

Influence de la variation de la posologie d'hydroxychloroquine (Plaquénil®) sur l'électrorétinogramme

I. Ingster-Moati (1), M. Crochet (2), E. Albuissou (3)

(1) Service de Biophysique, Hôpital Lariboisière, Université Paris 7, INSERM U-483, Paris, France.

(2) Creil, France.

(3) Laboratoire de Biostatistique, Informatique médicale et Technologie de Communication CHU de Nancy, Université Nancy I, Nancy, France.

Ce texte a fait l'objet d'une communication affichée lors du congrès de la SFO 2003 avec présentation orale.

Il n'y a aucun lien financier pouvant faire l'objet d'un conflit d'intérêt.

Correspondance : I. Ingster-Moati, Explorations Neuro-Sensorielles, Service de Biophysique, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France.

E-mail : isabelle.ingster-moati@lrb.ap-hop-paris.fr

Reçu le 24 novembre 2003. Accepté le 4 août 2004.

Electroretinogram "b" wave varies with the posology of the antimalarial treatment

I. Ingster-Moati, M. Crochet, E. Albuissou

J. Fr. Ophthalmol., 2004; 27, 9: 1007-1012

Introduction: The electroretinogram (ERG) is currently, together with the central visual field test, color vision test and electroculogram (EOG), an examination dedicated to prevent retinopathy due to hydroxychloroquine (HCQ) or chloroquine (CQ) intoxication.

Material and Methods: Thirty-two patients on treatment with HCQ were studied. Each patient had undergone a complete clinical ophthalmological examination and a set of para-clinical examinations including at least an ERG. All the patients were requested to decrease or stop their HCQ treatment. Following this change, a second ERG was recorded for each patient. The ERGs before and after stopping HCQ treatment were compared. We noted a statistically significant increase in the amplitude of "b" wave of the ERG, following after decrease or discontinuation of HCQ treatment.

Discussion and Conclusion: This study has demonstrated the ERG "b" wave sensitivity due to the variation of HCQ consumption. The amplitude and the culmination time of the ERG "b" wave are important parameters to monitor during long term treatment with HCQ. A decrease of the "b" wave amplitude, coupled with an increase of its culmination time in a patient on long term HCQ treatment showing for the same daily dose, shall be a sign of alert, imposing the performance of additional visual functional tests and leading a decrease or a discontinuation of the treatment with HCQ. The ERG is an objective examination, which needs almost no participation from the patient. Its usefulness has been demonstrated, for the prevention of retinopathy due to hydroxychloroquine or chloroquine intoxication in condition that successive ERGs of the same patient are precisely compared.

Key-words: Hydroxychloroquine, electroretinogram, retinal toxicity, maculopathy.

Influence de la variation de la posologie d'hydroxychloroquine (Plaquénil®) sur l'électrorétinogramme

Introduction : L'électrorétinogramme (ERG) est actuellement avec le champ visuel central, la vision des couleurs et l'électro-oculogramme, et avant la mise en place de nouvelles techniques, un examen de prévention de la maculopathie iatrogène aux anti-paludéens de synthèse (APS). Le but de cette étude a été de rechercher l'influence des modifications de la posologie de l'hydroxychloroquine (HCQ, Plaquénil®) sur l'ERG.

Matériel et méthodes : Trente-deux patients sous HCQ au long cours ont été suivis. Chaque patient a bénéficié d'un examen clinique ophtalmologique et d'un bilan para-clinique comprenant au moins un ERG. Ces patients ont eu un arrêt ou une diminution de la posologie d'HCQ. Un 2^e ERG après changement de posologie a été enregistré. Les paramètres de l'ERG ont été comparés avant et après modification de la posologie.

INTRODUCTION

La maculopathie aux anti-paludéens de synthèse (APS) est la plus sévère des intoxications rétinienne iatrogènes. Sa fréquence est encore en 2003 de 4,3 % [1] et elle est probablement largement sous-estimée car les nouveaux cas ne sont généralement pas déclarés aux services de Pharmacovigilance, ni publiés. La plupart des nouveaux cas d'intoxication peuvent s'expliquer, soit par une posologie journalière trop importante, dépassant la posologie toxique rétinienne reconnue de 6,5 mg/kg de poids idéal/jour pour l'hydroxychloroquine (HCQ, Plaquénil®) et de 3 mg/kg de poids idéal/jour pour la chloroquine (CQ, Nivaquine®), soit par une dose cumulée importante [2], soit enfin par une faille dans la surveillance ophtalmologique [3].

