

À PROPOS DES AUTEURS



NIERAJ JAIN, M.D. : Nieraj Jain, M.D., est professeur agrégé en ophtalmologie à l'Emory Eye Center d'Atlanta, en Géorgie. Il a obtenu son diplôme de médecine à la Duke School of Medicine, où il a ensuite été résident, puis résident en chef. Il a ensuite effectué des stages en chirurgie vitréo-rétinienne à l'Université du Michigan et en génétique ophtalmique au Casey Eye Institute. Son groupe applique de nouvelles modalités d'imagerie et de tests fonctionnels pour évaluer la progression de la maladie et les résultats des traitements des dégénérescences rétinienne rares. Il étudie également les effets imprévus de divers traitements approuvés par la FDA, et son groupe a été le premier à décrire la maculopathie causée par le polysulfate de pentosane.



EMILY H. JUNG : Emily est une étudiante en quatrième année de médecine à la faculté de médecine de l'Université Emory et étudiante-chercheuse sous la direction du Dr Jain. Elle a terminé ses études de premier cycle en histoire des sciences à l'Université Harvard.

Maculopathie causée par le polysulfate de pentosane : restez à l'affût de cette affection trompeuse

Nieraj Jain, M.D. et Emily H. Jung

Le polysulfate de pentosane sodique (PPS) (Elmiron; Janssen Pharmaceuticals), un médicament utilisé pour traiter les douleurs et l'inconfort de la vessie associés à la cystite interstitielle (CI), a été associé à une maculopathie distinctive mettant en danger la vue des patients¹. Comme dans le cas de la maculopathie causée par l'hydroxychloroquine, l'ophtalmologiste généraliste se doit de connaître cette affection potentiellement évitable. Dans le présent article, nous résumerons brièvement les données probantes appuyant cette association, nous passerons en revue les manifestations cliniques de la maculopathie causée par le PPS et nous fournirons quelques conseils concernant les protocoles de dépistage.

Le polysulfate de pentosane sodique est une macromolécule semi-synthétique de type héparine qui a été approuvée par Santé Canada en 1993 pour le traitement de la cystite interstitielle. La cystite interstitielle, également connue sous le nom de syndrome de la vessie douloureuse, est un syndrome de douleur régionale caractérisé par une gêne chronique au niveau de la vessie et du bassin, et de la fréquence et de l'urgence des mictions. Selon les études, la CI pourrait toucher plus d'un million de personnes rien qu'aux États-Unis². On estime qu'elle représente environ 3 % de toutes les consultations externes en urologie au Canada, voire plus³.

Bien que le mécanisme d'action exact soit inconnu, les effets thérapeutiques du PPS dans le traitement de la CI semblent provenir de sa ressemblance avec les glycosaminoglycanes et de sa capacité à adhérer à la muqueuse de la paroi de la vessie et à contrôler la perméabilité cellulaire, agissant ainsi comme un tampon entre les irritants de l'urine et l'épithélium de la vessie⁴. Le PPS est approuvé pour un usage oral uniquement, mais l'administration intravésicale a été utilisée comme solution de rechange⁵. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le PPS sont la perte de cheveux, la diarrhée, les nausées, les douleurs d'estomac, les maux de tête, les vertiges, les éruptions cutanées et les anomalies de la fonction hépatique. Deux effets indésirables graves ont été rapportés : une augmentation des saignements et une maculopathie pigmentaire.

Notre groupe a décrit pour la première fois en 2018 une maculopathie distinctive parmi six patients suivant un traitement à long terme par le PPS¹. Depuis, plusieurs autres études menées dans de nombreux centres ont corroboré cette constatation⁶.

UNE FORTE ASSOCIATION

Plusieurs études ont relevé une association entre l'utilisation à long terme du PPS et une maculopathie pigmentaire unique. Dans une étude rétrospective de 2019, dans un centre tertiaire spécialisé en ophtalmologie, 14 des 219 patients atteints de CI présentaient la maculopathie caractéristique⁷. Ces 14 cas se trouvaient exclusivement parmi les 80 patients ayant déclaré avoir déjà été traités par le PPS; il n'y avait pas un seul cas de cette maculopathie caractéristique parmi les 139 patients atteints de CI sans antécédents d'utilisation du PPS. Par ailleurs, parmi toutes les expositions aux médicaments et autres covariables évaluées, le seul facteur de risque significativement associé à la présence de cette maculopathie pigmentaire était l'exposition au PPS (rapport de cotes de 11,25, IC à 95 % : 3,69 à 34,33)⁷. Des études ultérieures menées de manière indépendante dans de nombreux centres ont rapporté une relation dose-réponse significative entre l'exposition au PPS et la présence d'une maculopathie⁸⁻¹³. Une étude de 2020 a démontré des taux de prévalence de 13 %, 30 % et 42 % chez les patients ayant une exposition cumulée au PPS de 500 à 999 grammes (g), de 1 000 à 1 499 g et de plus de 1 500 g, respectivement⁸. Dans une autre étude réalisée en début d'année, les chercheurs ont mis en évidence des taux de prévalence de 46 % et de 83 % chez les patients présentant des expositions cumulées au PPS de 1 500 à 2 000 g et de 2 000 g ou plus¹¹.

