

■ Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

Que sait-on de la toxicité rétinienne des NRTI ?

RÉSUMÉ : La prescription d'antirétroviraux a permis de révolutionner la prise en charge des patients présentant une infection au VIH. Ayant un mécanisme d'action en lien avec l'ADN viral, ces médicaments sont connus pour avoir de nombreux effets indésirables. Les effets rétinotoxiques restent encore peu connus. Nous souhaitons, par cet article, faire connaître une atteinte rarement décrite car peu connue et secondaire à une classe particulière d'antirétroviraux de première génération : les NRTI (nucléotide ou nucléoside, *transcriptase reverse inhibitor*).



O. ZAMBROWSKI
Centre Hospitalier Intercommunal,
CRÉTEIL.

■ À propos d'un cas...

Un homme de 63 ans se présente pour un deuxième avis devant la découverte de lésions atrophiques choriorétiniennes en moyenne périphérie. Ce patient est peu symptomatique, il n'a pas d'antécédents familiaux de pathologie ophtalmologique, et a pour seul antécédent notable une infection VIH (virus d'immunodéficience acquise) traitée depuis 1996.

Son acuité visuelle est conservée à 20/25 à droite et 20/32 à gauche. Au champ

visuel *goldman*, on retrouve des scotomes arciformes sur les isoptères de moyenne périphérie. Au fond d'œil, les plages d'atrophies sont effectivement limitées à la moyenne périphérie et le pôle postérieur est préservé, ce qui est confirmé par les clichés en autofluorescence (*fig. 1*) et en OCT SD (*fig. 2*).

Après avoir éliminé les étiologies infectieuses, inflammatoires, héréditaires (choroïdérémie, atrophie gyrée) ou en rapport avec la myopie, l'hypothèse d'une cause iatrogène est évoquée...

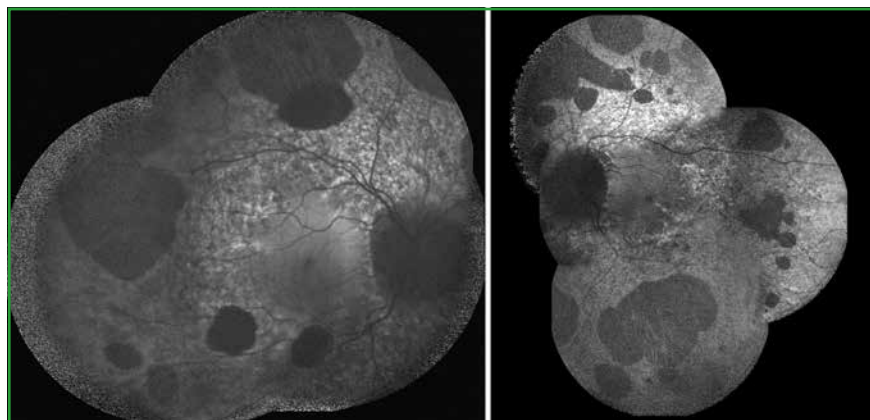


Fig. 1 : Cliché en autofluorescence du patient de 63 ans, traité depuis 19 ans par antirétroviraux de type NRTI, montrant les lésions atrophiques rétinienne et choriorétiniennes en *patches* très bien limitées de la moyenne périphérie avec une épargne du pôle postérieur.