Actuellement en France, la plupart des ophtalmologistes utilisent pour la prévention de cette intoxication les examens électrophysiologiques objectifs couplés aux tests subjectifs que sont le test de vision des couleurs au 15 Hue désaturé de Lanthony et le champ visuel central.

À l'heure actuelle, la pratique de l'électrorétinogramme (ERG) global est discutée, d'une part, du fait de l'apparition de nouvelles techniques plus précises et d'autre part, du fait

Résultats : La comparaison des ERG a permis de mettre en évidence une augmentation statistiquement très significative des amplitudes de l'onde « b » de l'ERG après diminution de la posologie d'HCQ.

Discussion et Conclusion : Cette étude est, à notre connaissance, la première à montrer statistiquement la sensibilité de l'onde « b » de l'ERG à la variation de la posologie de l'HCQ. L'amplitude et le temps de culmination de l'onde « b » de l'ERG sont des paramètres importants à surveiller lors de la prise au long cours d'HCQ. Une diminution de l'amplitude de l'onde « b » de plus de 20 % avec une augmentation du temps de culmination de cette onde chez un patient testé dans les mêmes conditions est un signe d'alerte, imposant la pratique des autres explorations fonctionnelles visuelles (si celles-ci n'ont pas déjà été effectuées) et une diminution voire un arrêt temporaire de l'HCQ. L'ERG, examen objectif, ne nécessitant pratiquement aucune participation du patient, est un test utile dans la prévention de la maculopathie aux APS à condition d'être interprété en effectuant une comparaison précise des ERG successifs chez un même patient.

Mots-clés : Hydroxychloroquine, électrorétinogramme, maculopathie, toxicité rétinienne.

de la description d'intoxications avérées avec ERG et/ou électro-oculogramme (EOG) normal. Néanmoins, de très nombreux auteurs, au premier rang desquels figure Jules François [4], ont décrit la diminution progressive des amplitudes des ondes recueillies à l'ERG lors du traitement au long cours par les APS et avec des ERG plats lors des intoxications. Ces éléments ont amené à étudier les variations possibles de l'ERG chez un même sujet lorsque sa posologie journalière à l'HCQ est modifiée. La plupart des auteurs s'accordent également sur le fait que la maculopathie, si elle est détectée à un stade précoce, infra-clinique dit de pré-maculopathie ou d'intoxication pré-clinique, est réversible alors qu'ensuite, elle devient irréversible. La surveillance des paramètres de l'ERG doit pouvoir contribuer à la détermination du stade pré-clinique.

Les EOG ont été réalisés selon le protocole international avec le calcul des valeurs minimales, maximales et des rapports d'Arden.

La comparaison des 3 ERG (ERG0 à la date J0 à la posologie P0 ; ERG1 à la date J1 à la posologie P0 = P1 et ERG2 à la date J2, à la posologie P2 inférieure à P1) a été effectuée par le test de Friedman.

RÉSULTATS

Parmi les 32 patients, 16 sont atteints de polyarthrite rhumatoïde, 9 de lupus et 7 d'autres pathologies. La durée moyenne du traitement par HCQ est de 7 ans (écart-type 4,8 ans). La dose cumulée moyenne à J1 a atteint 834 g (écart-type 616 g). L'intervalle moyen entre J0 et J1 est de 11 mois (écart-type 5 mois). L'intervalle moyen entre J1 et J2 (c'est-à-dire la durée de la réduction de la posologie ou de l'arrêt) est de 7 mois (écart-type 5 mois). La posologie moyenne, P0, à J0 est de 6 mg/kg/j et est égale à P1 à J1. La posologie moyenne à J2, P2, est de 1,6 mg/kg/j (écart-type 2 mg/kg/j). Vingt patients sur 32 ont eu un arrêt complet, 11 ont diminué leur posologie. Vingt-six patients ont eu 3 ERG (ERG0, ERG1, ERG2) et 5 en ont eu 2 (ERG1, ERG2).

Trois patients ont eu 2 EOG (EOG1, EOG2) alors qu'un seul a eu 3 EOG couplés aux 3 ERG.

