
LES RÉTINOPATHIES CRISTALLINES

*RASQUIN F.**

ABSTRACT

Crystalline retinopathy is characterized by intraretinal crystalline deposits that, according to their etiology, can be localized in the macular area or, indeed, be found in the entire retina. These deposits can be associated or not to visual loss and electrophysiological perturbations.

Among the toxic drugs leading to this retinopathy are tamoxifen, canthaxanthine, methoxyflurane, talc and nitrofurantoin.

A detailed description of tamoxifen and canthaxanthine toxicity is reported in this chapter.

RÉSUMÉ

La rétinopathie cristalline est caractérisée par des dépôts cristallins intrarétiniens qui, selon l'origine, peuvent être localisés dans la région maculaire ou au contraire s'étendre sur l'entièreté de la rétine. Ces dépôts peuvent s'accompagner ou non d'une baisse d'acuité visuelle et de troubles électrophysiologiques.

Parmi les étiologies médicamenteuses responsables de cette rétinopathie, il y a le tamoxifène, la canthaxantine, le méthoxyflurane, le talc et la nitrofurantoïne.

Une description détaillée de la toxicité au tamoxifène et de la canthaxantine est reprise dans ce chapitre.

KEY WORDS :

crystalline retinopathy, intraretinal deposits, tamoxifen, canthaxanthine, methoxyflurane, talc, nitrofurantoin

MOTS-CLÉS :

rétinopathie cristalline, dépôts intrarétiniens, tamoxifène, canthaxantine, méthoxyflurane, talc, nitrofurantoïne

.....

* *Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles*

INTRODUCTION

Les agents médicamenteux responsables de la rétinopathie cristalline sont le tamoxifène, la canthaxanthine, le méthoxyflurane et le talc.

La toxicité du méthoxyflurane ne sera pas abordée dans ce chapitre car cet agent anesthésiant a été retiré du marché en Belgique suite au développement d'insuffisance rénale sur dépôts de cristaux d'oxalate de calcium dans les reins (3).

Il ne sera également pas décrit les dépôts rétinien de talc observés chez les drogués abusant en intraveineux de médicaments à destinée initialement orale. Outre les dépôts rétinien, des dommages vasculaires peuvent être observés.

Un cas de rétinopathie cristalline a été rapporté chez un patient prenant depuis 19 ans de la nitrofurantoïne, antibiotique conseillé dans les infections urinaires.

Seule la toxicité du tamoxifène, médicament fréquemment utilisé dans les cancers du sein et de la canthaxanthine sera développée au cours de ce chapitre.

LE TAMOXIFÈNE

Le tamoxifène, modulateur des récepteurs oestrogènes, est recommandé comme traitement adjuvant dans les cancers du sein présentant des récepteurs oestrogéniques à un stade précoce ou métastatique (5,24,34).

Il exerce une action agoniste sur les récepteurs oestrogéniques situés au niveau du squelette et du foie, agoniste partiel sur l'endomètre et antagoniste pour le tissu mammaire.

Dans son rôle d'antagoniste, il interfère avec la liaison de l'oestradiol à ses tissus cibles par déplétion des récepteurs cytoplasmiques et inhibition compétitive au site récepteur (4).

Les premières utilisations remontent en 1971 (5). C'est en 1978 que Kaiser-Kupfer et Lippman décrivent les premiers cas de toxicité oculaire chez des patientes ayant pris de hautes doses journalières (240 mg/j à 320 mg/j) pendant plusieurs mois; la dose totale s'échelonnant de 108 g à 230 g (14).

Cette toxicité consistait en dépôts réfractiles dans la région paramaculaire et œdème maculaire. Les rapports plus récents, que ce soit des cas isolés, des études rétrospectives ou prospectives (25,27) font mention de toxicité rétinienne aux doses plus faibles actuellement recommandées de 20 mg/jour. Néanmoins, une étude portant sur 79 patients et 115 sujets contrôles n'a pas mis en évidence de toxicité oculaire attribuable au tamoxifène (16).

