a prescrit un traitement qui comprend de **l'éthambutol**.

Ce traitement est susceptible d'entraîner une atteinte du **nerf optique** (neuropathie).

Ce risque est **faible** (moins de 1%) mais est plus élevé si :

- Vous recevez une dose élevée ou avez un traitement de longue durée (plus de 3 mois)
- Vous consommez une grande quantité d'alcool de manière régulière
- Vous êtes insuffisant rénal

Cette atteinte est en général **réversible** si elle est détectée à temps.

C'est pourquoi vous devez bénéficier d'une **surveillance ophtalmologique** régulière :

- Dans tous les cas un premier examen avant ou au cours du premier mois de traitement
- Puis selon votre niveau de risque

Vous devez également **consulter rapidement** ou nous contacter au **02 47 47 47 34** si vous présentez les symptômes suivants :

- **Baisse de la vision**
- **Anomalies de la vision des couleurs**
- **Tache noire fixe dans la vision**

ANNEXE 4. Fiche d'information prescripteur



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE TOURS

Hôpital Bretonneau – 37044 TOURS Cedex 9

Pôle Tête et Cou

Service d'Ophtalmologie

Chef de service : Pr P.-J. PISELLA

SURVEILLANCE OPHTALMOLOGIQUE

Traitement par éthambutol

Contexte :

- Le risque de neuropathie optique à l'éthambutol est **faible** pour les posologies les plus fréquemment prescrites (environ 1% pour des posologies entre 15 et 20 mg/kg/j).
- Les **facteurs de risque** reconnus sont : la **posologie** élevée (incidence >5% si supérieure à 25 mg/kg/j), la **durée** de traitement (à partir de 3 mois), l'**insuffisance rénale**, et l'intoxication alcoolo-tabagique concomitante.
- Les délais pour l'obtention du bilan initial en 2020 s'élevaient à 40 jours.

Dans ce cadre, le protocole de surveillance du CHRU de Tours est désormais le suivant :

	Risque élevé	Risque faible
Critères	- Durée de traitement prévisible > 2 mois - Posologie ≥ 25 mg/kg/j - Insuffisance rénale	- Durée de traitement prévisible ≤ 2 mois - Posologie < 25 mg/kg/j
Examens	- Acuité visuelle - Vision des couleurs - Champ visuel - OCT papillaire - Rétinophotographie - PEV : si impossibilité de réaliser les autres examens (compréhension)	- Acuité visuelle - Rétinophotographie - OCT papillaire
Durée	1h (1h30 si PEV)	20 min
Fréquence	- Avant ou pendant le 1^{er} mois de traitement - 1^{ère} année : mensuel jusqu'à l'arrêt - A partir d'un an avec bilans normaux : tous les deux mois jusqu'à l'arrêt	- Avant ou pendant le 1^{er} mois de traitement - Si anomalies ou poursuite du traitement > 2 mois : passage à « risque élevé » - Si < 2 mois et 1 ^{er} bilan normal : pas de nouveau contrôle

Il est donc primordial de nous préciser sur la demande :

- Capacités de **compréhension** du patient (faire venir un traducteur si possible)
- **Posologie et durée** de traitement prévue
- Présence d'une **insuffisance rénale**

Pour toute question, vous pouvez contacter le secrétariat des explorations fonctionnelles au 7 4734.

REFERENCES

1. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
2. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose : module 4 : traitement : traitement de la tuberculose pharmacorésistante [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340191>
3. Carr RE. Ocular Manifestations of Ethambutol: Toxic Amblyopia After Administration of an Experimental Antituberculous Drug. *Arch Ophthalmol*. 1 mai 1962;67(5):566.
4. Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, Lee AG. Ethambutol optic neuropathy. *Current Opinion in Ophthalmology*. nov 2017;28(6):545-51.
5. Chan R, Kwok A. Ocular toxicity of ethambutol. :5.
6. Talbert Estlin KA, Sadun AA. Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol*. févr 2010;30(1):63-72.
7. Matsumoto T, Kusabiraki R, Arisawa A, Fujiki T, Noda A, Tanaka A, et al. Drastically Progressive Ethambutol-induced Optic Neuropathy after Withdrawal of Ethambutol: A Case Report and Literature Review. *Intern Med*. 1 juin 2021;60(11):1785-8.
8. Kanaujia V, Jain VK, Sharma K, Agarwal R, Mishra P, Sharma RK. Ethambutol-induced optic neuropathy in renal disorder: a clinico-electrophysiological study. *Canadian Journal of Ophthalmology*. juin 2019;54(3):301-5.
9. Mandal S, Saxena R, Dhiman R, Mohan A, Padhy SK, Phuljhele S, et al. Prospective study to evaluate incidence and indicators for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol*. 26 juill 2020;bjophthalmol-2020-316897.
10. Leibold JE. THE OCULAR TOXICITY OF ETHAMBUTOL AND ITS RELATION TO DOSE. *Ann NY Acad Sci*. avr 1966;135(2 New Antituber):904-9.
11. Jin KW, Lee JY, Rhiu S, Choi DG. Longitudinal evaluation of visual function and structure for detection of subclinical Ethambutol-induced optic neuropathy. Tzekov R, éditeur. *PLoS ONE*. 17 avr 2019;14(4):e0215297.
12. Tsai RK, Lee YH. Reversibility of Ethambutol Optic Neuropathy. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. oct 1997;13(5):473-7.
13. Chen SC, Lin MC, Sheu SJ. Incidence and prognostic factor of ethambutol-related optic neuropathy: 10-year experience in southern Taiwan. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2015;31(7):358-62.
14. Sheng WY, Su LY, Ge W, Wu SQ, Zhu LW. Analysis of structural injury patterns in peripapillary retinal nerve fibre layer and retinal ganglion cell layer in ethambutol-induced optic neuropathy. *BMC Ophthalmol*. déc 2021;21(1):132.