La comparaison des 3 ERG par le test de Friedman montre des résultats statistiquement significatifs en particulier pour l'amplitude de l'onde « b » : celle-ci diminue entre l'ERG0 et l'ERG1 (maintien de la posologie) et ré-augmente entre l'ERG1 et l'ERG2 (diminution de posologie) (fig. 1). La diminution d'amplitude de l'onde « b » entre l'ERG0 et l'ERG1 est de plus de 20 %.

Il faut souligner que le test de Friedman montre un résultat très hautement significatif ($p = 0,001$) pour l'amplitude de l'onde « b » obtenue par stimulation par les flashes de courte longueur (perçus bleus, ERGB) (fig. 1 et 2).

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

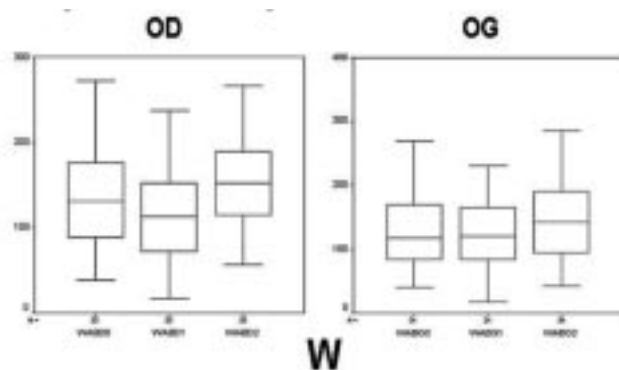
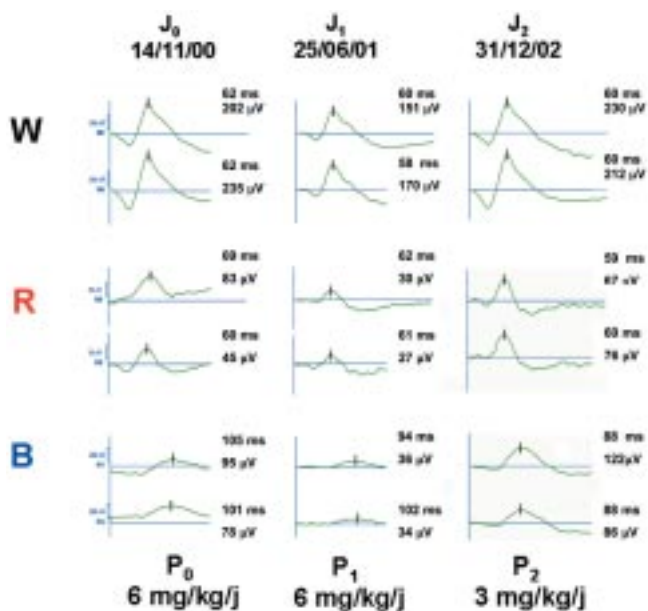
La fréquence de l'intoxication rétinienne avérée aux APS, définie par l'apparition d'une maculopathie bilatérale

MATÉRIEL ET MÉTHODES

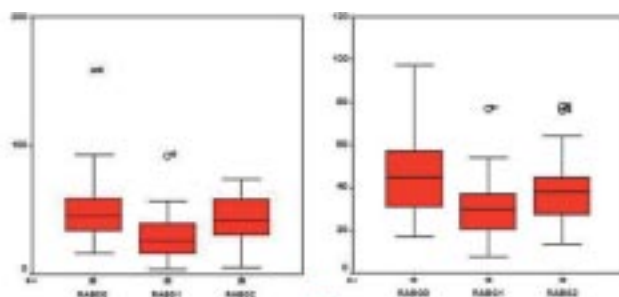
Trente-deux patients (7 hommes et 25 femmes), âgés de 38 à 79 ans (moyenne 57 ans, écart-type 10 ans), sous hydroxychloroquine (HCQ, Plaquénil®) au long cours (moyenne de la durée du traitement 7 ans, écart-type 4,8 ans), indemnes de toute pathologie ophtalmologique pré-existante en particulier de toute maculopathie et ayant présenté une diminution voire un arrêt temporaire de leur traitement par APS ont été suivis.

Tous les patients ont eu un bilan ophtalmologique clinique complet et un bilan électrophysiologique à la date J1 sous une posologie P1 de HCQ et d'un 2^e bilan à la date J2 après réduction de la posologie P2 d'HCQ inférieure à P1. De plus, parmi ces 32 patients, 26 ont eu un bilan ophtalmologique et électrophysiologique à une date J0 antérieure à J1, à une posologie P0 maintenue jusqu'à J1 (P0 = P1).

