



ARTICLE ORIGINAL

Intérêt de L'Electrorétinographie Multifocale dans le Suivi des Patients Traités par « L'hydroxychloroquine »

M.N.Ghroud, A.Boutlilis, S.Dib, N.Bricksi, F.Z.Nehili
Service d'Ophthalmologie H.M.R.U.O/2EM, EHS « B » Oran.

Abstract :

L'hydroxychloroquine (Plaquenil), est un antipaludéen de synthèse (APS) largement utilisé dans le traitement des maladies systémiques chroniques (Lupus, Gougerot, Polyarthrite rhumatoïde). Elle comporte un risque de toxicité rétinienne bilatérale et irréversible, le suivi ophtalmologique des patients sous APS est d'une importance majeure, dans ce contexte, l'utilisation de l'électrorétinogramme multifocal (ERG M) a été déjà rapporté. Nous avons voulu évaluer la capacité de cet examen à reconnaître des signes très précoces de toxicité rétinienne. Notre étude porte sur l'analyse de l'ERG M de 48 patients sous Hydroxychloroquine depuis au moins 5 ans correspondant à 95 yeux, recrutés entre Janvier 2007 et Décembre 2010, qui présentaient un examen ophtalmologique clinique et paraclinique dans les normes. Nos résultats montrent que chez les 48 patients recevant un traitement d'Hydroxychloroquine 15 d'entre eux (30,5%) soit (29 yeux) leur ERG multifocal était perturbé avec une diminution significative des amplitudes contre 4,16% des yeux à L'ERG global et 16,6% au champ visuel central.*

Conclusion : Notre étude, semble confirmer que l'ERG multifocal est un nouvel outil particulièrement efficace dans le diagnostic précoce des intoxications rétiniennes aux antipaludéens de synthèse. D'où l'intérêt de l'inclure systématiquement dans le protocole de surveillance des patients à risque.

Mots clés : Hydroxychloroquine, ERG multifocal, maculopathie,

Summary

The hydroxychloroquine (Plaquenil), is a antipaludéen of synthesis (APS) largely used in the treatment of the chronic systemic diseases (Lupus, Gougerot, Polyarthrite rhumatoïde). It involves a risk of retinal toxicity bilateral and irreversible, the ophthalmologic follow-up of the patients under APS is of an importance major, in this context, the use of the electroretinogram multifocal (ERG M) was already reported. We wanted to evaluate the capacity of this examination to recognize very early signs of retinal toxicity. Our study has related to the analysis of the ERG M of 48 patients under Hydroxychloroquine for at least 5 years corresponding in 95 eyes, recruited between January 2007 and Décembre 2010, which presented a clinical and paraclinic ophthalmologic examination in the standards The results are then compared and analyzed in term of sensitivity and specificity Our results show that among 48 patients receiving a treatment of Hydroxychloroquine 15 of them (30,5%) that is to say (29 eyes) their ERG multifocal was disturbed with a significant reduction in the amplitudes against 4,16% of the eyes with the total ERG and 16,6% with the central field of vision.*

Conclusion: Our study, seems to confirm that the ERG multifocal is a new particularly effective tool in the diagnostic early one of the retinal intoxications to the antipaludéens of synthesis. from where interest systematically to include it in the protocol of monitoring of the patients at the risk.

Key words: Hydroxychloroquine, ERG multifocal, maculopathy, preclinic intoxication

INTRODUCTION:

Les antipaludéens de synthèse (APS, chloroquine: Nivaquine®, ou hydroxychloroquine : Plaquénil®) sont des composés initialement utilisés pour la prévention et le traitement du paludisme. Ils ont depuis longtemps démontré leur efficacité dans certaines pathologies rhumatologiques ou dermatologiques au premier rang desquelles la polyarthrite rhumatoïde et le lupus. Ils sont le plus souvent prescrits sans interruption durant plusieurs années et sont généralement bien tolérés et présentent peu de contre-indications. La survenue possible d'effets secondaires oculaires, comme une thésaurismose cornéenne sans conséquence fonctionnelle ou une maculopathie irréversible pouvant conduire à la perte de la vision centrale, posent la question du mode et de la fréquence de la surveillance ophtalmologique lors de la prise des APS au long cours.

La crainte de la survenue de cette maculopathie iatrogène définitive implique une surveillance rigoureuse de ces patients, et la détection précoce de pré-maculopathie au stade pré-clinique (intoxication pré-clinique), au moment où elle peut encore être réversible. Toute la difficulté réside dans le diagnostic de cette IPC, définie par une altération d'un ou plusieurs examens complémentaires sans signes ophtalmologiques cliniques. Parmi les examens qui peuvent être utilisés pour le suivi des patients, l'électrorétinogramme multifocal (mfERG) a déjà été rapporté comme un examen très sensible [1],[2]. Son avantage incontestable est qu'il s'agit d'un examen fonctionnel non invasif et objectif.

