

IATROGÉNÉCITÉ OCULAIRE DES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

T MAALOUF, P TRECHOT, A RASPILLER

Les effets iatrogéniques oculaires sont multiples. La démarche de l'omnipraticien doit se situer à deux niveaux : faire effectuer une surveillance ophtalmologique systématique pour dépister une atteinte iatrogénique (glaucome cortisonique, atteinte rétinienne due aux antipaludéens de synthèse) ; et savoir rapporter l'apparition d'une symptomatologie à un effet induit par un médicament (œil sec, halos colorés, baisse d'acuité visuelle).

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Tout médicament peut induire des effets secondaires indésirables. Les effets iatrogéniques oculaires sont souvent méconnus et parfois graves. Les produits incriminés sont nombreux et ont fait l'objet de multiples publications^[1].

Il nous a paru utile de limiter cet exposé aux grandes classes médicamenteuses pouvant être responsables d'une iatrogénéité oculaire (tableau I). Il faudra aussi, et a contrario, garder en mémoire que des formes topiques comme les collyres peuvent être à l'origine d'effets systémiques.

Tableau I. – Principales classes médicamenteuses pouvant induire une iatrogénéité oculaire.

- corticoïdes
- APS
- antituberculeux
- anti-inflammatoires (AINS, D-pénicillamine, indométacine...)
- dérivés de la vitamine A
- médicaments à visée cardiovasculaire (amiodarone, maléate de perhexiline...)
- phénothiazines
- contraceptifs oraux
- plus rarement : β -bloquants, ciclosporine, antiépileptiques...

ÉTUDE ANALYTIQUE

● Corticoïdes (tableau II)

Les corticoïdes sont largement utilisés dans de nombreuses indications sous des formes galéniques différentes. Leurs complications oculaires doivent être connues^[1].

Tableau II. – Iatrogénéité oculaire des corticoïdes.

- Glaucome cortisonique (quatre formes cliniques)
- Cataracte cortisonique
- Neuropathie optique antérieure
- Rétinopathie cortisonique
- Réactivation d'un processus infectieux oculaire (viral, fongique, tuberculeux...)

Glaucome cortisonique

Les premières observations rapportant l'effet hypertonique oculaire des corticoïdes remontent à 1950 et ont été le point de départ de très nombreux travaux.

Sur le plan clinique, on distingue quatre formes.

■ La forme chronique est de loin la plus fréquente. L'œil est blanc et indolore. Les altérations du champ visuel ne deviennent gênantes que vers la fin de l'évolution naturelle du glaucome, c'est-à-dire la cécité. Le diagnostic est alors évident : hypertonie élevée autour de 40 mmHg, scotome, excavation et atrophie de la papille ; l'atrophie prédomine si l'hypertonie est très forte.

■ La forme aiguë est très rare. Après 2 à 8 jours de traitement, le tonus oculaire s'élève fortement et entraîne alors douleurs susorbitaires, brouillard visuel, vision de halos colorés, rougeur oculaire à prédominance périkeratique et mydriase aréflexique. La symptomatologie revêt l'aspect bruyant d'une crise de glaucome aiguë par fermeture de l'angle, mais la chambre antérieure est profonde et l'angle iridocoméen est ouvert.

■ Une buphtalmie est exceptionnelle. Elle se développe avant l'âge de 3 ans, souvent sur un terrain de glaucome congénital à la suite, par exemple, d'une corticothérapie locale pour une imperméabilité des voies lacrymales.

■ La forme associée ou compliquant une uvéite est une situation ophtalmologique délicate nécessitant un suivi attentif pour adapter la stratégie thérapeutique à l'inflammation.

Les quatre formes du glaucome cortisonique :

- forme chronique, la plus fréquente ;
- forme aiguë, très rare ;
- buphtalmie, exceptionnelle ;
- forme associée ou compliquant une uvéite.

Si le traitement par corticoïdes n'est pas interrompu, l'évolution vers la cécité est inéluctable.

Les facteurs prédisposants sont multiples et peuvent être liés à la susceptibilité individuelle, à l'âge ou au mode d'administration. Les enfants sont plus à risque que les adultes. L'administration locale est responsable d'un grand nombre de glaucomes cortisoniques, alors que l'administration par voie générale est rarement, mais tardivement, responsable de cet effet secondaire.

L'action hypertonisante du corticoïde utilisé est d'autant plus forte que son pouvoir anti-inflammatoire est marqué.

La pathogénie de l'hypertonie oculaire réside dans l'augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Si le traitement par corticoïdes n'est pas arrêté, l'évolution vers la cécité est inéluctable. Cela pose un problème pour des affections générales graves où il faudra trouver un compromis entre la réduction des doses et un traitement médical ou chirurgical du glaucome cortisonique.

