

Rétinopathie à l'interféron- α associé à la ribavirine : atteinte de l'électro-oculogramme

À propos d'un cas

M. Crochet (1), I. Ingster-Moati (2), G. Even (3), P. Dupuy (4)

(1) Cabinet Ophtalmologique, Creil.

(2) Service de Biophysique, Hôpital Lariboisière, Université Paris 7, INSERM-U483, Paris.

(3) Cabinet Ophtalmologique, Nanterre.

(4) Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne.

Communication affichée lors du 109^e congrès de la SFO en mai 2003.

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

Correspondance : I. Ingster-Moati, Service de Biophysique, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris. E-mail : isabelle.ingster-moati@lrh.ap-hop-paris.fr

Reçu le 25 juin 2003. Accepté le 1^{er} décembre 2003.

Retinopathy-associated alpha-interferon-ribavirin therapy and the importance of the electro-oculogram: a case report

M. Crochet, I. Ingster-Moati, G. Even, P. Dupuy

J. Fr. Ophtalmol., 2004; 27, 3: 257-262

Aim: Ophthalmological complications with interferon alpha (INF- α) have been described since 1992: toxic retinopathy with cotton-wool spots, retinal hemorrhages, visual evoked potential (VEP) modifications and visual field abnormalities.

Material and method: In 2002, a 44-year-old woman was referred complaining of visual problems. In 1986, she had been diagnosed with chronic hepatitis C and underwent INF- α therapy for 6 months with no ophthalmological symptoms. In 2001, she began a second course of INF- α therapy along with ribavirin. After 5 months, in February 2002, she developed hypothyroidism induced by INF, received levothyroxine and her treatment for the hepatitis C was stopped. One month later, in March, she complained of visual difficulties in dim light. Clinical ophthalmological examination and Goldmann visual field testing, electroretinogram (ERG) and visual evoked potentials (VEP) were normal but the electro-oculogram (EOG) showed that the light-peak-to-dark-trough ratios were very low: 148% in the right eye, 156% in the left eye. The fluorescein angiography was normal. The patient was followed up 4 months later, in June 2002 (after 5 months without INF- α therapy), showing a slight improvement of the EOG and no visual symptoms. Two other follow-up examinations were done in September 2002 and January 2003: the slight improvement persisted but the EOGs remain below the normal range values.

Discussion and conclusion: A review of the literature brought out that an EOG is not usually done in the monitoring of patients taking INF- α , but we decided to do this examination because of her symptoms, the first case to our knowledge in a patient taking INF- α . This case report underlines the necessity of an EOG on patients with INF- α therapy. Until now, the pathogenesis of this retinal toxicity has been poorly understood. These results show that the retinal pigmented epithelium is probably implicated at an early stage in this retinal toxicity.

Key-words: Alpha-interferon, ribavirin, retinopathy, electro-oculogram.

Rétinopathie à l'interféron- α associé à la ribavirine : atteinte de l'électro-oculogramme

But : Les complications ophtalmologiques de l'interféron- α (INF α) sont connues depuis 1972 : rétinopathie avec nodules cotonneux, hémorragies rétinienne, modifications des PEV et altérations du champ visuel.

Matériel et méthode : En 2002, une patiente, âgée de 44 ans, nous a été adressée pour une gêne visuelle à l'obscurité et à l'éblouissement. En 1986, le diagnostic d'hépatite C chronique a été porté et un traitement par INF α a été instauré pour une durée de 6 mois. En

INTRODUCTION

Les complications ophtalmologiques de l'interféron- α (INF α) sont connues : rétinopathie avec nodules cotonneux, hémorragies rétinienne, modifications des PEV et altérations du champ visuel, mais la pathogénie de cette atteinte n'est pas encore comprise.

Le virus de l'hépatite C regroupe six génotypes [1, 2]. Par exemple, le 1b et le 2 sont retrouvés dans les hépatites post transfusionnelles, le 1a et le 3 au cours des toxicomanies, le 4 chez les Africains. En France, avant les mesures concernant les transfusions, on retrouvait plus fréquemment le 1 puis le 3 enfin le 2. Actuellement, les génotypes 3 et 4 sont les plus fréquemment rencontrés.