Afin de pouvoir confirmer les performances de l'ERG multifocal considéré comme « le gold standard », nous avons conduit une étude prospective sur une population Algérienne pour évaluer sa capacité à reconnaître des signes précoces de toxicité rétinienne due à l'Hydroxychloroquine (Plaquénil®).

Le but principal de notre étude cherche à vérifier les performances de l'électrorétinogramme multifocal (ERG M) à

reconnaître des signes précoces de toxicité rétinienne due à l'Hydroxychloroquine (Plaquénil®), sur une population locale Algérienne.

MATERIEL ET METHODES

L'analyse de notre étude porte sur 48 patients soit 95 yeux, (41 Femmes et 7 hommes) sous traitement d'hydroxychloroquine pour diverses Connectivites (PR n=27, LED n=16, syndrome de Sjögren n=1, autres n= 4). Sur une période allant de 8 à 144mois (12 ans), avec une moyenne de dose cumulée de 451,87 g, aucun sujet ne présentait une insuffisance rénale ou hépatique et la dose journalière ne dépassait pas les 6,5mg/kg IMC/j. Tous ces patients avaient une acuité visuelle normale, un fond d'œil, un champ visuel central évalué par Humphrey 10-2, un électro-oculogramme, un électrorétinogramme Ganzfeld dans les normes.

Le protocole clinique utilisé pour le mfERG était exactement le même pour les sujets sous Plaquénil® et pour les sujets qui appartenaient au groupe de contrôle, enregistré sur le Moniteur Ophtalmologique (Métrovision) conforme aux recommandations de la société internationale d'Electrophysiologie visuelle clinique (ISCEV)

La source de stimulation utilisée était un écran d'ordinateur CRT (Cathod Ray Tube) (figure2) avec une fréquence de 75Hz et une luminance moyenne de 100 cd/m². Le même écran était utilisé pour tous les sujets testés, patients sous hydroxychloroquine ainsi que des sujets sains qui constituaient le groupe de contrôle, Le stimulus utilisé est un pattern de 61 hexagones (figure 1), couvrant les 30° centraux de la rétine autour du point de fixation (croix rouge projetée au centre du stimulus). Pour chaque hexagone a une forme qui correspond à la forme des réponses de l'électrorétinogramme plein champ avec un premier pique négatif N1, suivi par un pique positif P1 et un deuxième pique négatif N2 (figure10). Dans notre étude, nous nous sommes contentés de l'analyse des réponses de kernel 1, qui sont caractérisées par un meilleur rapport « signal/bruit », correspondent principalement aux réponses issues de la rétine externe et sont mieux étudiées sur le plan clinique que les réponses de deuxième degré de kernel.

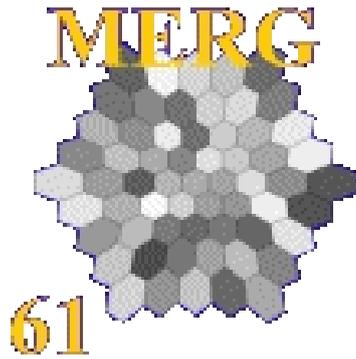


Figure 1 : Mire à 61 éléments utilisée sur notre appareil



Figure 2 : Mire à 61 éléments Déroulement d'un examen d'ERG M dans une unité d'électrophysiologie

Nous avons examiné séparément les résultats pour l'oeil droit des sujets étudiés et les résultats pour l'oeil gauche. A l'analyse par hexagone, l'amplitude et la latence pour l'oeil droit et pour l'oeil gauche de chaque sujet étudié ont été comparées avec la moyenne de l'amplitude et de la latence respectivement du même hexagone pour le groupe de contrôle, Les électrodes utilisées étaient des électrodes jet selon les recommandations de l'ISCEV. Une électrode de référence autocollante était positionnée en temporal du canthus externe. L'électrode de mise à la terre était fixée sur le front. L'enregistrement s'est effectué en monoculaire après instillation topique d'une

goutte d'anesthésie (Oxybuprocaine 0,4% SDU, Novartis Pharma).

RESULTATS

Présentation des Résultats :

Ils peuvent être présentés sous forme de carte des réponses locales, avec une analyse par zones ou par anneaux, la moyenne des amplitudes et des latences est calculée pour chaque patient, figure 3 et 4.

Sur les 48 patients traités, 15 malades correspondant à 29 yeux (30,5%) avaient un ERG multifocal anormal, l'atteinte est prédictive au niveau de la zone 1 (0-2degres) et la zone 2 (2-5degres), pour l'œil droit comme pour l'œil gauche, dans l'analyse par anneau, la moyenne des amplitudes des ondes N1 et P1 étaient significativement diminuée pour les zones 1 et 2 avec un écart réduit $z=6,89$ et $2,35$ respectivement pour ces deux zones. Par rapport à celle des témoins, en revanche la moyenne des latences n'était pas significative (2 patients sur les 15 avaient des latences augmentées) comparativement au sujets sains. Figures (5-a,5-b,6-a et 6-b).

Influence de la dose cumulée sur l'ERG multifocal :

Les Figures(7,8et 9),montrent l'analyse de corrélation entre la dose cumulée moyenne des amplitudes et des latences de N1 et P1 pour les différentes zones de l'Erg multifocal.