Des études réalisées à partir de grandes bases de données administratives de demandes de remboursement ont donné des résultats mitigés. Dans une étude de 2019 portant sur une analyse des données sur les demandes de remboursement, les auteurs ont rapporté que l'exposition au PPS était associée de manière significative à un nouveau diagnostic de maculopathie sept ans après l'amorce du traitement par le médicament¹⁴. En revanche, une autre étude réalisée à partir de bases de données sur les demandes de remboursement n'a pas relevé d'association significative entre l'exposition au PPS et un nouveau diagnostic de maculopathie¹⁵. Cependant, lors de l'évaluation de ces études, les cliniciens doivent être conscients des limites inhérentes à ces ensembles de données, qui comprenaient des visites de patients ayant eu lieu avant la reconnaissance généralisée de cette nouvelle maculopathie. Dans cette deuxième étude, seulement 0,26 % des utilisateurs de PPS avaient été exposés au moins cinq ans au médicament, et seulement 29 % de l'ensemble des patients avaient été soumis à un examen oculaire¹⁵. Il est

probable que les patients présentant une affection précoce ou légère ne présentaient pas de signes notables à l'examen. De plus, les examens oculaires dans ces études pourraient avoir été faits à tout moment et pas nécessairement à la fin de la période d'observation, lorsque la maculopathie était la plus susceptible de se manifester¹⁶.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'utilisation à long terme du PPS semble être le principal facteur de risque d'apparition de la maculopathie caractéristique. La série initiale de 2018 faisait état d'une durée médiane de traitement de 186 mois (plage de 144 à 240 mois) et d'une exposition cumulée médiane de 2 263 g (plage de 1 314 à 2 774 g)¹. Les études ultérieures ont corroboré ce constat, bien que plusieurs cas aient été relevés après seulement trois ans d'utilisation du PPS¹⁷. La prévalence de cette pathologie demeure floue, mais nous sommes d'avis que les estimations les plus proches à ce jour ont été rapportées par l'étude susmentionnée réalisée à partir du système de santé Kaiser Permanente de la Californie du Nord [13 %, 30 % et 42 % chez les patients ayant une exposition cumulée au PPS de 500 à 999 g (4,6 à 9,1 ans à la dose quotidienne standard), de 1 000 à 1 499 g (9,2 à 13,7 ans), et de plus de 1 500 g (plus de 13,8 ans), respectivement]⁸.

Les patients atteints de l'affection rapportent souvent une difficulté à lire, une vision floue et un temps d'adaptation à l'obscurité prolongé. Bien que la plupart des patients aient préservé leur acuité visuelle, il y a eu des cas de perte d'acuité visuelle, généralement en raison d'une atrophie progressive de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) ou d'une néovascularisation maculaire. Une étude prospective portant sur la fonction visuelle en présence d'une maculopathie causée par le PPS a démontré que les patients peuvent présenter un handicap visuel important malgré une acuité visuelle relativement préservée, ainsi que des effets marqués sur la fonction visuelle à faible luminosité¹⁸.

À l'examen, la maculopathie causée par le PPS peut présenter une certaine ressemblance avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et les

dystrophies maculaires. Une vaste étude menée dans notre établissement a révélé que 43 % et 29 % des patients avaient initialement reçu un diagnostic de dystrophie maculaire et de DMLA, respectivement¹⁹. Après une évaluation plus approfondie, toutefois, ces affections peuvent être différenciées les unes des autres grâce à des techniques d'imagerie multimodale^{20,21}.