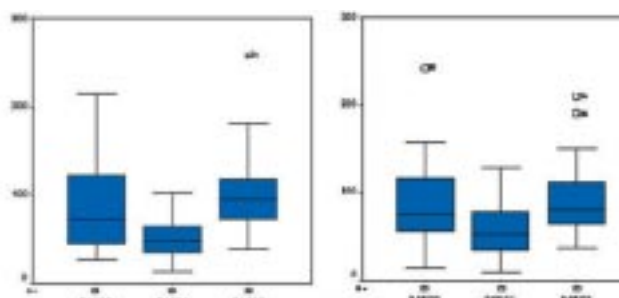
Tous les ERG ont été pratiqués selon une procédure identique : protocole court, pose de lentilles sclérales après anesthésie cornéenne et stimulation par 8 flashes achromatiques perçus blancs (W, luminance 300 cd/m²), 8 de grande longueur d'onde perçus rouges (R, 650 nm, luminance 15 cd/m²), 8 de courte longueur d'onde perçus bleus (B, 409 nm, luminance 0,20 cd/m²), tous délivrés en ambiance scotopique. Le signal est recueilli sur une durée de 250 ms. Les amplitudes et les temps de culmination des ondes « a » et « b » ont été calculés.



OD : S (p=0,001)
OG : NS mais tendance



OD : S (p=0,01)
OG : S (p=0,5)



OD : S (p=0,001)
OG : S (p=0,001)

1 | 2a
| 2b
| 2c

Figure 1 : Évolution de l'ERG d'une patiente âgée de 53 ans atteinte de polyarthrite rhumatoïde. Prescription du Plaquenil® durant 2 ans avec une dose cumulée de 292 g.

Figure 2 : Résultats statistiques de l'amplitude de « b ».

avec des altérations en œil-de-bœuf, visible au fond d'œil ou à l'angiographie rétinienne, est encore trop importante (4,3 % en 2003 [1]). La crainte de la survenue de cette maculopathie iatrogène définitive implique une surveillance rigoureuse des patients sous APS au long cours et la détection précoce de pré-maculopathie ou intoxication au stade pré-clinique (IPC), au moment où

elle peut encore être réversible. Toute la difficulté réside dans le diagnostic de cette IPC, définie par une altération des différents paramètres de surveillance sans signes ophtalmologiques cliniques. La stratégie de surveillance est largement débattue. À l'heure actuelle, le diagnostic d'IPC repose sur la pratique de 4 examens : deux d'entre eux, le champ visuel et la vision des cou-

leurs, bien que sensibles, présentent l'inconvénient d'être psycho-physiques et nécessitent une certaine compréhension de la part du patient. Les deux autres, l'ERG et l'EOG, tests objectifs, quantitatifs et comparatifs (s'ils sont pratiqués toujours dans les mêmes conditions) ne nécessitent que très peu de participation.