Le virus se réplique chez trois personnes séropositives sur quatre. Trois pour cent de la population mondiale est séropositive, c'est-à-dire 170 millions de personnes [3] ; dix millions sont atteintes d'hépatite C. Aux USA, 1,8 % de la population est séropositive et 2,5 millions de personnes sont atteintes d'hépatite chronique [4]. En France, 600 000 personnes seraient infectées, mais seulement 20 % de la population connaît son état virologique. Six mille à 9 000 nouveaux

septembre 2001, une 2^e cure est entreprise, cette fois-ci, associée à la ribavirine. Cinq mois plus tard, en février 2002, le traitement est interrompu car il a induit une hypothyroïdie (rapidement traitée) et des troubles visuels. En mars 2002, un examen clinique ophtalmologique complet ainsi qu'un champ visuel et un bilan électrophysiologique ont été pratiqués.

Résultats : Le bilan ophtalmologique clinique ainsi que le champ visuel, l'ERG et les PEV sont normaux, en revanche l'EOG est plat. L'angiographie à la fluorescéine est normale. La patiente a été revue en juin 2002, c'est-à-dire après 5 mois d'arrêt du traitement. L'EOG s'est légèrement amélioré et la gêne fonctionnelle a disparu. Deux autres bilans ont été effectués l'un en septembre 2002 et le dernier en janvier 2003 qui montrent un maintien de l'amélioration mais sans retour à la normale.

Discussion et conclusions : L'EOG n'est habituellement pas étudié dans la rétinopathie à INF- α . D'autre part, la pathogénie de cette intoxication n'est actuellement pas connue. Le fait que l'EOG de cette patiente soit très altéré, alors que son ERG est normal, témoigne d'une atteinte fonctionnelle importante du couplage entre la neuro-rétine et l'épithélium pigmenté. Ceci pourrait être relié à la pathogénie de cette rétinopathie toxique. Nous suggérons de pratiquer un EOG dans la prévention des rétinopathies à l'INF α .

Mots-clés : Interferon- α , ribavirine, rétinopathie, électro-oculogramme.

cas d'hépatite chronique active sont déclarés par an ; 20 % de ces patients développeront une cirrhose dont 5 % évolueront vers le cancer du foie.

Le traitement permet d'obtenir la négativité virologique dans 50 % à 70 % des cas. Il repose le plus souvent sur l'INF α pégylé ou non, associé ou non à la ribavirine [5]. Les interférons, cytokines endogènes dont on dénombre 13 sous-types, ont une action antivirale par inhibition de la réplication virale et de la multiplication des cellules infectées, par induction d'un état anti-viral dans les cellules non infectées, et par augmentation de la lyse des cellules infectées. L'INF α entraîne, en outre, au niveau hépatique, une diminution de la fibrogénèse [6]. L'INF α peut être pégylé (lié à du polyéthylène glycol) pour diminuer sa clairance et permettre une prise unique hebdomadaire. La ribavirine, analogue nucléosidique de la guanosine, a un effet surtout immunomodulateur. Elle peut entraîner des anémies hémolytiques ou des sécheresses cutanées. Les indications dépendent du génotype viral [1] et de l'état du patient (naïf, répondeur ou récidivant).

Les effets secondaires de l'INF α peuvent être bénins (asthénie, syndrome pseudo-grippal) ou majeurs entraînant la mort du patient.

Sur le plan ophtalmologique depuis 1990, différentes études [3, 7-10] rapportent une toxicité rétinienne au cours de ce traitement, plus fréquemment lors de l'hépatite C [11] que lors d'autres pathologies comme le mélanome. Cette toxicité se manifeste par une rétinopathie [12] avec de classiques nodules cotonneux, des hémorragies en flammèche, un œdème rétinien [13], voire plus rarement par un accident mettant en jeu le pronostic visuel lors d'oblitération artériolaire ou veineuse. Des neuropathies optiques ischémiques ont également été décrites, ainsi que des atteintes des muscles oculo-moteurs. Ces atteintes sont le plus souvent réversibles mais elles peuvent conduire à la perte de la vision [14, 15]. Les bilans habituellement proposés pour dépister cette pathologie iatrogène, comprennent un examen clinique, l'étude du champ visuel et des potentiels évoqués [16]. L'électro-oculogramme (EOG) n'est habituellement pas pratiqué. Nous rappor-

tons un cas où devant la symptomatologie fonctionnelle un bilan électrophysiologique complet avec EOG a été pratiqué.