L'examen du fond de l'œil sous dilatation peut mettre en évidence des taches pigmentées parafovéales parmi des dépôts sous-rétiniens jaunâtres dans le cas d'une maladie légère, et une atrophie paracentrale de l'EPR dans le cas d'une maladie de stade avancé (**Figure 1**). Ces observations peuvent être très subtiles chez certains patients, c'est pourquoi l'imagerie moderne du fond de l'œil est un élément essentiel de l'évaluation diagnostique. L'imagerie par autofluorescence du fond de l'œil montre un motif frappant de taches hypo-autofluorescentes et hyperfluorescentes denses, symétriques d'un œil à l'autre et touchant généralement la macula centrale. Dans certains cas, ces changements peuvent s'étendre bien au-delà des arcades vasculaires. L'imagerie de réflectance dans le proche infrarouge et la tomographie par cohérence optique (TCO) peuvent également aider à établir un diagnostic de maculopathie causée par le PPS, en particulier dans les cas de maladie bénigne. La TCO peut aider à distinguer cette affection de la DMLA typique. Les yeux atteints de maculopathie causée par le PPS présentent souvent un épaississement nodulaire focal de l'EPR qui projette une ombre sur la choroïde sous-jacente. Ces « bosses » à la TCO semblent se situer au niveau de l'EPR lui-même et diffèrent des corps colloïdes typiques ou des dépôts drusénoïdes sous-rétiniens de la DMLA, qui semblent se situer respectivement en dessous ou au-dessus de l'EPR²¹.

À ce jour, aucun autre facteur de risque de l'apparition de la maculopathie causée par le PPS n'a été identifié. De petites études ont évalué les facteurs de risque potentiels, comme les antécédents de tabagisme, les maladies touchant les reins, le foie et la rate, et l'indice de masse corporelle; cependant, aucune association significative n'a été démontrée^{7,19}. De plus, aucune variante génétique associée à la maculopathie causée par le PPS n'a été identifiée à ce jour.

PRISE EN CHARGE

Il n'existe actuellement aucun traitement connu à la maculopathie causée par le PPS. Ainsi, après le diagnostic, les patients et les cliniciens devraient discuter d'un arrêt possible du traitement médicamenteux. Si la décision est prise de poursuivre le traitement par le PPS, les patients présentant une maculopathie confirmée doivent continuer à subir régulièrement des évaluations complètes de la rétine. Il est important de noter que de multiples rapports ont fait état de séquelles traitables mettant en péril la vision, notamment l'OMC et la néovascularisation maculaire^{9,19,22}. Les patients atteints d'OMC ont bien répondu à un large éventail de traitements, notamment aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et aux inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV), et des rapports ont fait état d'une prise en charge réussie de la néovascularisation maculaire par des anti-FCEV^{19,22-24}.

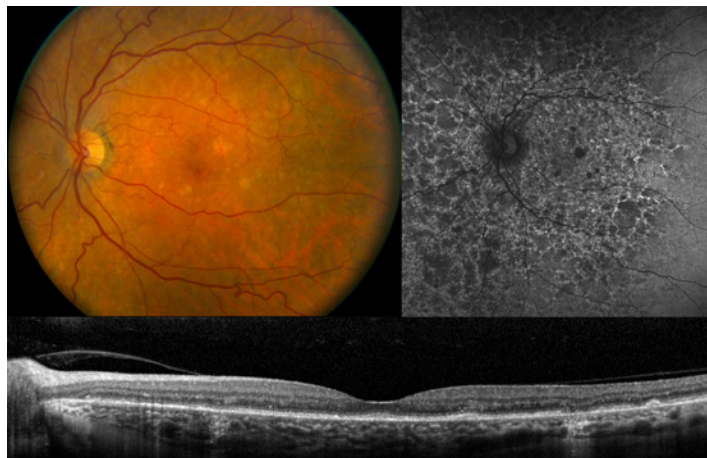


Figure 1 : Imagerie multimodale du fond de l'œil gauche d'un patient atteint de maculopathie causée par le polysulfate de pentosane. (En haut à gauche) photo couleur du fond de l'œil; (en haut à droite) image par autofluorescence du fond de l'œil; (en bas) tomographie par cohérence optique; images reproduites avec l'aimable autorisation de Nieraj Jain, M.D.

Des études évaluant le pronostic à long terme après l'arrêt du PPS suggèrent une absence de régression de la maladie. Une étude rétrospective a été réalisée en 2020 auprès de 11 patients atteints de l'affection et qui ont fait l'objet d'un suivi pendant une durée médiane de 11,5 mois après l'arrêt du PPS²⁵. Les patients qui présentaient une atrophie au départ ont connu une augmentation de l'atrophie à un taux de croissance linéarisé médian de 0,32 mm/an (écart interquartile [EI] de 0,13 à 0,38 mm/an), et certains patients ne présentant pas d'atrophie au départ présentaient une nouvelle atrophie incomplète de l'EPR et de la rétine externe à la TCO²⁵. À titre de comparaison, la croissance de l'atrophie géographique, une forme avancée de dégénérescence maculaire non néovasculaire liée à l'âge, a été estimée à 0,33 mm/an (EI de 0,31 à 0,35 mm/an)²⁶. Plusieurs rapports de cas ont révélé que certains patients ont développé les premiers symptômes de la maculopathie causée par le PPS plusieurs années (jusqu'à six ans) après l'arrêt du PPS^{19,25,27,28}.