L'incidence de la toxicité rétinienne varie selon les études de 0,9% (32) à 11,8% (36). La dose totale minimale responsable d'une rétinopathie est de 6 g, ce qui est une dose très faible et suggère que la toxicité rétinienne n'est pas vraiment dépendante de la dose ingérée.

La symptomatologie de cette rétinopathie toxique est variable allant de l'absence de plainte à une baisse visuelle progressive qui peut être sévère.

Des dépôts réfractiles blanc jaunâtres, intrarétiniens, bilatéraux, confinés dans les couches plexiformes internes et des fibres nerveuses sont présents dans la région maculaire (Fig. 1A). L'angiographie à la fluorescéine révèle dans certains cas un œdème maculaire associé se traduisant par une hyperfluorescence focale tardive (Fig. 1B). Néanmoins, récemment, l'analyse par tomographie par cohérence optique d'un œdème maculaire défini par angiographie a permis de mettre en évidence un kyste fovéolaire en l'absence d'œdème maculaire (11) (Fig. 1C). Les résultats électrophysiologiques ne révèlent pas de perturbations caractéristiques d'une toxicité au tamoxifène, contrairement à la chloroquine. L'électrorétinogramme peut être normal (12) ou montrer une diminution de l'amplitude dans les réponses scotopique et photopique de l'onde a et b (20).

Le tamoxifène est également responsable de dépôts cornéens similaires à ceux engendrés par la chloroquine, et de neuropathie optique (28).

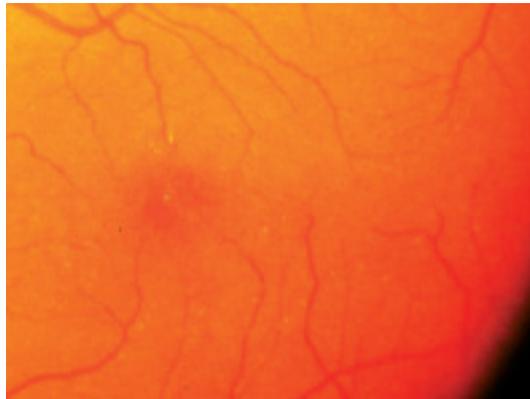


Figure 1A: Dépôts réfractiles intrarétiniens maculaires chez une patiente ayant ingéré 40 mg/j de taxomifène pendant 17 ans (dose totale ingérée: 248 g). L'acuité visuelle est de 4/10 des deux côtés.

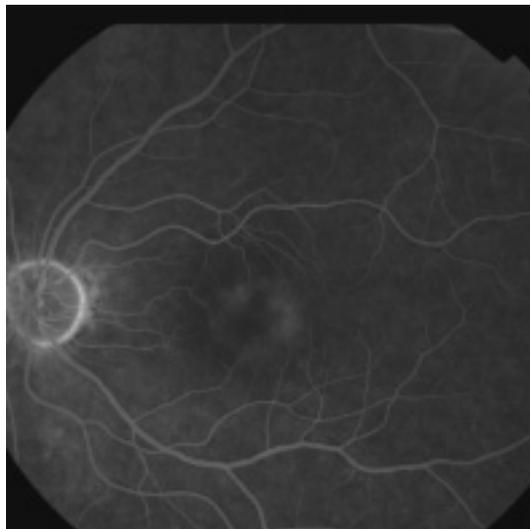


Figure 1B: Temps tardifs de l'angiographie chez la même patiente qu'à la Fig. 1A démontrant une hyperfluorescence maculaire annulaire.

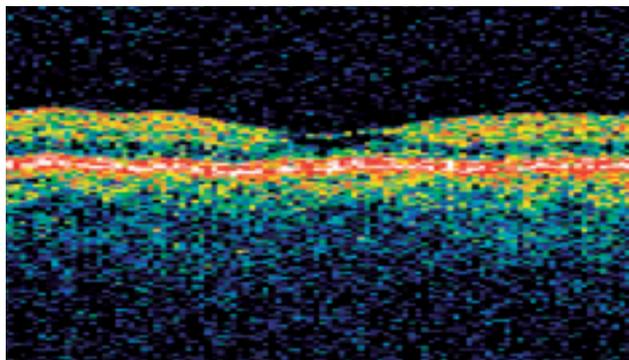


Figure 1C: La tomographie par cohérence optique chez la même patiente qu'à la Fig. 1A met en évidence un kyste fovéolaire en l'absence d'œdème maculaire.