CAS CLINIQUE

En 1986, la patiente, âgée de 38 ans, a reçu des transfusions pour accès palustres (non traités par anti-paludéens de synthèse). Quelques mois plus tard, une hépatite, étiquetée C en 1990, a été diagnostiquée. En 1994, une augmentation des transaminases au double de la normale fait pratiquer une biopsie qui retrouve une fibrose avec un score Métavir A1F2. En l'absence de contre-indications, notamment thyroïdienne, un traitement par INF α est instauré à la posologie de 3 millions d'unités 3 fois par semaine. Le bilan biologique se normalise rapidement. En septembre 2001, les transaminases remontent, la PCR (polymérase chain reaction) devient positive. Le traitement par INF α pégylé (INF α -PEG) associé à la ribavirine est instauré selon le protocole des patients récidivants, d'autant que le génotype du virus est de type 1. La réponse biologique et sérologique est rapide et l'on décide de poursuivre le traitement 12 mois. Mais en février 2002, après 5 mois de traitement, la patiente se plaint de troubles visuels à type d'héméralopie et d'éblouissement lors des changements d'ambiance lumineuse. Le traitement est suspendu car une hypothyroïdie est apparue. Un traitement par lévothyroxine est entrepris et permet une normalisation rapide de la fonction thyroïdienne. En mars 2002, l'examen ophtalmologique retrouve une acuité chiffrée à 10/10^e sans correction, Parinaud 2 avec correction d'une presbytie d'une dioptrie. Les milieux sont clairs, le fond d'œil est normal ainsi que le champ visuel, l'électrorétinogramme (ERG) réalisé selon le protocole international de l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology in Vision) (*fig. 1*), les PEV et l'angiographie fluorescéinique. En revanche, l'EOG (*fig. 2*) est plat ; les valeurs des rapports d'Arden (151 %, 156 %) sont très diminuées par rapport à la normale (supérieure à 180 %) et la cinétique des réponses est très altérée : pour l'œil

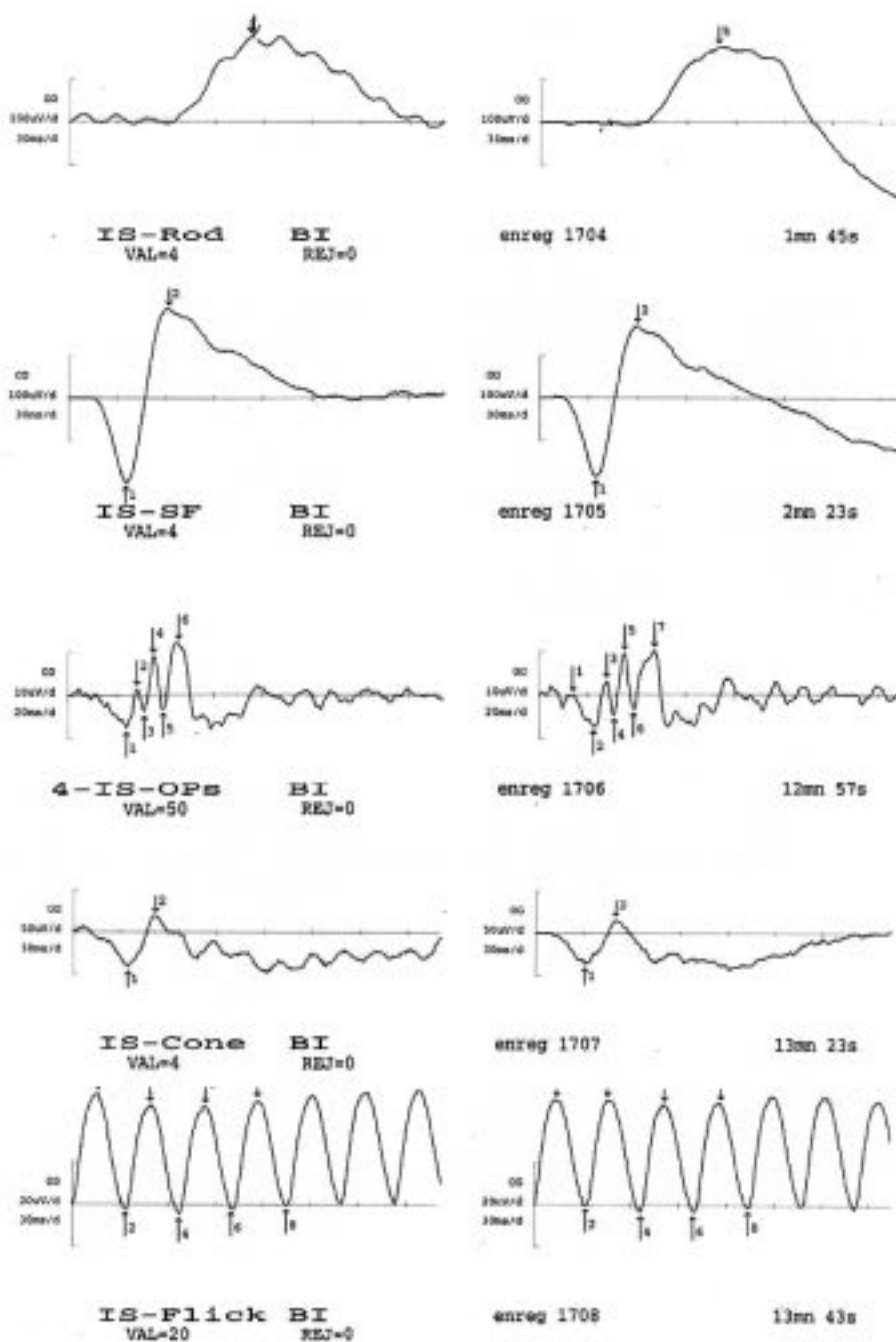
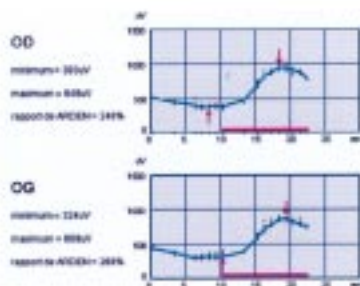