Il existe une corrélation négative entre les doses Cumulées d' Hy. et l'amplitude P1 de L'ERG M significative surtout pour La zone 1 et zone 2 avec un coefficient de Spearman de: $Sp = 0,05$ ($P=0,025$) et $Sp = 0,56$ ($P=0,003$), Figures(7,8), mais elle n'était pas significative pour l'onde N1 .

Une corrélation positives a été observée entre les doses cumulées Hy et les latences surtout pour l'onde P1 de L'ERG M significative pour La zone 1 et zone 2 avec un coefficient de Spearman de: $Sp = 0,05$ ($P=0,025$) et $Sp = 0,56$ ($P=0,003$) , (Figure 9), mais elle n'était pas significative pour l'onde N1 .

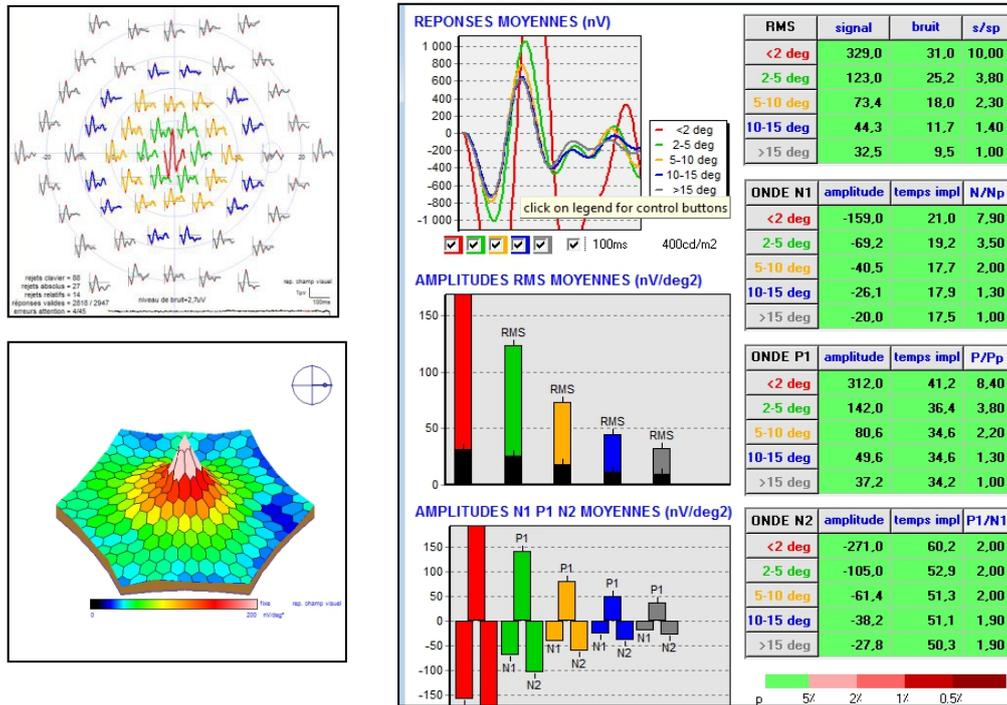
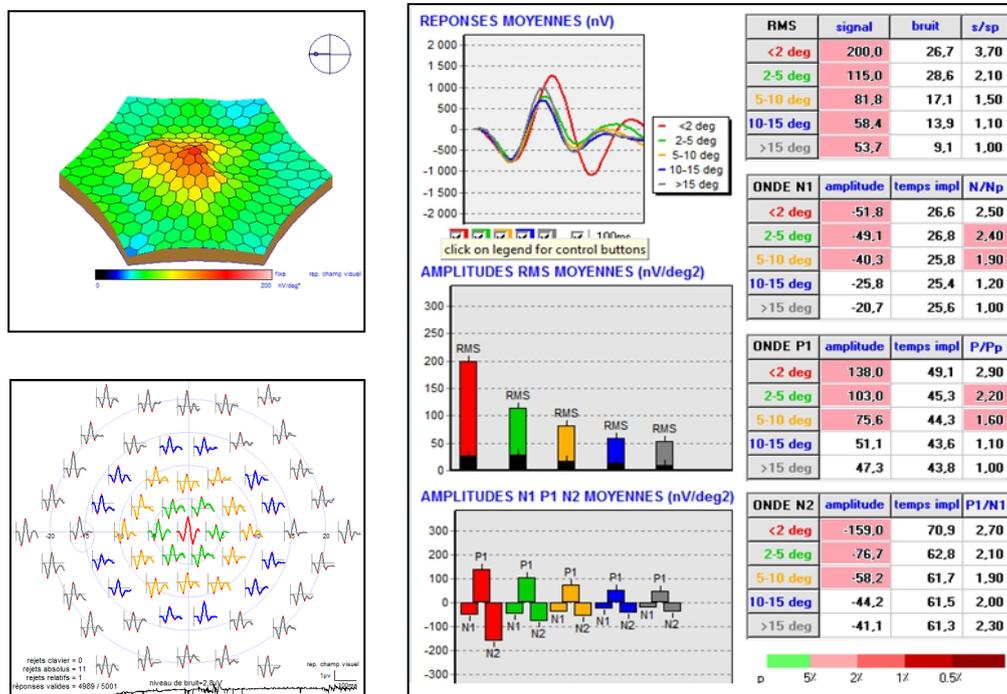


Figure 3 : Enregistrement d'un erg Multifocal d'un sujet normal Avec une mire à 61 éléments Représentation des résultats sous forme d'anneaux concentriques(a),avec sommation des densités de réponses en 3D (b).