La pratique de l'ERG dans la prévention de la rétinopathie aux APS remonte à l'étude de Schmidt en 1961 [5]. Pour cet auteur, l'ERG était assez caractéristique dans la rétinopathie aux APS, les altérations affectant plutôt le système scotopique, tandis que pour Arden, en 1962 [6], c'est l'EOG qui représente la meilleure méthode de dépistage. En revanche, Gouras [7] et Henkind [8], en 1964, remettent en cause ces résultats et jugent les examens électrophysiologiques inefficaces pour ce dépistage précoce. L'étude de Bertrand [9] en 1966 sur 83 patients sur la comparaison successive d'ERG pratiqués chez les mêmes patients montre qu'il existe une évolution progressive après un temps de latence où le bilan électrophysiologique reste normal. Les amplitudes diminuent progressivement pour devenir inférieures à la normale ; cette altération intéresse en tout premier lieu l'onde « b » puis l'ensemble du tracé, l'évolution se faisant vers la disparition de la réponse à l'ERG (ERG plat). Bertrand juge déjà qu'il est difficile de donner une date précise d'apparition de cette rétinopathie et note qu'il faut tenir compte des susceptibilités individuelles qui jouent un rôle important dans la survenue de cette rétinopathie. Ce fait est confirmé par de nombreux auteurs [10]. Bertrand [9] souligne déjà l'importance du bilan pré-thérapeutique et des examens répétés et montre également que l'atteinte est réversible si elle est détectée à temps ; de nombreux autres auteurs l'ont également confirmé. De même, ils soulignent l'évolution négative si le traitement n'est pas arrêté à temps [5, 11]. Pour Bertrand [9], il est indéniable que l'intoxication est précédée par des signes électrophysiologiques et la constatation d'une altération majeure à l'ERG doit faire craindre, sinon affirmer, l'existence d'une rétinopathie infra-clinique. L'ERG est donc nécessaire pour arrêter le traitement au moment opportun. D'autres équipes utilisent ensuite les techniques d'électrophysiologie [12, 13] dans le suivi des APS. Rampon *et al.* [13] qualifient les critères de la meilleure méthode de surveillance. Ils affirment que cette méthode de détection doit être tout à la fois précoce puisque les lésions rétinienne toxiques sont irréversibles ; il faut donc pouvoir en faire le diagnostic au stade de simple imprégnation toxique rétinienne. Elle doit également être spécifique car une lésion rétinienne intercurrente ne doit pas obligatoirement entraîner l'arrêt du traitement, et enfin, elle doit être rapide car l'examen devant être systématique, il sera fréquemment répété chez un nombre de patients qui peut être élevé.

Dès 1970, Sassaman *et al.* [14] suggèrent que seul l'ERG focal (*ERG multifocal* actuellement) est prédictif de l'intoxication. Mais, en 1972, François *et al.* [4] soulignent la diversité des résultats des différentes études

qui indiquent une atteinte du système scotopique primitive ou bien une atteinte du système photopique, mais ils insistent également sur le fait qu'« il est certain que très souvent ces examens sont pathologiques avant tout symptôme subjectif ou avant toute modification du fond d'œil ». D'après Svréak *et al.* [15], en 1970, un bilan électrophysiologique complet (à l'époque ERG et EOG) peut révéler une intoxication rétinienne dans plus de 90 % des cas. Cependant, ils reconnaissent que cette règle n'est pas absolue et qu'il peut exister une maculopathie évidente avec des symptômes subjectifs certains, une image angiographique typique alors que les examens électrophysiologiques peuvent encore être considérés comme normaux [4]. En revanche, dans les cas de rétinopathie évoluée, l'ERG et l'EOG sont très nettement altérés. Il nous semble important, en 2003, de rapporter la conclusion de l'article de Jules François [4] datant de 1972 : « l'examen électrophysiologique (à l'époque ERG+EOG) est indispensable à la détection précoce de la rétinopathie aux APS. Il permet dans plus de 50 % des cas de démontrer la souffrance rétinienne avant qu'elle n'ait donné lieu à des symptômes subjectifs ou à des manifestations ophtalmoscopiques ou angiographiques. Il est cependant impossible de donner des règles générales quant aux altérations électrophysiologiques. Il semble que l'onde b1 et b2 de l'ERG soient les premières atteintes suivies de l'onde « a ». Ce sont les potentiels oscillatoires qui disparaissent et l'amplitude globale de l'ERG qui diminue dans les cas évolués ». Douche *et al.*, en 1983 [10], confirment, sur une étude portant sur 130 patients suivis pendant 5 ans, que la diminution progressive de l'onde « b » serait le signe le plus précoce. Elle montre également que l'ERG seul ne suffit pas à la surveillance car, dans cette série, il existe un cas de maculopathie évidente avec ERG normal. Pour Samson-Dollfus *et al.* [16] en 1985, il est indispensable de surveiller régulièrement ces patients car, après une augmentation d'amplitude des différentes ondes, une diminution survient ; il faut donc détecter ce moment. Enfin, en 2002, Cavagna [17], dans une étude réalisée sur un an de suivi et sur 32 patients en début de traitement, met en évidence le fait qu'il existe statistiquement des altérations précoces de l'ERG à la fois sur le système scotopique et sur le système photopique avec, en particulier, une corrélation statistiquement significative entre l'âge du patient (plus de 65 ans) et l'augmentation de l'onde « b1 » photopique.