Figure 1 : Électrorétinogramme normal de type ISCEV, réalisé en mars 2002.

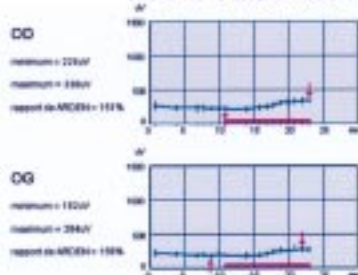
droit (min. : 224 μ V – max. : 338 μ V) et pour l'œil gauche (min. : 182 μ V – max. : 284 μ V). En juin 2002, après 4 mois d'arrêt du traitement, la patiente est revue. L'EOG s'améliore (*fig. 1*), les valeurs des rapports d'Arden augmentent et la cinétique des réponses est plus ample pour l'œil droit (min. : 334 μ V – max. : 532 μ V, rapport d'Arden 159 %) et pour l'œil

gauche (min. : 392 μ V – max. : 552 μ V, rapport d'Arden 151 %). Pour mémoire, la cinétique de l'EOG est un élément à prendre en compte au moins aussi important que la stricte valeur du rapport d'Arden. Il peut exister, en pratique, des EOG de cinétique normale avec une valeur de rapport d'Arden anormale et inversement des EOG avec tracés plats, c'est-à-dire ayant une ciné-

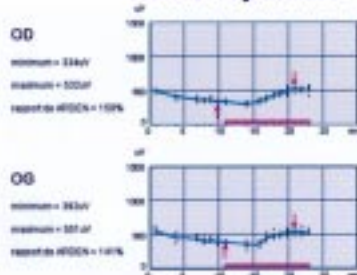
Exemple d'EOG normal



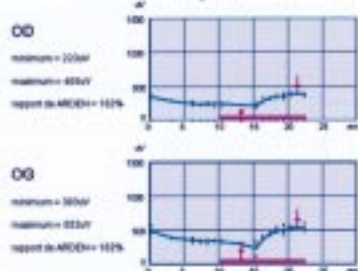
EOG n°1 mars 2002



EOG n°2 juin 2002



EOG n°3 septembre 2002



EOG n°4 janvier 2003

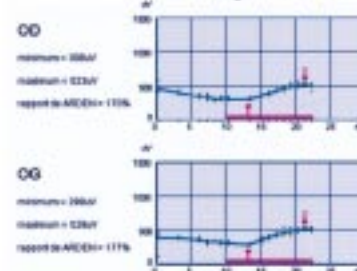


Figure 2 : Évolution de l'EOG entre mars 2002 et janvier 2003. Après arrêt du traitement INF α + Ribavirine en février 2002, amélioration des réponses.