À l'arrêt des corticoïdes, le retour à la normale du tonus s'effectue normalement en quelques semaines ou mois si le traitement n'a pas excédé 2 mois. Pour une durée de traitement comprise entre 2 mois et 1 an, la normalisation spontanée ne survient que dans 50 % des cas environ et très rarement au-delà de 1 an de traitement.

Cataracte cortisonique

La cataracte induite par les corticoïdes peut survenir lors d'un traitement local ou général. Les manifestations se présentent sous la forme d'une opacification capsulaire postérieure et/ou de vacuoles intracristalliniennes. Ces altérations peuvent rester stationnaires ou régresser à l'arrêt du traitement, bien que des évolutions vers une opacification complète aient été notées, malgré l'arrêt du traitement, nécessitant alors une intervention chirurgicale. Le délai d'apparition de la cataracte est très variable et elle est plus fréquente lors d'un traitement local. L'unilatéralité est possible en cas de traitement local unilatéral. Certaines maladies rhumatologiques, l'asthme, l'eczéma, le syndrome néphrotique ainsi que le traitement préventif du rejet d'organes bénéficient d'une corticothérapie prolongée induisant des cataractes. L'atteinte est le plus souvent bilatérale avec une possibilité de décalage dans l'apparition de l'opacification entre les deux yeux. Certains auteurs parlent d'une cataracte dose dépendante : ainsi la dose journalière de 15 mg de prednisone pendant au moins 1 an serait nécessaire pour induire cet effet, mais des opacifications capsulaires postérieures ont été signalées avec des traitements de durée inférieure à 1 an. La notion de « dose seuil » devrait être modulée en fonction de la susceptibilité personnelle. De plus, aucune étude à ce jour n'a montré une différence de potentiel cataractogène selon le corticoïde employé et selon la voie utilisée.

Autres effets secondaires de la corticothérapie

■ Neuropathie optique antérieure

Un œdème papillaire par hypertension intracrânienne est décrit. Dans la plupart des cas, il s'agit d'enfants ayant été traités de façon prolongée par une corticothérapie à forte dose et qui ont subi, par la suite, une réduction trop rapide de cette thérapeutique. Ce syndrome pseudotumoral résulterait d'un œdème cérébral par insuffisance surrénalienne. Cette complication reste cependant rare.

■ Rétinopathie cortisonique

Il s'agit en fait d'un facteur favorisant la survenue d'une chorioretinite séreuse centrale lors d'une corticothérapie à fortes doses.

■ Réactivation d'un processus infectieux

Le rôle néfaste de la corticothérapie locale est bien connu dans les affections virales et fongiques. La corticothérapie locale est contre-indiquée en cas de suspicion d'herpès oculaire par exemple. Par ailleurs, une corticothérapie par voie générale et à fortes doses peut, du fait de l'immunosuppression induite, réactiver un foyer de tuberculose oculaire.

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de corticothérapie prolongée :

- ✓ examen ophtalmologique de référence avant de débiter le traitement (aspect du cristallin, tonus oculaire...);
- ✓ examen renouvelé après 4 semaines de traitement, puis régulièrement (tous les 4 mois);
- ✓ discuter la poursuite du traitement en cas d'hypertonie ou d'opacification cristallinienne.

● Antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse (APS) sont surtout utilisés comme antimalariques et comme anti-inflammatoires dits d'action lente^[6].

Atteinte rétinienne

La chloroquine se fixe dans tous les tissus en se liant avec les nucléoprotéines et les acides nucléiques intracellulaires. Elle a une forte affinité pour les tissus pigmentés où elle s'accumule. Son élimination très lente explique la gravité de l'atteinte rétinienne.

Les stades de la rétinopathie induite par les APS sont décrits ci-dessous.

■ La prémaculopathie est le témoin d'une imprégnation de la rétine sans signe fonctionnel. Elle comprend une perte du reflet fovéal et une modification de la répartition du pigment maculaire. L'électrophysiologie est subnormale à ce stade.

■ Le stade incipiens de la maculopathie traduit les premiers signes fonctionnels de l'intoxication. Il est caractérisé par un abaissement des seuils périphovéolaires sans atteinte de l'acuité visuelle centrale ; c'est une périphovéolopathie pure. Elle s'accompagne d'une altération de la vision des couleurs. La perturbation électrophysiologique est inconstante et les modifications du fond d'œil et de l'angiographie fluorescéinique sont peu importantes.

