

## Posters

## **Altération fonctionnelle de l'épithélium pigmentaire et de la rétine interne lors du traitement par vigabatrin**

Carl F. Arndt<sup>1</sup>, Philippe Derambure<sup>2</sup>, Sabine Defoort-Dhellemmes<sup>1</sup>,  
Jean-Claude Hache<sup>1</sup>.

*1. Explorations Fonctionnelles de la Vision,*

*2. Neurophysiologie Clinique,*

*Hôpital Roger Salengro, 59037 Lille Cedex, France*

**RÉSUMÉ** – Le mécanisme étiopathogénique du rétrécissement concentrique du champ visuel observé chez les patients traités par vigabatrin n'est pas clairement établi. Le vigabatrin est un antiépileptique dont le mode d'action est lié à une inhibition du catabolisme de l'acide gamma-amino-butérique (GABA). Il provoque une accumulation du GABA au niveau du cerveau mais également au niveau de la rétine. Trente et un patients traités par vigabatrin ont bénéficié d'une périmétrie statique et cinétique automatisée, d'un électro-oculogramme (EOG) et d'un électrorétinogramme (ERG). Deux patients sont exclus en raison d'une pathologie ophtalmologique sous-jacente. L'analyse est conduite sur 29 patients. Le champ visuel était anormal chez 22 patients (75 %), 20/29 (70 %) présentaient un EOG significativement altéré. L'ERG ne révélait pas d'anomalies significatives de l'amplitude des réponses, toutefois, dans près de la moitié des cas (14/29), les potentiels oscillatoires n'étaient pas analysables. L'atteinte élective de l'EOG confirme *in vivo* l'existence d'un effet du GABA au niveau de l'épithélium pigmentaire déjà démontré expérimentalement. Les modifications de l'ERG témoignent de l'intervention du GABA dans la neurotransmission au niveau des cellules de la rétine interne.

**Vigabatrin, Rétrécissement concentrique, Champ visuel, Épithélium pigmentaire rétinien, Potentiels oscillatoires, Électrorétinogramme, Électro-oculogramme**

Un rétrécissement concentrique du champ visuel oriente généralement vers une atteinte relativement systématisée de la fonction visuelle. Il est habituellement associé à une atteinte au niveau des photorécepteurs. Le modèle en est la rétinopathie pigmentaire. Un rétrécissement concentrique moins systématisé peut être associé à une neuropathie optique glaucomateuse évoluée avec conservation relative des cellules ganglionnaires du faisceau d'axones intermaculopapillaires. Une nouvelle entité nosologique responsable de ce type d'atteinte du champ visuel a récemment fait son apparition ; décrite pour la pre-

mière fois par Eke (4) en 1993, chez des patients présentant une forme particulière d'épilepsie responsable de crises partielles et traités par vigabatrin. Ces patients présentaient une atteinte du champ visuel également d'allure concentrique, associée à des résultats d'explorations électrophysiologiques normaux : en effet, l'électrorétinogramme (ERG) n'était que peu ou pas altéré et, fait remarquable chez des patients épileptiques, le potentiel évoqué visuel (PEV) était normal, alors que des études de toxicité animale avaient retrouvé des lésions de vacuolisation au niveau des nerfs optiques (6). Ces constatations ont conduit dans un premier temps à réaliser des PEV chez tous les patients sous vigabatrin (10). La normalité de ce bilan a permis d'éliminer une atteinte de la voie visuelle centrale.

Compte tenu des données de la littérature, une origine rétinienne de l'atteinte visuelle est envisageable. En effet, par analogie à son effet cérébral, il a été clairement montré que le traitement par vigabatrin augmente la concentration rétinienne de GABA en inhibant l'enzyme responsable de son catabolisme, la GABA aminotransférase. Des études immunohistochimiques ont localisé le GABA à différents niveaux : au sein de la rétine neurosensorielle, d'une part, et au niveau des cellules gliales de l'épithélium pigmentaire et des cellules de Müller, d'autre part (7). L'exploration en clinique humaine des couches externes de la rétine et du couple épithélium pigmentaire-photorécepteur fait appel à l'électro-oculogramme (EOG) alors que l'électrorétinogramme (ERG) est le reflet plus global du fonctionnement transversal de la rétine.