Figure(4) : ERG multifocal d'un patient traité par L'hydroxychloroquine , l'amplitude de N1P1 est diminuée particulièrement dans la zone 2 et 3 correspondant à la surface des 2-5 deg et 5-10 deg respectivement cases colorées en rose. Le rapport des amplitudes P1/ N1 (assimilable au rapport B/A en ERG classique) reste normal, ce qui caractérise une atteinte de la couche des photorécepteurs

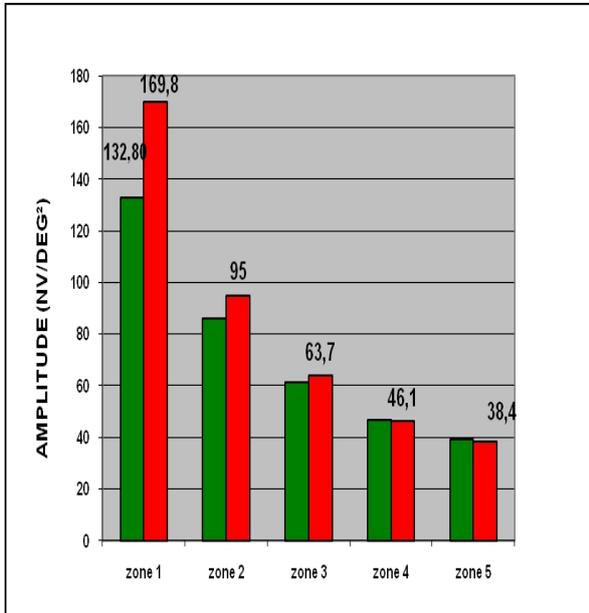


Figure 5-a : Amplitude moyenne P1 des patients vert (95 yeux) vs sujets sains en rouge

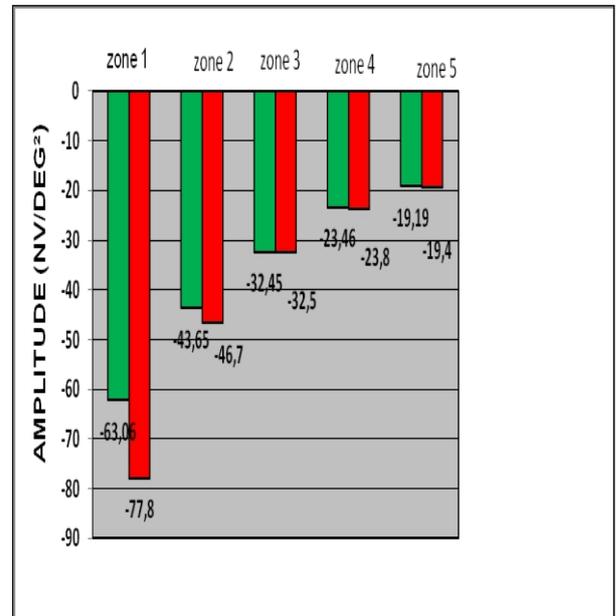


Figure 6-a : Amplitude moyenne N1 des patients(95yeux) vert vs sujets sains rouge

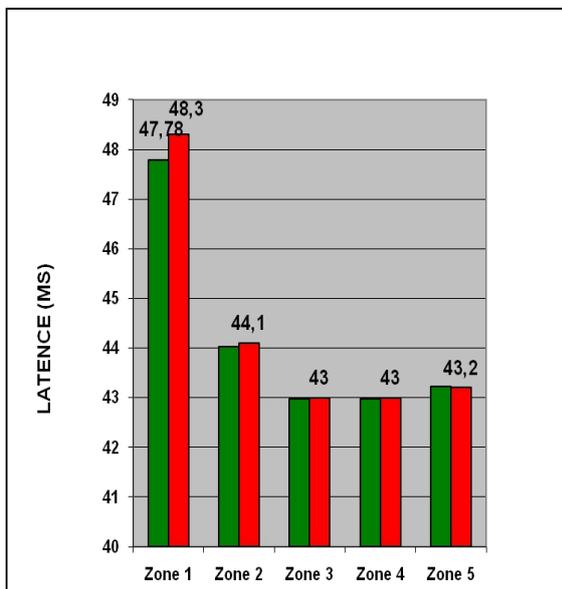


Figure 5-b : Latence moyenne P1 des patients en vert (95 yeux) vs sujets sains en rouge