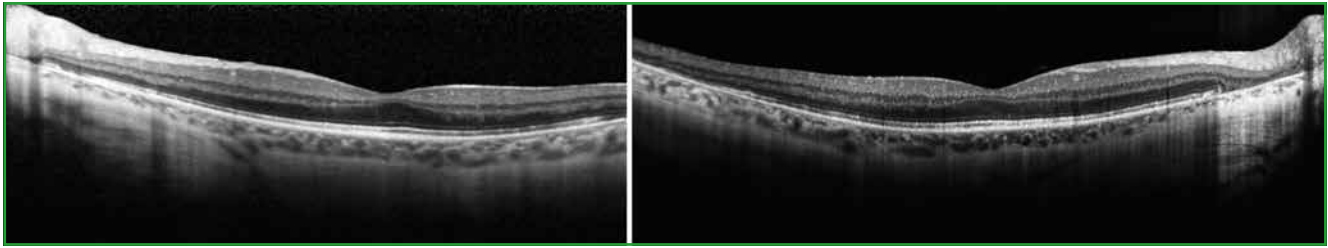


Fig. 2 : Cliché OCT SD du même patient confirmant l'épargne maculaire. Les lésions atrophiques et l'atteinte des photorécepteurs n'étant visualisé ici que sur la partie la plus temporale de la coupe OCT, tant pour l'œil droit que pour le gauche.

■ Toxicité rétinienne aux NRTI

L'atrophie chorioretinienne périphérique est secondaire à une intoxication prolongée aux antirétroviraux de la famille des NRTI (nucléotide ou nucléoside, *transcriptase reverse inhibitor*). Cette classe thérapeutique comprend depuis le début de l'histoire, des antirétroviraux les traitements les plus prescrits (Videx, Viread, Combivir, Truvada...) en mono ou en trithérapie.

Dans la littérature, quatre articles rapportent des cas de toxicité rétinienne secondaire à un traitement de ce type. Deux études prospectives ont été réalisées en 1992 [1] et 1993 [2], elles ont toutes les deux mis en évidence la survenue de lésions atrophiques périphériques chez des patients traités par de fortes doses de traitements antirétroviraux de type NRTI. Ces lésions sont rares mais elles peuvent apparaître très rapidement après le début du traitement.

La morphologie de ces lésions est très similaire dans l'ensemble des publications [1-4] avec des *patches* d'atrophie chorioretinienne caractéristiques prédominant en moyenne périphérie. La macula semble, elle, longtemps préservée. Le champ visuel est altéré en moyenne périphérie et le bilan électrorétinographique (ERG) confirme la présence d'une atteinte des fonctions des systèmes des cônes et des bâtonnets.

Les cas de toxicité rétinienne n'ont été décrits qu'après un traitement par NRTI de premières générations (didanosine et zidovudine). Elle est secondaire à une toxicité mitochondriale déjà connue [5] comme responsable d'autres types de toxicité touchant différents organes (ototoxicité, diabète mitochondrial, cardiomyopathie, néphrotoxicité, myopathie, pancréatite, stéatose hépatique...) et dont les manifestations cliniques sont phénotypiquement très proches de maladies mitochondriales connues. Le mécanisme de cette toxicité est en rapport avec l'arrêt prématuré des chaînes d'ADN mitochondrial, le défaut de fabrication d'enzyme mitochondrial et l'apoptose cellulaire secondaire à un signal mitochondrial.

Ces mécanismes toxiques pour la cellule semblent limités depuis l'avènement des NRTI de deuxième génération très largement utilisés de nos jours (exemple : le Truvada). Les ophtalmologistes devront donc rester sensibilisés à cet éventuel effet iatrogène.

■ Conclusion

Nous avons donc décidé de proposer un changement de classe thérapeutique aux médecins infectiologues s'occupant de notre patient. Il est trop tôt pour proposer de l'arrêt ou de l'évolution des lésions suite à l'arrêt du traitement.

Nous continuerons donc à le suivre régulièrement.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCOTT M. WHITCUP *et al.* Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2',3,-Dideoxyinosine. *Am J of Ophthalmol*, 1992.
2. NGUYEN BY *et al.* A pilot study of sequential therapy with zidovudine plus acyclovir, dideoxyinosine, and dideoxycytidine in patients with severe human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 1993.
3. COBO J *et al.* Retinal toxicity associated with didanosine in HIV infected adults. *AIDS*, 1996.
4. ANNA GABRIELIAN *et al.* Didanosine-associated retinal toxicity in adults infected with human immunodeficiency virus. *Jama Ophthalmol*, 2013.
5. THOMAS KAKUDA, Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity, *Clin Therapeutics*, 2000.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.