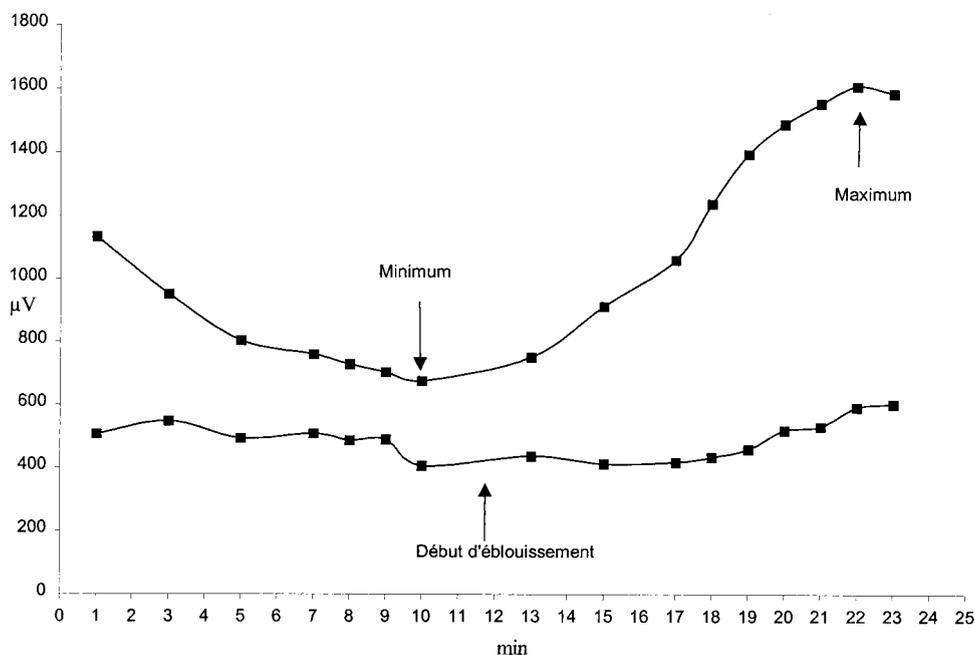
## Patients et méthodes

Nous avons étudié prospectivement des patients traités par vigabatrin pendant plus de 6 mois au moment de l'inclusion. Les patients présentant une pathologie ophtalmologique sous-jacente susceptible d'interférer avec les résultats campimétriques ou électrophysiologiques ont été exclus de l'étude. Un examen clinique ophtalmologique complet, une étude du champ visuel par une procédure statique supraliminaire à 2 dB de 100 points et une procédure cinétique automatisée en 4 isoptères ont été réalisés. Le bilan électrophysiologique comportait un EOG, un ERG et un PEV.

L'EOG (9) et l'ERG (5) ont été effectués selon les recommandations de la Société Internationale d'Électrophysiologie Visuelle (ISCEV). Un PEV au moyen d'un balayage laser a permis d'obtenir une stimulation élective de la rétine centrale (8 x 8°) et de la rétine péricentrale (28 x 20° - 8 x 8°) selon un protocole décrit précédemment (3).

## Résultats

Les 31 patients consécutifs, 15 hommes et 16 femmes, avec un âge moyen de 32,7 +/- 13,8 ans (8-65), ont été évalués dans l'étude présentée. Deux patients ont été exclus en raison d'une pathologie ophtalmologique sous-jacente. En effet, l'hypertension oculaire découverte chez un homme était susceptible d'interférer avec l'interprétation des anomalies du champ visuel et le traitement au laser chez une femme diabétique pouvait modifier considérablement l'EOG. L'analyse a donc été conduite sur une base de 29 patients.



**Fig. 1** – EOG normal chez un patient (**haut**), EOG anormal chez un autre patient (**bas**).

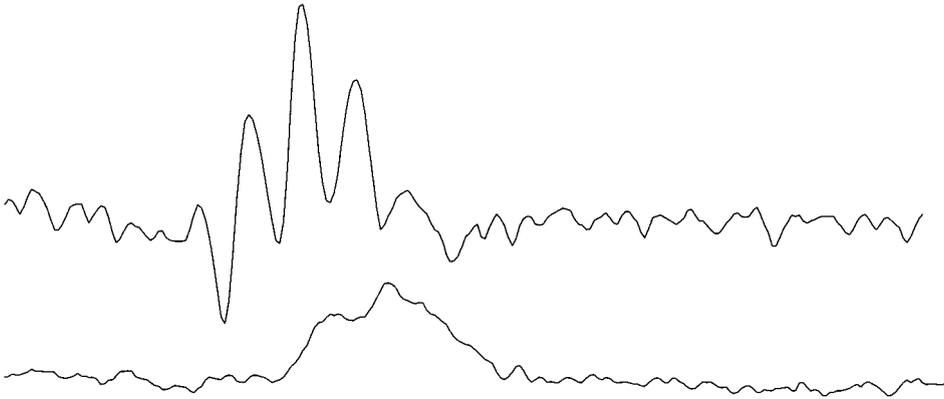
Sur l'analyse globale des paramètres fonctionnels sur la base de 29 patients, nous retrouvons un grand nombre d'altérations du champ visuel (22/29, soit 75 %), une altération fréquente de l'électro-oculogramme (*fig. 1*) (20/29, soit 70 % des cas) et une diminution des potentiels oscillatoires de l'ERG dans la moitié des cas (*fig. 2*). L'amplitude et la latence des ondes a et b de l'ERG sont dans les limites de la normale.