■ La maculopathie confirmée est caractérisée par une baisse de l'acuité visuelle avec une gêne en vision paracentrale par non-perception des objets situés près de l'axe visuel. Les modifications du fond d'œil, discrètes au début, intéressent l'épithélium pigmentaire qui prend un aspect finement granuleux, le reflet fovéolaire a disparu, les limites maculaires sont floues et l'aspect en « bave d'escargot » apparaît. L'image caractéristique en « œil de bœuf » se constitue avec une plage centrale fovéolaire sombre entourée d'une couronne plus claire d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et d'une deuxième couronne foncée, composée de mottes pigmentées. L'angiographie fluorescéinique révèle les défauts de l'épithélium pigmentaire. L'électrophysiologie est alors très perturbée.

■ La rétinopathie évoluée : elle survient en cas de poursuite du traitement mais aussi parfois après l'arrêt de celui-ci. L'acuité s'abaisse à 1/10 avec une périphovéolopathie toujours reconnaissable, puis la cécité s'installe. Le champ visuel se rétrécit et la

vision chromatique évolue vers l'achromatopsie. La rétine prend un aspect « poivre et sel » par alternance de grains pigmentés et de petites plages atrophiques. À ce stade, une atrophie complète de l'épithélium pigmentaire maculaire est notée. L'angiographie confirme l'atrophie et l'électrophysiologie est éteinte.

Les quatre stades de la rétinopathie induite par les APS :

- prémaculopathie ;
- stade incipiens ;
- maculopathie confirmée ;
- rétinopathie évoluée.

L'évolution de la rétinopathie à l'arrêt des APS est le plus souvent la suivante :

- amélioration et régression parfois complète au stade incipiens ;
- stabilisation au début du stade de maculopathie confirmée ;
- aggravation dans les formes évoluées ;
- apparition et développement de la rétinopathie après la fin du traitement jusqu'à un délai de 7 ans.

Il faut souligner l'absence de traitement curatif efficace puisque des cellules rétinienne sont détruites.

Règles de prescription des APS

Elles sont fondamentales car il s'agit d'un effet toxique et non d'une réaction idiosyncrasique. Au début, on appréciait la dose cumulative en sachant que si la rétinopathie pouvait apparaître à partir de 100 g, elle se manifestait surtout à partir d'une dose cumulée de 300 g. Puis on a constaté que la dose quotidienne était également un facteur très important. Depuis l'étude rétrospective de Mackenzie en 1983, on conseille une dose quotidienne inférieure à 4 mg/kg/j de chloroquine, soit 250 mg/j pour un sujet de 65 kg ayant des fonctions hépatiques et rénales normales. Ainsi, un traitement d'une dizaine d'années est possible avec un faible risque. Ces règles s'appliquent principalement au traitement des collagénoses.

La prophylaxie du paludisme nécessitant des doses beaucoup plus faibles, les cas de rétinopathies y sont rares et découlent d'un surdosage et/ou d'un manque de surveillance.

Une rétinopathie peut se constituer chez le fœtus et l'arrêt du traitement est donc conseillé pendant la grossesse.

Il ne faut pas oublier qu'une rétinopathie débutante peut continuer d'évoluer gravement à l'arrêt des APS et qu'il n'y a pas de traitement efficace à lui opposer.

Autres effets secondaires

Les autres effets secondaires oculaires des APS sont, pour la plupart, rares et réversibles à l'arrêt du traitement. Ils peuvent toucher :

- la comée : il s'agit de dépôts épithéliaux blancs jaunâtres ou grisâtres, sans retentissement sur l'acuité visuelle ; de rares cas d'éblouissement ou de photophobie sont rapportés en cas de dépôts très nombreux ;
- le cristallin : de très rares opacités fines blanches sous-capsulaires sont décrites sans véritable retentissement sur l'acuité visuelle ;
- la musculature extrinsèque : une diplopie, exceptionnelle, peut être observée par atteinte de la musculature extrinsèque (neuromyopathie), après traitement prolongé. La chloroquine à une dose quotidienne d'au moins 500 mg détermine, chez 40 % des sujets, une parésie de l'accommodation qui débute 2 heures après l'ingestion de celle-ci, devient maximum entre la 4^e et la 6^e heure, puis disparaît en quelques heures. La rapidité d'évolution évoque une affinité réversible des APS pour certaines structures du corps ciliaire.

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de traitement par APS :

- ✓ examen ophtalmologique de référence avant de débiter le traitement (acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, fond d'œil, électrophysiologie, éventuellement angiographie) ;
- ✓ examen comparatif renouvelé tous les 6 mois ;
- ✓ en cas d'anomalie, un nouvel examen sera pratiqué dans un délai de 1 à 3 mois. Si l'anomalie persiste, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

● Antituberculeux

Les antituberculeux sont largement prescrits, en raison d'une recrudescence de la tuberculose. Les principaux produits utilisés sont l'isoniazide, la rifampicine, la streptomycine et l'éthambutol.