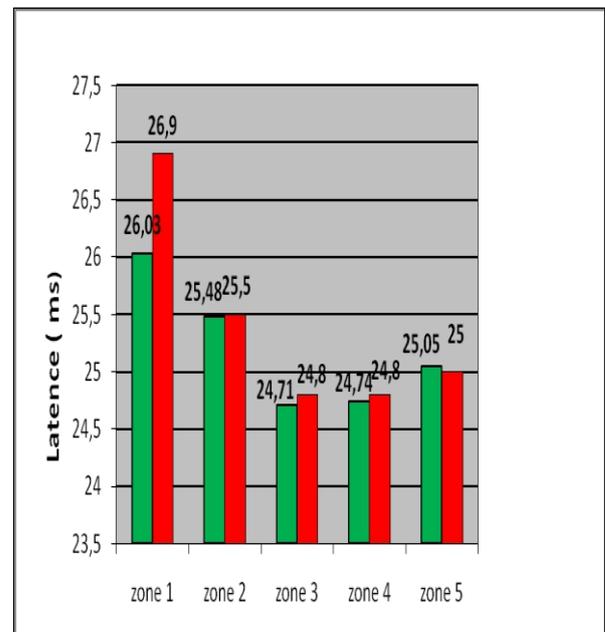


Figure 6-b : Latence moyenne N1 des patients(95yeux) vert vs sujets sains rouge

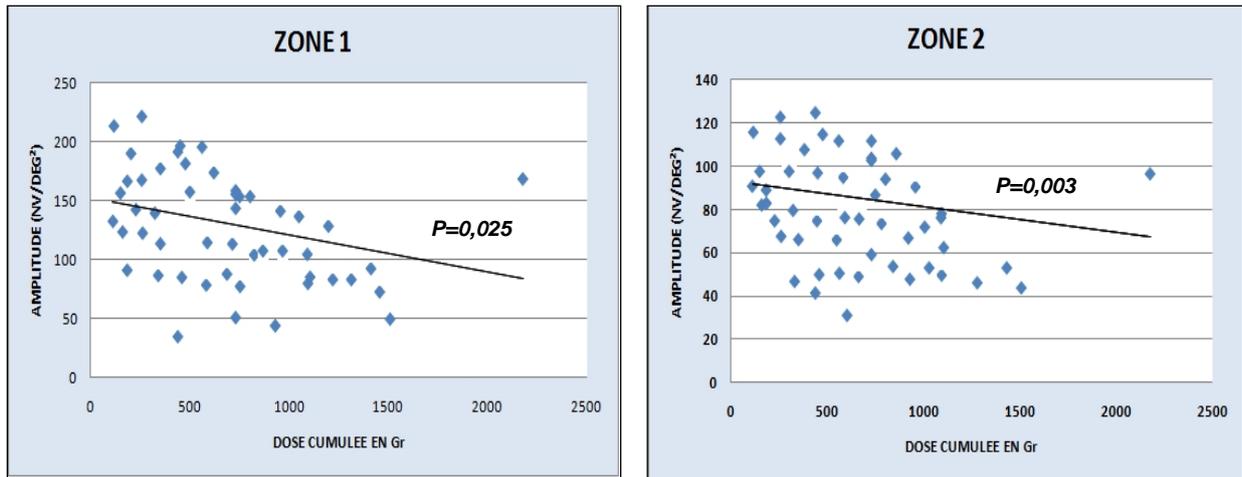


Figure 7 : corrélation négative entre la moyenne d'amplitude de l'onde P1 pour les 48patients (95 yeux) et la dose cumulées d'Hydroxychloroquine.pour la zone1 et 2