DÉPISTAGE

En octobre 2019, Santé Canada a approuvé des modifications à la monographie d'Elmiron, notant le risque de maculopathie pigmentaire. En juin 2020, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé des modifications à la monographie d'Elmiron. En octobre de la même année, Santé Canada a ajouté la mention des antécédents de toute maladie maculaire comme une contre-indication à l'utilisation du PPS et a recommandé que pour les patients présentant des affections ophtalmologiques préexistantes, un examen rétinien complet, incluant la photographie en couleur du fond de l'œil, la TCO et l'imagerie par autofluorescence, soit réalisé avant le début du traitement par le PPS.

Dans notre institution, on recommande que les patients qui amorcent un traitement par le PPS subissent un dépistage de base et un dépistage annuel par la suite, et qu'un examen du fond de l'œil, une TCO, une imagerie par autofluorescence et une imagerie de réflectance dans le proche infrarouge soient réalisés. Compte tenu de l'utilisation de l'imagerie multimodale du fond de l'œil, les spécialistes de la rétine seront peut-être plus à l'aise d'effectuer ces examens. Les cliniciens doivent envisager un traitement selon la dose et la durée les plus faibles nécessaires à la prise en charge de la maladie, et explorer les autres traitements possibles de la CI, dans la mesure du possible.

En résumé, les ophtalmologistes devraient prendre connaissance de cette maculopathie nouvellement reconnue, évitable et mettant en péril la vision, qui est associée à l'utilisation à long terme du PPS. Étant donné que le PPS est utilisé depuis des décennies, de nombreux patients aux affections sous ou non diagnostiquées se trouvent peut-être déjà dans nos cliniques. À partir de maintenant, les ophtalmologistes et les prescripteurs de PPS devraient envisager de mettre en place des programmes de dépistage à l'aide de l'imagerie multimodale du fond de l'œil et de limiter la dose et la durée du traitement dans la mesure du possible. Les études en cours permettront probablement d'accroître notre compréhension de la prévalence et des manifestations cliniques de cette maculopathie distinctive.

Les auteurs tiennent à remercier Kunjal Kothari pour son aide dans la compilation des recherches pour cet article.