Deux études récentes montrent l'intérêt de l'ERG multifocal dans le dépistage de cette intoxication. L'étude de So *et al.* [18], en particulier, confirme les travaux de François *et al.* et de nombreux autres auteurs qui ont montré que « les tests électrophysiologiques peuvent se normaliser si le traitement est arrêté à temps ». Il existe donc une réversibilité de l'atteinte fonctionnelle d'où l'intérêt de ce dépistage.

Ce rappel historique sur l'utilisation des techniques électrophysiologiques dans la prévention de la maculopathie aux APS justifie l'utilisation de l'ERG dans le

cadre de cette étude. Suite aux discussions actuelles sur le meilleur mode de surveillance, nous avons recherché si, compte tenu de la susceptibilité individuelle reconnue depuis fort longtemps, il pouvait exister une relation entre la variation de la posologie des APS et les paramètres de l'ERG. Les résultats démontrent, dans le groupe de patient retenu pour cette étude, que l'amplitude de l'onde « b » de l'ERG est étroitement dépendante de la posologie du Plaquénil® et ce résultat est encore plus marqué pour la stimulation par les flashes de courte longueur d'onde. Cette réponse électrorétinographique, provoquée par une stimulation de courte longueur d'onde, de niveau lumineux scotopique, délivrée en ambiance scotopique, est majoritairement le reflet de la réponse du système des bâtonnets (ou système scotopique). Elle se compose d'une onde « b », initiée par la dépolarisation des cellules bipolaires de bâtonnets, puis celles des cellules de Müller.

Ce travail met en évidence l'influence de la posologie des APS sur le système des bâtonnets et des cellules sous leur dépendance (système dit « scotopique ») sans exclure l'atteinte du système des cônes non complètement testé par notre protocole. En effet, le protocole utilisé dans cette étude, en pratique dans notre laboratoire depuis plus d'une quinzaine d'années dans la prévention de la toxicité rétinienne des APS, est différent de celui de l'ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology in Vision*). Cependant, il présente l'avantage d'être beaucoup plus rapide ; il devrait toutefois être complété par des stimulations plus standardisées pour l'étude des cônes : stimulations achromatiques (perçues blanches) de niveau photopique en ambiance photopique (ERG W photopique) et stimulation de fréquence rapide (ERG Flicker). La physiopathologie exacte de cette maculopathie aux APS n'est pas encore élucidée. La lésion en œil-de-bœuf se situe dans les 8 à 10 degrés centraux. Or, il est bien connu que le pic de densité des bâtonnets se situe vers les 18 à 20 degrés d'excentricité de la fovéola. Mais, ceux-ci augmentent très rapidement en nombre, et sont de plus en plus nombreux par rapport aux cônes dès les 6 degrés centraux. Cette disposition anatomique pourrait expliquer, du moins en partie, les résultats de cette étude. Jusqu'à présent, très peu d'études expérimentales de toxicité aux APS ont été réalisées chez l'animal sur le temps de culmination. À notre connaissance, aucune étude n'a été effectuée chez les primates non-humains présentant également une macula. Devant le nombre croissant de patients sous APS au long cours, ces études s'avèrent maintenant indispensables pour comprendre le mécanisme exact de l'atteinte. En attendant le résultat de ces expériences chez l'animal, cette étude confirme l'importance et l'intérêt de comparer les résultats d'un même patient au cours du temps. Il semblerait que cette étude soit la première qui met en évidence une relation entre une variation de la posologie des APS et les paramètres de l'ERG, tout en démontrant

statistiquement une amélioration de ces paramètres si le traitement est diminué à temps, au stade où l'intoxication pré-clinique est réversible.

Enfin, la technique de l'ERG multifocal permettra certainement d'affiner ces résultats. Quant au rythme précis de cette surveillance et de la comparaison avec l'efficacité des tests psycho-physiques tels que le champ visuel sur les 10 degrés centraux, seules des études prospectives, randomisées et si possible multicentriques organisées et effectuées avec l'aide de méthodologistes et de statisticiens pourront donner des réponses fiables à ces questions. Une étude de ce type, multicentrique et prospective, est actuellement en train de se mettre en place en France. Elle nécessite de la part de chacun des partenaires un investissement en temps important, mais son but est d'aboutir à une stratégie plus efficace en terme de prévention, de coût et de pénibilité pour le patient.