L'évolution de la rétinopathie est variable à l'arrêt du traitement. Selon les auteurs, les dépôts réfractiles peuvent régresser (22) ou non (1,23,27) et il en est de même pour l'œdème maculaire (20,27).

Selon une étude suisse étudiant la réversibilité de la toxicité oculaire, la restauration visuelle est dépendante de la dose totale cumulative. Celle-ci est observée dans 80% des cas lorsque la dose totale est inférieure à 10 g et est de 0% en cas de dose totale supérieure à 100 g (31). Cette irréversibilité de la toxicité rétinienne à haute dose serait secondaire à une dégénérescence axonale (15).

Le mécanisme de toxicité du tamoxifène reste incomplètement élucidé. Néanmoins, il semble commun à d'autres substances comme l'amiodarone et la chloroquine qui partagent des propriétés amphiphiliques cationiques permettant des liaisons réversibles aux lipides polaires. Ces liaisons inhibent le catabolisme normal des lipides et résultent en l'accumulation de complexes drogues-lipides polaires dans les lysosomes (8,17,18).

Cette lipidose lysosomale réduit l'activité de 2 enzymes, à savoir la N-acétyl- β -glucosaminidase et la cathepsine-D dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (33).

L'analyse par microscopie électronique des dépôts rétinien a révélé la présence de petites lésions intracellulaires et de lésions de plus grande taille extracellulaires à l'intérieur et autour des axones qui correspondraient à des produits de dégénérescence axonale (15).

Il ressort des résultats d'études randomisées que le traitement par tamoxifène pendant 5 ans réduit de manière significative le taux de récurrence et de mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Par contre, il n'y a aucune certitude quant au bénéfice du traitement au-delà de 5 ans (10,30,35). Au regard de la durée limitée du traitement pour un bénéfice vital certain, la présence de dépôts réfractiles en l'absence de symptômes visuels n'implique pas nécessairement l'arrêt du traitement. Seule une surveillance régulière est préconisée. Il en est tout autre en cas de baisse d'acuité visuelle associée où l'arrêt du traitement est recommandé.

LA CANTHAXANTINE

La canthaxantine, caroténoïde naturel présent notamment dans les crustacés, le saumon sauvage et les chanterelles, est utilisé depuis de nombreuses années comme colorant alimentaire pour le saumon d'élevage, les poulets et les œufs.

La concentration maximale de canthaxantine apportée dans l'alimentation des poulets et saumons a été réduite de 80 mg/kg à 25 mg/kg et celle des poules à 8 mg/kg en décembre 2003, par une directive européenne en vue d'éviter une toxicité liée au colorant.

Les autres utilisations de la canthaxantine sont dans le domaine dermatologique pour le traitement des photosensibilités cutanées et en cosmétique comme agent bronzant.

Les premiers cas de rétinopathie toxique ont été décrits en 1982 après ingestion de hautes doses de canthaxantine pour des raisons cosmétiques (6).

Cette rétinopathie se caractérise par des dépôts brillants jaunes orangés à disposition annulaire dans la région maculaire et périfovolaire. Ils sont bilatéraux et symétriques, mieux visibles en clichés anérythres.

L'angiographie à la fluorescéine peut être normale ou présenter un anneau périfovolaire hypo-fluorescent par effet de masquage des dépôts rétinien (9).

Les patients sont généralement asymptomatiques.

L'électrooculogramme et la vision des couleurs sont habituellement dans les limites de la normale (19,21,29). L'électrorétinogramme peut être normal (21) ou subnormal (19).

L'adaptation à l'obscurité serait augmentée (19).