Références

- Pearce WA, Chen R, Jain N. Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmology*. Nov 2018;125(11):1793-1802. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.026
- Interstitial Cystitis (Painful Bladder Syndrome). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIIDDK). July 2017. Disponible sur : <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/interstitial-cystitis-painful-bladder-syndrome/definition-facts>. Accessed 23 January 2022.
- Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urologic practice: the Canadian PIE Study. *Urology*. Nov 2005;66(5):935-40. doi:10.1016/j.urology.2005.05.007
- Janssen Pharmaceuticals. Elmiron (pentosan polysulfate sodium) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration. March 2021. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020193s014bl.pdf. Accessed 5 January 2022.
- Elmiron - intravesical instillation. Janssen Pharmaceuticals. 5 April 2021. Disponible sur : <https://www.janssenmd.com/elmiron/dosage-and-administration/administration-routes/elmiron-intravesical-instillation?disclaimer&tid=171990374961d5dfc3abf47.64211558>. Accessed 5 January 2022.
- Lindeke-Myers A, Hanif AM, Jain N. Pentosan polysulfate maculopathy. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 2022;67(1):83-96. doi:10.1016/j.survophthal.2021.05.005
- Hanif AM, Shah R, Yan J, et al. Strength of Association between Pentosan Polysulfate and a Novel Maculopathy. *Ophthalmology*. Oct 2019;126(10):1464-1466. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.024
- Vora RA, Patel AP, Melles R. Prevalence of Maculopathy Associated with Long-Term Pentosan Polysulfate Therapy. *Ophthalmology*. Jun 2020;127(6):835-836. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.017
- Wang D, Au A, Gunnemann F, et al. Pentosan-associated maculopathy: prevalence, screening guidelines, and spectrum of findings based on prospective multimodal analysis. *Can J Ophthalmol*. Apr 2020;55(2):116-125. doi:10.1016/j.cjco.2019.12.001
- Higgins K, Welch RJ, Bacorn C, et al. Identification of Patients with Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy through Screening of the Electronic Medical Record at an Academic Center. *J Ophthalmol*. 2020;2020:8866961. doi:10.1155/2020/8866961
- Phillip AM, Wannamaker KW, Miller DM. Prevalence and Dose Dependency Analysis of Pentosan Polysulfate Sodium Maculopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. Jan 26 2022;1-6. doi:10.1080/09286586.2022.2031227
- Kalbag NS, Maganti N, Lyon AT, Mirza RG. Maculopathy Secondary to Pentosan Polysulfate Use: A Single-Center Experience. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:513-519. doi:10.2147/oph.S285013
- Leung EH, Sharma S, Levie-Sprick A, Lee GD, Cho H, Mukkamala K. Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Pigmentary Retinopathy: Risk Factors and Fundus Findings. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4809-4816. doi:10.2147/oph.S340041
- Jain N, Li AL, Yu Y, VanderBeek BL. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort. *Br J Ophthalmol*. Aug 2020;104(8):1093-1097. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314765
- Ludwig CA, Vail D, Callaway NF, Pasricha MV, Moshfeghi DM. Pentosan Polysulfate Sodium Exposure and Drug-Induced Maculopathy in Commercially Insured Patients in the United States. *Ophthalmology*. Apr 2020;127(4):535-543. doi:10.1016/j.ophtha.2019.10.036
- VanderBeek BL, Jain N. Re: Ludwig et al.: Pentosan polysulfate sodium exposure and drug-induced maculopathy in commercially insured patients in the United States (*Ophthalmology*. 2020;127:535-543). *Ophthalmology*. May 2020;127(5):e35-e36. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.004
- Jain N, Liao A, Garg SJ, et al. Expanded Clinical Spectrum of Pentosan Polysulfate Maculopathy: A Macula Society Collaborative Study. *Ophthalmol Retina*. Mar 2022;6(3):219-227. doi:10.1016/j.oret.2021.07.004
- Lyons RJ, Brower J, Jain N. Visual Function in Pentosan Polysulfate Sodium Maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 2 2020;61(13):33. doi:10.1167/iov.61.13.33
- Hanif AM, Armenti ST, Taylor SC, et al. Phenotypic Spectrum of Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy: A Multicenter Study. *JAMA Ophthalmol*. Nov 1 2019;137(11):1275-1282. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.3392
- Barnes AC, Hanif AM, Jain N. Pentosan Polysulfate Maculopathy versus Inherited Macular Dystrophies: Comparative Assessment with Multimodal Imaging. *Ophthalmol Retina*. Dec 2020;4(12):1196-1201. doi:10.1016/j.oret.2020.05.008
- Christiansen JS, Barnes AC, Berry DE, Jain N. Pentosan polysulfate maculopathy versus age-related macular degeneration: comparative assessment with multimodal imaging. *Can J Ophthalmol*. Feb 2022;57(1):16-22. doi:10.1016/j.cjco.2021.02.007
- Mishra K, Patel TP, Singh MS. Choroidal Neovascularization Associated with Pentosan Polysulfate Toxicity. *Ophthalmol Retina*. Jan 2020;4(1):111-113. doi:10.1016/j.oret.2019.08.006
- Abou-Jaoude MM, Davis AM, Fraser CE, et al. New Insights Into Pentosan Polysulfate Maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. Jan 1 2021;52(1):13-22. doi:10.3928/23258160-20201223-04
- De Laroche-Liere E, Bourgault S. Pentosan polysulfate sodium-induced pigmentary maculopathy with non-leaking cystoid macular edema successfully treated with anti-VEGF therapy. *Retin Cases Brief Rep*. Jun 5 2020;doi:10.1097/icb.0000000000001013
- Shah R, Simonett JM, Lyons RJ, Rao RC, Pennesi ME, Jain N. Disease Course in Patients With Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy After Drug Cessation. *JAMA Ophthalmol*. Aug 1 2020;138(8):894-900. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.2349
- Wang J, Ying GS. Growth Rate of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis of Natural History Studies and Implications for Designing Future Trials. *Ophthalmic Research*. 2021;64(2):205-215. doi:10.1159/000510507
- Barnett JM, Jain N. Potential new onset clinically detectable pentosan polysulfate maculopathy years after drug cessation. *Retin Cases Brief Rep*. Nov 17 2020;doi:10.1097/icb.0000000000001090
- Huckfeldt RM, Vavvas DG. Progressive Maculopathy After Discontinuation of Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. Oct 1 2019;50(10):656-659. doi:10.3928/23258160-20191009-10