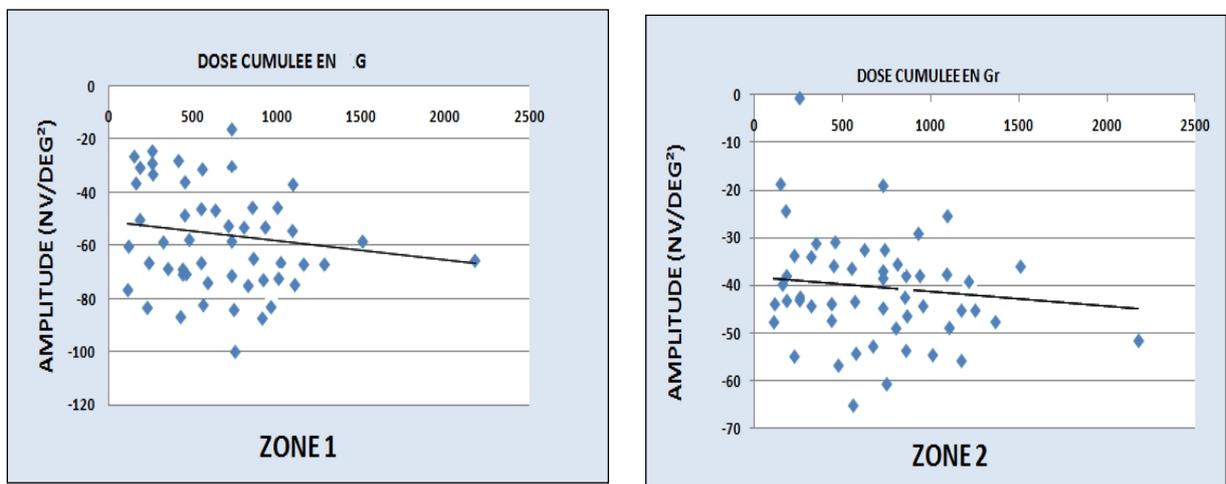


Figure 8 : corrélation négative entre la moyenne d'amplitude de l'onde N1 pour les 48patients(95 yeux) et la dose cumulées pour la zone1 et 2 d'Hydroxychloroquine.

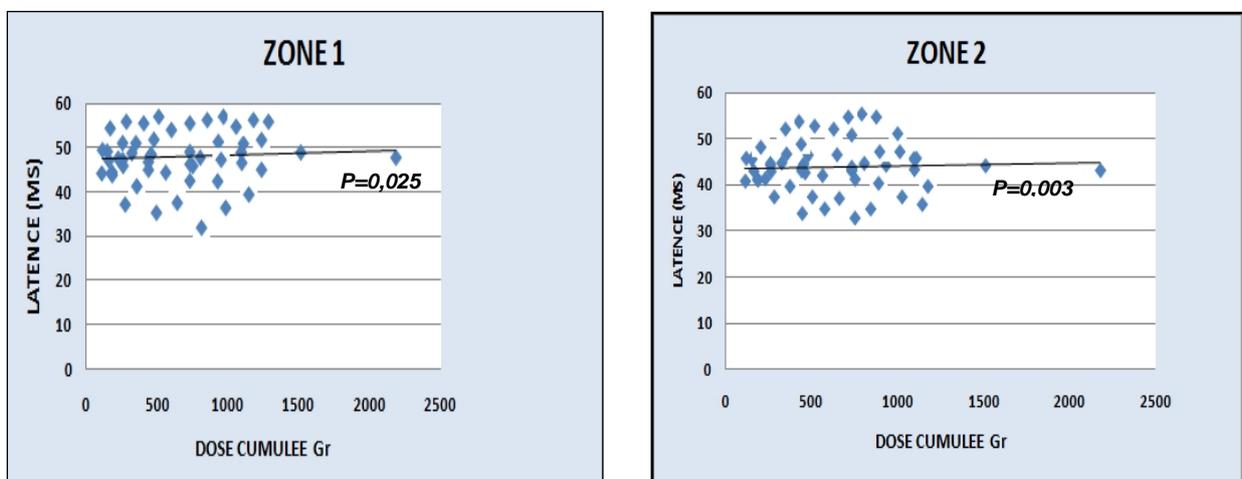


Figure 9 : corrélation positive entre la moyenne des latences de l'onde P1 pour les 48patients(95 yeux) et la dose cumulées d'Hydroxychloroquine pour la zone1 et 2

DISCUSSION

Nos résultats montrent que chez les 48 patients recevant un traitement d'Hydroxychloroquine 15 d'entre eux soit (29yeux)= (30,5%) avaient un ERG multifocal perturbé avec une diminution significative des amplitudes. La latence en revanche était significativement augmentée que chez 2 patients, cette dissociation entre altération des amplitudes et des latences a été relevée dans des travaux antérieurs [3,4,5,6,7,8].

En comparant aux sujets normaux, les patients sous Hydroxychloroquine avaient une réduction des amplitudes des ondes N1 et P1 principalement au niveau de la zone centrale (0-2 deg) et péricentrale (2-5deg), nos résultats rejoignent ceux des récentes publications sur l'atteinte majoritaire des amplitudes. [9] [10], par ailleurs les retards des latences n'étaient pas très marqués dans notre série et ceci est expliqué par la difficulté technique à l'évaluation des temps implicites d'une part et de l'existence d'une petite « fenêtre » dans le temps suggérant que l'attente des latences est souvent retrouvée durant la progression de l'atteinte toxique et non pas au début. Ce fait est relaté par certains auteurs [11].

Il est connu que la chloroquine et l'Hydroxychloroquine ont une affinité importante pour la mélanine et que ces molécules provoquent une altération des lysosomes en particulier ceux de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs. Ce processus dégénératif débute au niveau des cellules ganglionnaires perifovéal mais ce sont les photorécepteurs qui sont le plus sévèrement atteints [9]. Cette disposition anatomique pourrait expliquer, du moins en partie, les résultats de notre étude (l'atteinte perifovéale).

Une relation significative entre les doses cumulées et l'ERG multifocal était également observée dans notre travail (notamment au niveau de la zone perifovéolaire), qui est aussi rapporté par Maturi et al. [5].

