Décompensation endothéliale toxique bilatérale induite par l'amantadine

Thomas Cornut

Nous rapportons le cas d'une patiente de 65 ans ayant consulté en urgence pour une baisse d'acuité visuelle bilatérale et symétrique d'évolution rapidement progressive en une semaine.

Cette patiente présente comme antécédent principal une maladie de Parkinson sévère et précoce, pour laquelle un traitement médical maximal est initié depuis plusieurs années (Azilect, Sifrol, Stalevo, Mantadix, Hexaquine). Elle est par ailleurs en attente d'une stimulation cérébrale profonde.

À l'arrivée, son acuité visuelle est mesurée à 1/20 P14 aux 2 yeux, non améliorable.

L'examen biomicroscopique retrouve un œdème cornéen stromal diffus, bilatéral, avec des plis descemétiques et une buée épithéliale centrale. L'examen de la chambre antérieure est parfaitement calme chez cette patiente phake, aucune goutte endothéliale ni précipité rétrocornéen ne sont notés. La pression intraoculaire ainsi que l'examen du fond d'œil sont sans particularités, bien que rendus difficiles par l'œdème cornéen.

L'examen OCT permet de confirmer et de quantifier l'œdème cornéen, mesuré à plus de 750 microns aux 2 yeux (*figure 1*). La microscopie spéculaire cornéenne est rendue impossible en raison de l'œdème.

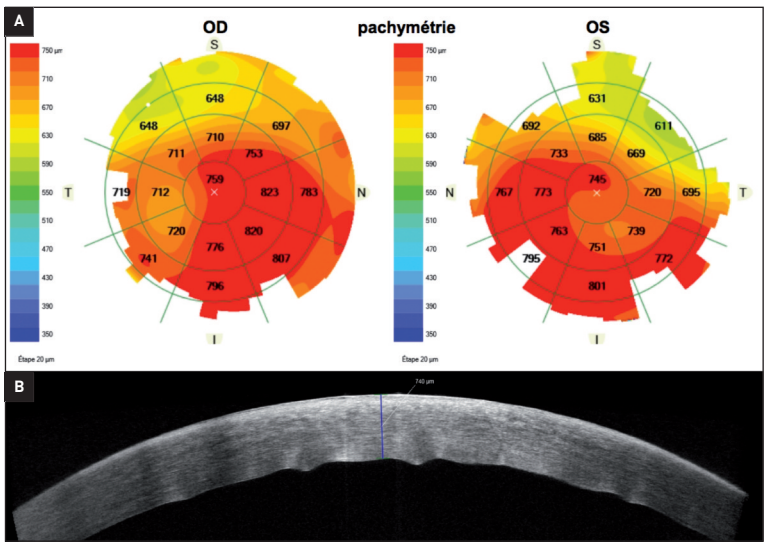


Figure 1. *OCT Spectral Domain.* ***A.*** *Cartes pachymétriques cornéennes.* ***B.*** *Coupes horizontales cornéennes OCT-HD.*

Groupe hospitalier Pellegrin - CHU, Bordeaux.

Il faut noter que cette patiente n'a jamais présenté de flou visuel matinal, et ses examens ophtalmologiques n'ont jamais fait état de gouttes endothéliales.

Le caractère brutal de la symptomatologie, sur une cornée antérieurement saine, ainsi que l'augmentation des doses de certains traitements antiparkinsoniens quelques mois auparavant ont permis de suspecter une cause toxique à cette décompensation.

Discussion

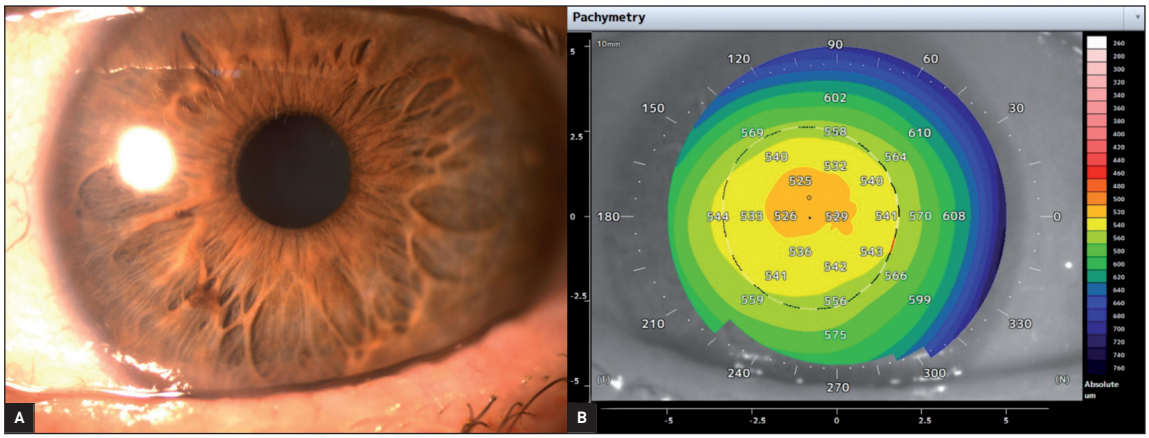
L'amantadine est un traitement exerçant un effet antiparkinsonien sur les signes cardinaux (akinésie, hypertonie) de la maladie et un effet antidyskinétique sur les complications motrices. Il s'agit également d'un traitement antiviral prophylactique de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus *influenzae A*.