tique nulle et des valeurs faussement normales de la valeur du rapport d'Arden, d'où l'importance de bien observer la dynamique de l'EOG. Un 3^e bilan est effectué en septembre 2002, il est identique à celui de juin. Enfin, en janvier 2003, un dernier bilan est entrepris en vue de pouvoir reprendre le traitement par INF α -PEG. Les résultats de l'EOG sont les suivants :

– pour l'œil droit : minimum de 308 μ V pour un maximum de 523 μ V, rapport d'Arden de 170 % et – pour l'œil gauche : minimum de 299 μ V pour un maximum de 529 μ V, rapport d'Arden de 177 %. Autrement dit, l'EOG de janvier 2003 s'est nettement amélioré par rapport à celui de mars 2002 mais les réponses ne se sont toujours pas normalisées alors que la patiente est toujours en arrêt de son traitement par ribavirine associée à l'INF α -PEG. Une reprise très prudente du traitement

par INF α -PEG est autorisée si l'état hépatique de la patiente le nécessite, et ceci en concertation avec l'équipe d'Hépatogastro-Entérologie qui suit cette patiente, avec une surveillance ophtalmologique précise comprenant l'étude de l'acuité visuelle, du champ visuel et du fond d'œil, complétée d'un test à l'éblouissement et d'un bilan électrophysiologique complet avec EOG.

DISCUSSION

L'absence d'un EOG de référence avant traitement par INF α associé à la ribavirine nous empêche d'affirmer avec certitude que l'atteinte de l'EOG constatée en mars 2002, après 6 mois de traitement, est dû à ce

traitement. Néanmoins, cette observation est à notre connaissance la première qui montre des anomalies de l'EOG au cours du traitement par INF α -PEG associé à la ribavirine, la patiente n'ayant pris aucun autre traitement durant cette période, ni aucun médicament ayant une quelconque toxicité oculaire dans les années précédentes, en particulier aucun anti-paludéens de synthèse. Dans la littérature, il n'est pas retrouvé de publication faisant état de la pratique de cet examen au cours des rétinopathies toxiques à l'INF α -PEG. Cette observation amène plusieurs réflexions.

Lors de la première cure d'INF α , la patiente n'a pas émis de plainte fonctionnelle. Il se peut qu'il n'y ait pas eu de toxicité lors de l'administration de la forme simple d'INF α ou que la toxicité n'ait pas eu d'expression fonctionnelle verbalisée. L'étude de l'EOG aurait peut-être permis de trouver une atteinte fonctionnelle infra-clinique. La symptomatologie ressentie et l'atteinte de l'EOG persistent après l'arrêt de l'INF α ; l'atteinte de l'EOG perdure après la disparition de la gêne fonctionnelle. Cette persistance de la toxicité après l'arrêt du traitement [16], surtout dans sa forme pégylée, avait amené certains auteurs à proposer une surveillance prolongée de ce traitement à effet retard. Cette forme en association avec la ribavirine permet dans l'hépatite C, 72 % de guérison pour 5 % avec l'INF α simple en monothérapie et devient donc la thérapeutique de choix en adaptant la dose au poids [17].

L'atteinte de l'EOG persiste après la disparition de la gêne : les modifications de l'EOG pourraient donc être un marqueur de l'atteinte après et peut-être avant que celle-ci ne soit l'objet d'une plainte. Dans cette hypothèse, l'EOG pourrait servir d'examen prédictif d'une éventuelle toxicité, qui, si elle est en général réversible, peut être définitive et invalidante chez le sujet à risque [10, 11]. Dans ces cas, l'EOG pourrait faire partie du bilan pré-thérapeutique par INF α comme l'ont proposé en France, les équipes de Saint-Etienne et de Dijon [11, 16] au même titre que l'acuité visuelle, l'examen du fond d'œil, le champ visuel et les PEV.

Enfin et surtout, ces modifications de l'EOG lors du traitement par l'INF α -PEG peuvent aider à comprendre la physiopathologie de cette atteinte oculaire encore méconnue [14, 17]. Cela orienterait vers une atteinte du couplage fonctionnel épithélium pigmenté/neuro-rétine. La toxicité rétinienne semble plus fréquente lors de l'hépatite que lors du mélanome. Elle est plus grave voire irréversible, aboutissant à la perte fonctionnelle chez les sujets à risques [8, 10, 15, 18], avec antécédents vasculaires [15], bien que certains ne retrouvent pas de différences significatives chez les patients avec facteurs de risques vasculaires dans l'apparition de formes sévères. La plus grande fréquence lors de l'hépatite pourrait être due au plus grand nombre de patients traités par INF α que ceux traités pour d'autres pathologies. Il pourrait s'agir également d'un risque majoré par une atteinte concomitante rapportée à l'affection virale [19].