Ces auteurs pensent que «... l'ERG M peut détecter des modifications de la fonction rétinienne beaucoup plus tôt que les autres méthodes électrophysiologiques en montrant le schéma classique d'une perte d'amplitude para-centrale avec augmentation des temps de

culmination... ». Pour ces mêmes auteurs, l'ERG M est le test le plus sensible pour la détection précoce de l'intoxication à l'Hydroxychloroquine et que la dose cumulée joue un rôle primordial dans l'apparition de cette ICP.

Ils concluent également que l'ERG M est un excellent test pour confirmer l'absence de toxicité rétinienne quand il existe des anomalies à la périmétrie ou aux autres tests et que ces anomalies ne sont pas dues à la prise des APS. Moshos *et al.* [10]

Les cas rapportés dans la littérature [13], et ceux de notre étude nous incitent toujours à la plus grande prudence dans l'interprétation de nos résultats vue le petit nombre des sujet inclus, sur les erreurs de mesure, les artefacts produits et l'effet de la pathologie en cause sur l'ERG multifocal.

Aussi l'hypothèse de plusieurs mécanismes parallèles ou successifs avec lesquels l'hydroxychloroquine agit sur la rétine ne peut pas être écartée. Le fait qu'on trouve parfois la latence plus altérée que l'amplitude et dans notre étude l'amplitude plus altérée que la latence ou souvent les deux paramètres altérées pourrait également être expliqué par une atteinte rétinienne qui s'exprime par étapes et/ou de façon différente à chaque individu Nos résultats varient donc probablement selon le « timing » des analyses, la composition du groupe étudié ou bien selon la susceptibilité individuelle variable des sujets traités.

Par ailleurs, Hood et collaborateurs, en étudiant en 1998 des patients avec rétinite pigmentaire, ont constaté la présence des différents types d'atteinte de l'ERGm [12]. Ils ont notamment trouvé que certains patients avec perte de sensibilité au champ visuel présentaient à l'ERGm une diminution importante des amplitudes accompagné par une prolongation modérée des latences, tandis que d'autres patients, également avec pertes au niveau du champ visuel, présentaient inversement à l'ERGm une prolongation importante des latences associées à une diminution modérée des amplitudes. L'hypothèse des différents mécanismes de dysfonctionnement rétinien

associés aux différents types d'atteinte de l'ERGm a été soutenue.

Récemment, L'AAO [13]. dans ses recommandations révisées suite à la survenue de cas d'intoxications rétinienne aux APS ces dix dernières années, insiste sur l'importance d'inclure l'ERG multifocal, comme examen de routine dans le dépistage et la surveillance de ces patients ,le CV continue d'être recommandé mais ne doit pas être utilisé seul dans le dépistage et restera un examen complémentaire à l'ERG multifocal surtout chez les patients à risque.

le protocole de surveillance ophtalmologique préconisé est à ce jour le suivant :

1. Information du patient par Le médecin prescripteur d'antipaludéens de synthèse au long cours des risques visuels et de la nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière afin d'éviter l'intoxication rétinienne irréversible.
2. Avant la mise sous traitement ou au plus tard dans les 6 premiers mois de la prise :
 - un examen ophtalmologique clinique complet ;
 - un champ visuel sur les 10°central ;
 - et un bilan électrophysiologique initial, incluant un *ERG multifocal*.
3. Pendant le traitement :
 - un examen ophtalmologique clinique complet
 - un champ visuel sur les 10°central
 - et un bilan électrophysiologique incluant un *ERG multifocal* comparatif.

A défaut de ne pouvoir pratiquer cet ERG M, disponible à l'heure actuelle que dans un nombre restreint de centres dans notre pays, il faut pratiquer des ERGs dits « globaux » ou « plein champ » comparatifs qui permettent eux aussi (mais pas souvent), toujours couplés au champ visuel central, de dépister à temps ces intoxications. Tous ces examens doivent être comparatifs, c'est-à-dire être effectués à chaque fois dans le même centre avec du matériel adéquat et du personnel médical et paramédical formé à ces techniques.

Notre travail montre bien que des altérations rétinienne toxiques peuvent être détectées très précocement par l'ERG multifocal celui-ci se distingue par sa supériorité diagnostique par rapport aux autres examens électrophysiologiques et psychophysiques (CV et vision des couleurs.)

chez des patients sous Hydroxychloroquine dont le reste du bilan ophtalmologique est dans les normes.

Notre étude confirme également que l'ERG global et l'EOG ne sont pas les mieux adaptés au dépistage précoce de la survenue d'une intoxication préclinique, mais peuvent être demandés dans le cadre d'un bilan pré thérapeutique avec un examen ophtalmologique complet [11].

CONCLUSION

La maculopathie aux APS (hydroxychloroquine (Plaquenil*) et chloroquine (Nivaquine*)) est devenue exceptionnelle grâce à la surveillance rigoureuse exercée par les ophtalmologistes.ême si cet effet est bien connu par tous, il ne faut pas moins le négliger puisque de nouveaux cas sont encore diagnostiqués aujourd'hui. Il s'agit donc bien d'un risque faible mais bien réel d'intoxication iatrogène mettant en jeu le pronostic visuel des patients.