Le potentiel évoqué visuel est normal en stimulation centrale et en champ total. Par contre, on assiste à une disparition des réponses en stimulation excentrique avec exclusion centrale.

## Discussion

L'existence d'altérations à la fois de l'électro-oculogramme et de certaines composantes de l'électrorétinogramme chez des patients traités par vigabatrin sont bien corrélées avec les données relatives aux études expérimentales. En effet, on a pu montrer des modifications du transport ionique induit par le GABA au niveau de l'épithélium pigmentaire (11). De même, l'existence de cellules gabaergiques au niveau des couches moyennes et internes de la rétine (cellules amacrines externes ou cellules horizontales) est également connue (7).

La distribution inhomogène de l'atteinte du champ visuel est l'élément le plus surprenant. Au niveau de l'épithélium pigmentaire, il existe une opposition entre les caracté-



**Fig. 2** – ERG potentiels oscillatoires normaux (**haut**), non enregistrables (**bas**).

ristiques fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire situé au centre de la rétine par rapport à celui en périphérie. En effet, *in vitro* chez l'animal, la stimulation du récepteur GABA de l'épithélium pigmentaire est responsable d'une diminution du potentiel transépithélial (2). Ce potentiel transépithélial est l'équivalent expérimental du potentiel oculaire de l'électro-oculogramme mesuré en clinique humaine (1). L'action du GABA sur l'épithélium pigmentaire est contemporaine d'une activation de la pompe sodium-potassium ATP-dépendante qui se situe sur la membrane apicale (2) (rétinienne). L'analyse de la littérature nous montre qu'il existe une distribution inhomogène de cette pompe sodium-potassium ATP-dépendante entre le centre et la périphérie rétinienne avec des pompes sodium-potassium beaucoup plus nombreuses en périphérie et donc davantage susceptibles de modifier la fonction rétinienne en périphérie par rapport au centre (2).

Une altération des potentiels oscillatoires de l'électrorétinogramme GABA-dépendante a été montrée chez le chat par des enregistrements endo-oculaires transrétiniens (12). Ces potentiels oscillatoires sont en partie générés par les cellules amacrines (12). Le GABA est un des neuromédiateurs mis en jeu par ces cellules amacrines, de façon plus importante en périphérie qu'au centre (8).

A partir de ces données, deux niveaux d'atteinte sont donc théoriquement possibles. L'altération concentrique du champ visuel peut être due à des modifications électrophysiologiques de l'épithélium pigmentaire, de la rétine interne ou l'association des deux.

## Références

1. Bialek S, Joseph DP, Miller SS (1995) The delayed basolateral membrane hyperpolarisation of the bovine retinal pigment epithelium : mechanism of generation. *J Physiol (Lond)* 484 (Pt 1), 53-67.
2. Burke JM, McKay BS, Jaffe GJ (1991) Retinal pigment epithelial cells of the posterior pole have fewer Na/K adenosine triphosphatase pumps than peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 (7), 2042-2046.

3. De Seze J, Arndt C, Vermersch P, Debruyne P, Hache JC (1998) Electrophysiological and psychophysical testing with the scanning laser ophthalmoscope in neuro-ophthalmology. *Lasers and Light* 8, 169-177.
4. Eke T (1997) Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *Br Med J* 314, 180-181.
5. International Standardization Committee (1989) Standard for Clinical Electroretinography. *Arch Ophthalmol* 107, 816-819.
6. John RA, Rimmer EM, Williams J, Cole G, Fowler LJ, Richens A (1987) Micro-vacuolation in rat brains after long term administration of GABA-transaminase inhibitors. Comparison of effects of ethanolamine-O-sulphate and vigabatrin. *Biochem Pharmacol* 36, 1467-1473.
7. Johnson J, Chen TK, Rickman DW, Evans C, Brecha NC (1996) Multiple gamma-Aminobutyric acid plasma membrane transporters (GAT-1, GAT-2, GAT-3) in the rat retina. *J Comp Neurol* 375 (2), 212-224.
8. Koontz MA, Hendrickson LE, Brace ST, Hendrickson AE (1993) Immunocytochemical localization of GABA and glycine in amacrine and displaced amacrine cells of macaque monkey retina. *Vision Res* 33 (18), 2617-2628.
9. Marmor MF, Zrenner E (1993) Standard for clinical electro-oculography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Arch Ophthalmol* 111, 601-604.
10. Mauguière F, Chauvel P, Dewailly J, Dousse N (1997) No effect of long-term vigabatrin treatment on central nervous system conduction in patients with refractory epilepsy : results of a multicenter study of somatosensory and visual evoked potentials. PMS Study Multicenter Group. *Epilepsia* 38, 301-308.
11. Peterson WM, Miller SS (1995) Identification and functional characterization of a dual GABA/taurine transporter in the bullfrog retinal pigment epithelium. *J Gen Physiol* 106, 1089-1122.
12. Wachtmeister L, Dowling JE (1978) The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17 (12), 1176-1188.