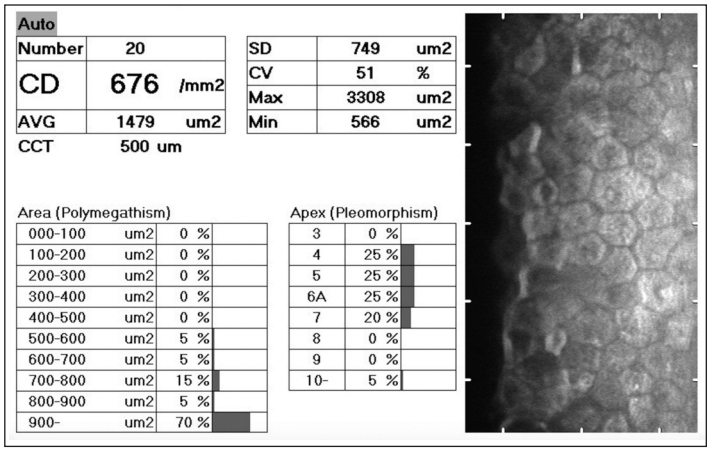
Cette molécule ayant déjà fait l'objet de descriptions de toxicités endothéliales cornéennes, elle est, en accord avec les neurologues, arrêtée au terme d'une décroissance sur quelques jours. Un traitement par collyre anti-œdémateux hyperosmolaire a également été introduit, associé à un traitement lubrifiant.

À 1 un mois d'arrêt du traitement, on constate une amélioration de la symptomatologie fonctionnelle et une récupération de l'acuité visuelle à 5/10 aux 2 yeux. On observe une diminution clinique de l'œdème cornéen avec la persistance de quelques plis descemétiques et la disparition de l'œdème épithélial. Le comptage endothélial n'est toujours pas réalisable mais la pachymétrie retrouve des valeurs proches de 650 microns aux 2 yeux.

À 3 mois, la patiente décrit encore quelques fluctuations d'acuité visuelle mais celle-ci est mesurée à 10/10 P2 aux 2 yeux. L'examen biomicroscopique retrouve des cornées claires, non œdémateuses (*figure 2A*). La pachymétrie au point le plus fin est normalisée à 525 microns (*figure 2B*). Le comptage endothélial en microscopie spéculaire retrouve néanmoins une densité endothéliale diminuée inférieure à 700 cellules/mm^2 (*figure 3*). On retrouve également une augmentation du polymégatisme avec une augmentation du coefficient de variation. Le pléiomorphisme a également augmenté, mais le pourcentage de cellules hexagonales a diminué.

Les premiers cas de décompensations œdémateuses bilatérales induites par l'amantadine ont été décrits dans les années 1990 [1]. Plusieurs cas sont rapportés, avec la résolution complète en plusieurs semaines de l'œdème cornéen à l'arrêt du traitement, mais aussi une déplétion endothéliale parfois majeure





▲ ***Figure 2.***
A. Photographie en lampe à fente de l'œil droit.
B. Carte de pachymétrie cornéenne de l'œil droit.
(Les données de l'œil gauche sont similaires.)

◀ ***Figure 3.*** *Comptage endothélial en microscopie spéculaire de l'œil droit. (Les données de l'œil gauche sont similaires.)*

en microscopie spéculaire. L'œdème cornéen peut parfois être irréversible et une greffe de cornée lamellaire, voire transfixiante, peut être nécessaire. L'étude anatomopathologique des boutons cornéens a pu mettre en évidence une raréfaction globale du nombre de cellules endothéliales avec de larges zones acellulaires, sans gouttes ni inflammation [2]. Du fait de l'absence d'inflammation, les corticoïdes topiques ou généraux sont inefficaces.

D'autre part, la poursuite du traitement après la greffe de cornée expose au risque d'échec de greffe et de décompensation du greffon [3].

Plus récemment, il a été montré dans une population de patients parkinsoniens que l'amantadine était un facteur de risque significatif de développement d'un œdème cornéen de manière dose-dépendante [4]. Celui-ci peut survenir des semaines, des mois ou parfois des années après l'introduction du traitement, mais il apparaît en général au cours des 2 premières années. Le mécanisme sous-jacent reste inconnu, mais différentes hypothèses sont avancées, telle une hypersensibilité idiosyncratique, puisqu'un œdème ne survient pas chez tous les patients sous amantadine [5].

Il faut noter que l'amantadine présente également un passage dans les larmes pouvant conduire à l'apparition de dépôts cornéens et de kératites ponctuées superficielles.

Conclusion

L'amantadine peut provoquer un œdème cornéen souvent réversible, mais qui peut altérer de façon irréversible la densité endothéliale. Il faut savoir évoquer une cause toxique lorsque la chronologie et les symptômes ne concordent pas avec l'évolution naturelle d'une dystrophie de Fuchs.

Références bibliographiques

[1] Blanchard DL. Amantadine caused corneal edema. Cornea. 1990;9(2):181.
[2] Jeng BH, Galor A, Lee MS et al. Amantadine-associated corneal edema potentially irreversible even after cessation of the medication. Ophthalmology. 2008;115(9):1540-4.
[3] Koenig SB, McDermott ML, Simons KB. Nonimmunologic graft failure after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for presumed amantadine-induced corneal edema. Eye Contact Lens. 2009;35(4):209-11.
[4] Lee PY, Tu HP, Lin CP et al. Amantadine use as a risk factor for corneal edema: a nationwide cohort study in Taiwan. Am J Ophthalmol. 2016;171:122-9.
[5] Chang KC, Kim MK, Wee WR, Lee JH. Corneal endothelial dysfunction associated with amantadine toxicity. Cornea. 2008;27(10):1182-5.