Dans notre étude les patients recevant depuis plus de 5 ans de l'hydroxychloroquine pour le traitement d'une connectivite, l'examen ERG m révèle une altération dans **30,5%** des cas. La valeur des amplitudes s'avère plus sensible que celle des latences chez de tels sujets.

Cette étude montre qu'on peut avoir des altérations de l'ERGm très précocement et en l'absence de symptômes oculaires, tandis que l'acuité visuelle, le champ visuel centromaculaire l'examen du fond de l'œil, l'électrorétinogramme de stimulation plein champ (ERG global), l'électrooculogramme (EOG), le test des couleurs par le panel D15 étaient normaux ou peu perturbés.

Au terme de ce travail, un certain nombre de points nous semble important à souligner :

- Si toutes ces précautions sont prises, l'ERG multifocal pourra nous permettre de façon certaine, de mettre en évidence un éventuel dysfonctionnement rétinien qui n'est pas encore révélé cliniquement chez des patients sous APS.
- Nous avons tester des sujets normaux par tranche d'âge (20-30 ans, 30-40 ans,etc.) de façon à étalonner notre appareil et d'avoir nos propres

valeurs de référence pour pouvoir les comparer aux valeurs des sujets du même âge sous Hydroxychloroquine ainsi nous avons pu analyser et quantifier les différentes zones de la rétine centrale par l'ERG M et mettre en évidence des signes IPC réels.

- Notre étude, en accord avec la littérature internationale, semble confirmer que ce nouvel outil de diagnostic est particulièrement efficace dans le diagnostic précoce des intoxications rétinienne aux antipaludéens de synthèse. De plus cette étude devrait être suivie par un projet de recherche.

La prévention de la toxicité rétinienne prend une importance primordiale, car la détection précoce des signes de toxicité permet la réversion de l'effet secondaire[10]. Dans ce but, l'ERGM s'avère être un examen idéal. Il est non invasif, objectif et spécifique pour la fonction rétinienne ainsi que très sensible à la détection des altérations précoces. Néanmoins, il n'est pas encore prouvé si les altérations précoces de l'ERGM sont associées de façon directe avec le risque de toxicité rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Raj K. Maturi,; Minzhong Yu,; Richard G. Weleber, Multifocal Electroretinographic Evaluation of Long-term Hydroxychloroquine . Users Arch Ophthalmol. 2004;122:973-981
- [2] Gilbert ME, Savino PJ. Missing the bull's eye. *Surv Ophthalmol* 2007;52 :440-442.
- [3] Chang WH, Katz BJ, Warner JE, Vitale AT, Creel D, Digre KB. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using Hydroxychloroquine : *Retina*. 2008 ;28:1478-86
- [4] Timothy Y.Y. Lai MMedSc, MRCS, Wai-Man Chan MRCP, FRCS, Haitao Li MD, Ricky Y.K. Lai MMedSc and Dennis S.C. Lam MD Multifocal Electroretinographic Changes in Patients Receiving Hydroxychloroquine Therapy: *American Journal of Ophthalmology* , 2005;140: 794,
- [5] Maturi RK, Folk JC, Nichols B, Oetting TT, Kardon RH. Hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1262–1263.
- [6] Jonathan S. Lyons Matthew L. Severns Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review *Doc Ophthalmol* 2009;118:29–36
- [7] Jonathan s. Lyons and Matthew l. Severns Detection of Early Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Enhanced by Ring Ratio Analysis of Multifocal Electroretinography: *Am J Ophthalmol* 2007;143:801–809.
- [8] Aliferis, C Mermoud, A.B. Safran Apport de l'électrorétinographie multifocale dans le suivi des patients traités par l'Hydroxychloroquine *Journal français d'ophtalmologie* 2011;10 :10-16 .
- [9] Chang WH, Katz BJ, Warner JE, Vitale AT, Creel D, Digre KB. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using Hydroxychloroquine : *Retina*. 2008 ;28:1478-86
- [10] Michael N. Moschos, Marilita M. Moschos, Michael Apostolopoulos, John A. Mallias, Christos Bouros & George P. Theodossiadis Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG *Documenta Ophthalmologica* 2004.108: 47–53
- [11] Rigaudière f. Ingster-moati i., Hache j-c., leid j, Verdet r., Haymann p, Rigolet m-h, Zanlonghi x. Defoort s, le Gargasson j-f. Surveillance ophtalmologique de la prise des antipaludéens de synthèse au long cours : mise au point et conduite à tenir à partir de 2003 *Journal Français d'Ophtalmologie* 2004 :27, N° 2
- [12] Ioannis Mavrikakis, , Petros P. Sfikakis, , Emmanouil Mavrikakis, Kostantinos Rougas, The Incidence of Irreversible Retinal Toxicity in Patients Treated with Hydroxychloroquine *Ophthalmology* 2003;110:1321–1326
- [13] Michael F. Marmor, MD, Ulrich Kellner, MD, Timothy Y.Y. Lai, MD, Jonathan S. Lyons, MD, William F. Mieler, MD, American Academy of Ophthalmology Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy: *Ophthalmology*, 2011; 118:415-422