L'incidence de la rétinopathie parmi les consommateurs de canthaxantine pure serait de 12 à 14% (2,21). La présence de ces dépôts serait corrélée à la dose totale ingérée. Une rétinopathie a ainsi été décrite chez 50% de patients ayant ingéré 37 g de canthaxantine (2) et chez 100% de ceux ayant absorbé 60 g de colorant (21). De rares cas de maculopathie à la canthaxantine

ont été décrits chez des patients sans notion de supplément de canthaxantine hormis l'apport alimentaire (26). Une hypothèse serait que chez ces patients, les concentrations alimentaires de canthaxantine ont été particulièrement élevées au vu des dosages pratiqués avant la mise en application de la directive européenne. La rétinopathie est lentement réversible à l'arrêt de prise de canthaxantine, ceci s'expliquant par la lente décroissance des concentrations plasmatiques (13).

Les caractéristiques physiopathologiques de la rétinopathie sont encore méconnues. Une analyse par microscopie optique a néanmoins révélé la présence de cristaux dans les couches internes de la rétine, de la papille à l'ora serrata et pas uniquement dans l'aire maculaire (7).

Malgré le caractère asymptomatique de la rétinopathie, l'arrêt des suppléments de canthaxantine est conseillé du fait de la méconnaissance des effets à long terme.

RÉFÉRENCES

- (1) ALWITRY A., GARDNER I. – Tamoxifen maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1402.
- (2) BOUDREAU G., CORTIN P., CORRIVEAU L.A., ROUSSEAU A.P., TARDIF Y., MALENFANT M. – La rétinopathie à la canthaxantine. Etude clinique de 51 consommateurs. *Can J Ophthalmol* 1983; 18: 325-328.
- (3) BULLOCK J.D., ALBERT D.M. – Flecked retina. Appearance secondary to oxalate crystals from methoxyflurane anesthesia. *Arch Ophthalmol* 1975; 93: 26-31.
- (4) CLARK J.H., PECK E.J. Jr, ANDERSON J.N. – Oestrogen reception and antagonism of steroid hormone action. *Nature* 1974; 251: 446-448.
- (5) COLE M.P., JONES C.T.A., TODD I.D.H. – A new anti-estrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI 46474. *Br J Cancer* 1971; 25: 270-275.
- (6) CORTIN P., CORRIVEAU L.A., ROUSSEAU A.P., TARDIF Y., MALENFANT M., BOUDREAU G. – Maculopathie en paillettes d'or. *Can J Ophthalmol* 1982; 17: 103-106.
- (7) DAICKER B., SCHIEDT K., ADNET J.J., BERMOND P. – Canthaxantin retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 189-197.
- (8) DRENCKHAHN D., LÜLLMANN-RAUCH R. – Drug-induced retinal lipidosis. Differential susceptibilities of pigment epithelium and neuroretina toward several amphiphilic cationic drugs. *Exp Mol Pathol* 1978; 28: 360-371.
- (9) ESPAILLAT A., AIELLO L.P., ARRIG P.G., VILLALOBOS R., SILVER P.M., CAVICCHI R.W. – Canthaxantine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 412-413.
- (10) FISHER B., DIGNAM J., BRYANT J., DECILLIS A., WICKERHAM D.L., WOLMARK N. – Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-1542.
- (11) GUALINO V., COHEN S.Y., DELYFER M.N., SAHEL J.A., GAUDRIC A. – Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 757-758.
- (12) HALFELD MENDONCA COSTA R., DHOOGHE M.R.P., VAN WING F., DE ROUCK A.F. – Tamoxifen retinopathy. A case report. *Bull Soc belge Ophtalmol* 1990; 238: 161-168.
- (13) HARMOIS C., SAMSON J., MALENFANT M., ROUSSEAU A. – Canthaxantine retinopathy. Anatomic and functional reversibility. *Arch Ophthalmol* 1983; 107: 538-540.
- (14) KAISER-KUPFER M.I., LIPPMAN M.E. – Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 315-320.
- (15) KAISER-KUPFER M.I., KUPFER C., RODRIGUES M.M. – Tamoxifen retinopathy: a clinicopathologic report. *Ophthalmology* 1981; 88: 89-93.
- (16) LONGSTAFF S., SIGURDSSON H., O'KEEFE M., OGSTON S., PREECE P. – A controlled study of the ocular effects of tamoxifen in conventional dosage in the treatment of breast carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1805-1808.
- (17) LÜLLMANN H., LÜLLMANN-RAUCH R., WASSERMANN O. – Drug-induced phospholipidoses. *CRC Cortical Reviews in toxicology* 1975; 185-218.
- (18) LÜLLMANN H., LÜLLMANN-RAUCH R. – Tamoxifen-induced generalized lipidosis in rats subchronically treated with high doses. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 61: 138-146.
- (19) MCGUINNESS R., BEAUMONT P. – Gold dust retinopathy after the ingestion of canthaxantine to produce skin-bronzing. *Med J Aust* 1985; 143: 622-623.