CONCLUSION

Il semblerait que cette étude soit la première à montrer la sensibilité de l'onde « b » de l'ERG à la variation de la posologie de l'hydroxychloroquine et ceci de façon statistique. L'amplitude et le temps de culmination de l'onde « b » de l'ERG sont donc des paramètres importants à surveiller lors de la prise au long cours d'hydroxychloroquine. Une diminution de l'amplitude de l'onde « b » de plus de 20 %, avec une augmentation du temps de culmination de cette onde chez un patient testé dans les mêmes conditions, est un signe d'alerte, imposant la pratique des autres explorations fonctionnelles visuelles (si celles-ci n'ont pas déjà été effectuées) et une diminution voire un arrêt temporaire de l'hydroxychloroquine. L'ERG, examen objectif, ne nécessitant quasiment aucune participation du patient et effectué selon un protocole court (5 minutes), est un test utile dans la prévention de la maculopathie APS à condition d'être interprété en effectuant une comparaison précise des ERG successifs chez un même patient et si possible, dans le même laboratoire. En attendant la pratique et la généralisation des nouvelles techniques telles que l'ERG multifocal, l'ERG global couplé à d'autres examens comme l'EKG, le champ visuel sur les 10 degrés centraux et la vision des couleurs au test 15 Hue désaturé, garde une place importante dans la prévention de l'intoxication rétinienne par les APS au long cours.

RÉFÉRENCES

1. Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lubetaen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol*, 2003; 87:902-8.

2. Herman K, Leys A, Spileers W. (Hydroxy)-chloroquine retinal toxicity: two case reports and safety guidelines. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2002;284:21-9.
3. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:649-56.
4. François J, de Rouck A, Cambie E, de Laey JJ. Rétinopathie chloroquinique. *Ophthalmologica*, 1972;165:81-99.
5. Schmidt B, Muller-Limroth W. Electroretinographic examinations following the application of chloroquine. *Acta Ophthalmol*, 1962;70:245-51.
6. Arden GB, Friedmann A, Kolb H. Anticipation of chloroquine retinopathy. *Lancet*, 1962;2:1164-5.
7. Gouras P, Gunkel R. The EOG in chloroquine and others retinopathies. *Arch Ophthalmol Chicago*, 1963;70:629-39.
8. Henkind P, Carr R, Siegel J. Early chloroquine retinopathy. Clinical and functional findings. *Arch Ophthalmol Chicago*, 1964;71:157-65.
9. Bertrand JJ. Électrorétinographie de 83 patients traités par anti-paludéens de synthèse. *Bull Soc Ophtalmol Fr*, 1966;66:885-907.
10. Douche C, Bechetoille A, Ebran JM. Surveillance pratique des malades traités par anti-paludéens de synthèse. *J Fr Ophtalmol*, 1983;6:689-95.
11. Braun-Vallon S, Perdriel G, Aron JJ. Altérations de la rétine au cours du traitement par les anti-paludéens de synthèse. *Bull Soc Ophtalmol*, 1963;63:397-403.
12. Sole P, Alfieri R, Rouher F. Méthode de surveillance originale des malades traités par anti-paludéens de synthèse. *Bull Soc Ophtalmol France*, 1969;316-25.
13. Rampon S, Rouher F, Alfieri R, Sole P, Bussière J-L, Sauvezie B. Surveillance ophtalmologique des malades traités par anti-paludéens de synthèse : mise en évidence électrorétinographique de l'imprégnation rétinienne toxique. *Revue du Rhumatisme*, 1970;37:233-5.
14. Sassaman FW, Cassidy JT, Alpern M, Maaseidvaag F. Electroretinography in patients with connective tissue diseases treated with hydroxychloroquine. *Am J Ophthalmol*, 1970;70:515-23.
15. Svérak J, Erbenova Z, Peregrin J. Die ERG und EOG-Potentiale nach langfristigen Resochintherapie. *Klein Mbl Augenheilk*, 1970;157:389-92.
16. Samson-Dollfus D, Suard F, Gurwic P. Électrorétinogramme et intoxication chronique par les anti-paludéens de synthèse. *Rev EEG. Neurophysiol Clin*, 1985;15:307-12.
17. Cavagna L, Rossi P, Bogiolo L, Antoniazzi E, Gelmi C, Caporali R, et al. Early electroretinographic changes in elderly RA patients treated with hydroxychloroquine. *Reumatismo*, 2002;54:226-31.
18. So SC, Hedges TR, Schuman JS, Quireza ML. Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2003;34:251-8.