Ces hypothèses demandent à être confirmées par des études portant sur de plus grands nombres de patients, ce qui ne manquera pas d'être fait avec 9 000 nouvelles contaminations par an en France, faisant déclarer l'hépatite C, maladie de santé publique depuis février 2002 [20].

CONCLUSION

Cette observation a montré qu'au cours du traitement de l'hépatite C par INF α -PEG associé à la ribavirine pouvaient exister des altérations de l'EOG. Il s'agit à notre connaissance du premier cas décrit d'atteinte de l'EOG au cours de ce traitement. Cette observation pourrait orienter la pathogénie, encore méconnue de cette toxicité vers une atteinte du couple neuro-rétine/épithélium pigmenté. Cette pathologie iatrogène, souvent réversible, peut conduire à une perte fonctionnelle définitive, ce qui nécessite d'être vigilant pour éviter sa survenue en proposant un bilan pré-thérapeutique et une surveillance comprenant un EOG à valeur prédictive potentielle.

RÉFÉRENCES

1. Halfon P, Cartouzou G, Bourliere M. Les génotypes du virus de l'hépatite C, intérêts en pratique. *Hépatogastro*, 1997;14: 295-303.
2. Pawlatasky JM. Le virus de l'hépatite C. *Médecine/Sciences*, 2002; 18:303-14.
3. Jain K, Lam WC, Waheeb S, Thai Q, Heathcote J. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol*, 2001;85:1171-3.
4. Thoraval F. Épidémiologie de l'hépatite C. *Médecine/Sciences*, 2002;18:315-24.
5. Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. *Médecine/Sciences*, 2002;18:342-452.
6. Poynard T, Mc Hutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on the liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002;122:1303-13.
7. Guyer D, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J *et al.* Interferon associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1993; 111:350-6.
8. Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1998;82:323-5.
9. Hejny C, Sternberg P, Lawson DH, Greiner K, Aaberg TA Jr. Retinopathy Associated with High Dose Interferon Alpha 2b Therapy. *Am J Ophthalmol*, 2001;131:782-7.
10. Saito H, Ebinuma H, Nagata H, Inagaki Y, Saito Y, Wakabayashi K *et al.* Interferon associated retinopathy in a uniform regimen of natural interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Liver*, 2001;21:192-7.
11. Emonet-Mercier E, Touraud JP, Tsan P, Chopard J, Dalac S, Lambert D. Faut-il imposer une surveillance ophtalmologique chez les patients sous interféron Alpha ? *Ann Dermatol Venerol*, 2001; 128:257-60.
12. Schulman JA, Liang C, Kooragalaya LM, King J. Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ophthalmology*, 2003;110:437-42.
13. Tokai R, Ikeda T, Miyaura T, Sato K. Interferon associated retinopathy and cystoid edema. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1077-9.

14. Detry-Morel M, Boschi A, Gehenot M, Geubel A. Bilateral transient visual obscurations with headaches during alpha 2 interferon therapy: a case report. *Eur J Ophthalmol*, 1995;5:271-4.
15. Louvet B, Sales MJ, Souid M, Barbanel C. Rétinopathie à l'interféron à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol*, 1997;20:624-7.
16. Michel JL, Valanconny C, Tchapyguine F. Surveillance ophtalmologique des patients sous Interféron. *Ann Dermatol Venerol*, 2001; 128:257-60.
17. Manesis EK, Moschos M, Brouzas D, Kotsiras J, Petrou C, Theodosiadis G et al. Neurovisual impairment: a frequent complication of alpha interferon treatment in chronic viral hepatitis. *Hepatology*, 1998;27:1441-2.
18. Perez-Alvarez AF, Jimenez-Alonso J, Reche-Molina I, Leon-Ruiz L, Hidalgo-Tenorio C, Sabio JM. Retinal vasculitis and vitreitis in a patient with chronic hepatitis C virus. *Arch Intern Med*, 2001;161:2262.
19. Tu KL, Bowyer J, Schofield K, Harding S. Severe interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:247-8.
20. Loubière S, Ratily M, Moatti JP. Évaluation économique du dépistage et du traitement de l'hépatite C. *Médecine/Sciences*, 2002; 18:325-35.