15. Lee JY, Choi JH, Park KA, Oh SY. Ganglion Cell Layer and Inner Plexiform Layer as Predictors of Vision Recovery in Ethambutol-Induced Optic Neuropathy: A Longitudinal OCT Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 19 avr 2018;59(5):2104.
16. Structural impairment patterns in peripapillary retinal fiber layer and retinal ganglion cell layer in mitochondrial optic neuropathies. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 18 oct 2018 [cité 28 oct 2021]; Disponible sur: http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20181011&flag=1
17. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol*. août 2015;93(5):402-10.
18. Polak BCP, Leys M, Lith GHM van. Blue-Yellow Colour Vision Changes as Early Symptoms of Ethambutol Oculotoxicity. *OPH*. 1985;191(4):223-6.
19. Kim KL, Park SP. Visual function test for early detection of ethambutol induced ocular toxicity at the subclinical level. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2 juill 2016;35(3):228-32.
20. Han J, Byun MK, Lee J, Han SY, Lee JB, Han SH. Longitudinal analysis of retinal nerve fiber layer and ganglion cell–inner plexiform layer thickness in ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. déc 2015;253(12):2293-9.
21. Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, Kim JH, Yu YS. Incidence and Clinical Features of Ethambutol-Induced Optic Neuropathy in Korea. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. déc 2008;28(4):269-77.
22. Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *British Journal of Ophthalmology*. 1 sept 2009;93(9):1251-4.
23. Orssaud C, Nguyen DT, Rouzaud C, Pavie J, Pinot J, Lortholary O, et al. Dépistage et prévention des neuropathies optiques toxiques aux anti-mycobactériens : proposition de recommandations. *Journal Français d’Ophtalmologie*. 1 mai 2022;45(5):495-503.
24. Organisation mondiale de la Santé. Compréhension et utilisation des données de tuberculose [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272879>
25. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 1 oct 2016;63(7):e147-95.
26. Vignal-Clermont C, Lamirel C. Neuro-ophtalmologie pratique: rapport 2020. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'A' followed by a long horizontal stroke.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

GITTON Lucile

40 pages – 5 tableaux

Résumé :

Objectif : Analyser les modalités d'application en vie réelle du protocole de surveillance de la neuropathie optique à l'éthambutol du CHRU de Tours entre 2014 et 2021, afin de proposer un nouveau protocole plus efficient.

Matériel et méthodes : Une analyse rétrospective de l'ensemble des patients de 15 ans et plus ayant consulté dans le service d'ophtalmologie entre avril 2014 et mars 2021 dans le cadre du protocole de surveillance de la neuropathie optique à l'éthambutol a été menée. Les examens réalisés et leurs résultats ont été étudiés de manière descriptive afin d'étudier leur faisabilité et leur contribution au diagnostic.

Résultats : 175 cas ont été inclus dans l'analyse. Le délai moyen du premier bilan était de 28 jours. L'acuité visuelle et le fond d'œil ont pu être réalisés chez quasiment tous les patients (97,1% et 92%, respectivement). Parmi les examens complémentaires, le champ visuel était le moins réalisé (impossible chez 21,1% des patients), suivi de la vision des couleurs (11,4%). Dans les deux cas, l'incompréhension du patient en était la principale cause. De fait, les potentiels évoqués visuels, ne nécessitant que peu de coopération du patient, ont pu être réalisés dans 93,1% des cas. L'OCT papillaire n'a été réalisé que chez 16% des patients, car non indiqué dans le protocole de surveillance. Huit cas suspects de toxicité de l'éthambutol ont été identifiés : 6 présentaient une baisse d'acuité visuelle. Les potentiels évoqués visuels et le champ visuel étaient les examens les plus fréquemment anormaux (5 cas).

Conclusion : Prenant en compte les données en vie réelle de notre étude et celles de la littérature, notre étude a permis de mettre en place deux modalités de surveillance différentes selon le niveau de risque du patient, aboutissant à alléger le suivi pour la majorité d'entre eux. Des adaptations ont également été prévues pour s'adapter aux difficultés de compréhension de certains patients.

Mots clés : éthambutol ; neuropathie toxique ; dépistage ; tuberculose.

Jury :

Président du Jury : Professeur Pierre-Jean PISELLA
Directeur de thèse : Docteur Marie Laure LE LEZ
 Membres du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
 Docteur Samuel MAJZOUB

Date de soutenance : 17 juin 2022