- (20) MC KEOWN C.A., SWARTZ M., BLOM J., MAGGIANO J.M. – Tamoxifen retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 177-179.
- (21) METGE P., MANDIRAC-BONNEFOY C., BELLAUBE P. – Thésaurismose rétinienne à la canthaxantine. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1984; 95: 547-549.
- (22) MURRAY D.C., GIBSON J.M. – Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye* 1998; 12: 485-496.
- (23) NAYFIELD S.G., GORIN M.B. – Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1018-1026.
- (24) NOLVADEX ADJUVANT TRIAL ORGANIZATION. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. *Lancet* 1983; i: 257-261.
- (25) NOUREDDIN B., SEOUD M., BASHMUR Z., SALEM Z., SHAMSEDDIN A., KHALIL A. – Ocular toxicity in low dose tamoxifen: a prospective study. *Eye* 1999; 13: 729-733.
- (26) OOSTERHUIS J.A., REMKY H., NIJMAN N.M., CRAADIJK A., DE WOLFF F.A. – Canthaxantin-Retinopathie ohne Canthaxantin Einnahme. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989; 194: 110-116.
- (27) PAVLIDIS N.A., PETRIS C., BRIASSOULIS E., KLOUVAS G., PSILAS C., REMPAPIS J., PETROUTSOS G. – Clear evidence that long-term low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. *Cancer* 1992; 69: 2961-2964.
- (28) PUGESGAARD T., VON EYBEN F.E. – Bilateral optic neuritis evolved during tamoxifen treatment. *Cancer* 1986; 58: 383-386.
- (29) SARAUX M., LAROCHE L. – Maculopathie à paillette d'or après absorption de canthaxantine. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1983; 83: 1273-1274.
- (30) SWEDISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for post-menopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543-1549.
- (31) SZCZESNY P.J., STEINER R. – Reversibility of visual symptoms in tamoxifen toxicity depends on total cumulative dose. *Proc Am Assoc Canc Res* 1994; 35: 250.
- (32) TANG R., SHIELDS J., SCHIFFMAN J., LI H., LOCHER D., HAMPTON J., PRAGER T., PARDO G. – Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye* 1977; 11: 295-297.
- (33) TOIMELA T., SALMINEN L., TÄHTI H. – Effects of tamoxifen, toremifene and chloroquine on the lysosomal enzymes in cultured retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol Toxicol* 1998; 83: 246-251.
- (34) TORMEY D.C., SIMON R.M., LIPPMAN M.E., BULL J.M., MYERS C.E. – Evaluation of tamoxifen dose in advanced breast cancer: a progress report. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 1451-1459.
- (35) TORMEY D.C., GRAY R., FALKSON H.C. – For the Eastern Cooperative Oncology Group. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1828-1833.
- (36) VINDING T., NIELSEN N.V. – Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dosage. *Acta Ophthalmol Scand* 1983; 61: 45-50.

.....

Correspondance et tirés à part:

Dr F. RASQUIN
 Service d'Ophtalmologie
 Hôpital Erasme
 Route de Lennik, 808
 B- 1070 Bruxelles
 Téléphone: 02/555.45.14
 Fax: 02/555.67.37
 E-mail: florence.rasquin@erasme.ulb.ac.be