L'atteinte ophtalmologique induite par les antituberculeux touche surtout le nerf optique. D'autres effets secondaires rares comme une surcharge cornéenne ou des troubles oculomoteurs sont à envisager^[5].

Atteinte du nerf optique

■ Éthambutol

Antituberculeux majeur, il est aussi indiqué dans les affections à *Mycobacterium avium*.

En 1962, les premières neuropathies toxiques sont rapportées avec ce médicament. L'atteinte est

dose dépendante avec une incidence de 18 % chez des patients recevant 35 mg/kg/j, de 2 % pour 25 mg/kg/j et un risque considéré comme faible pour des doses de 15 mg/kg/j. Cet événement survient en moyenne 2 mois après le début du traitement.

Le tableau clinique habituel est celui d'une baisse de la vision avec scotome central et dyschromatopsie initiale d'axe rouge-vert. Parfois, l'atteinte initiale peut se résumer à un rétrécissement du champ visuel périphérique avec une acuité visuelle normale et quelquefois une hémianopsie bitemporale.

L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement, avec guérison en quelques mois. Une évolution défavorable, avec apparition d'une atrophie optique est possible, d'autant que l'éthambutol est souvent prescrit avec l'isoniazide dont l'association favoriserait les effets secondaires oculaires. Ainsi, l'arrêt de l'éthambutol seul ne suffit pas à obtenir un retour à la normale.

Le traitement par l'éthambutol doit comporter une surveillance ophtalmologique. On évitera ce produit en cas d'antécédents de neuropathie optique et on réduira les doses si la fonction rénale est altérée. L'attention sera importante chez les patients alcoolotabagiques, diabétiques et lors des traitements conjoints par disulfirame, anti-inflammatoires et antipaludéens de synthèse. L'examen ophtalmologique précèdera le début du traitement en appréciant notamment l'acuité visuelle, la vision des couleurs, le champ visuel et les fonds d'yeux. L'atteinte de la vision des couleurs précède en général celle de l'acuité visuelle. Un deuxième examen sera réalisé entre le 15^e et le 21^e jour, puis un troisième au 2^e mois et ensuite tous les 2 mois. La survenue de la moindre modification exigera l'arrêt immédiat de ce médicament.

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de traitement par éthambutol :

- ✓ examen ophtalmologique de référence avant de débiter le traitement (acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, fond d'œil) ;
- ✓ examen comparatif renouvelé entre le 15^e et le 21^e jour ;
- ✓ troisième examen au 2^e mois, puis tous les 2 mois ;
- ✓ en cas d'anomalie, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

■ Isoniazide

L'isoniazide est un antituberculeux largement utilisé en association avec la rifampicine, la pyrazinamide et la streptomycine ou l'éthambutol. Il est responsable de polynévrites, notamment des membres inférieurs mais aussi d'atteintes du nerf optique. Ces atteintes ont été décrites lors de l'administration du médicament par voie orale, en intramusculaire ou lors d'injections intrathécales pour méningite tuberculeuse.

L'atteinte se caractérise par une baisse de l'acuité visuelle d'apparition secondaire ; un intervalle de temps variable, de l'ordre de quelques mois, est décrit entre la prise médicamenteuse et l'apparition des signes cliniques. Le fond d'œil est souvent normal ; occasionnellement un œdème papillaire est signalé. L'évolution à l'arrêt du traitement peut être favorable, se stabiliser ou évoluer vers l'atrophie optique.

L'association de ce médicament à l'éthambutol favoriserait la survenue des complications oculaires. La vitaminothérapie de prévention ainsi que la surveillance ophtalmologique sont nécessaires et l'adaptation exacte de la posologie pour chaque patient est indispensable afin de limiter la survenue des effets secondaires. Le phénotypage d'acétylation permet de distinguer les acétyleurs lents et rapides. Le risque de développer des effets secondaires est d'autant plus important que la zincémie serait faible et que les patients sont acétyleurs lents.

■ Streptomycine

Antibiotique bactéricide de la famille des aminoglycosides, la streptomycine est responsable surtout de toxicité cochléovestibulaire et plus rarement d'altération du nerf optique. Cette atteinte a été rapportée après administration intrathécale de streptomycine. D'autres auteurs signalent simplement une neuropathie optique antérieure régressive à l'arrêt du traitement. La posologie doit être strictement adaptée à la fonction rénale.

Autres effets secondaires

- Ils peuvent être regroupés sous deux formes :
 - troubles oculomoteurs : de rares cas de parésie oculomotrice ou d'hétérophories régressives ont été signalés ;
 - surcharge conjonctivale : quelques cas d'hyperhémie conjonctivale et de blépharoconjunctivite ont été notés.

● Anti-inflammatoires

À l'exception des corticoïdes déjà traités, ils associent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anti-inflammatoires d'action lente dont la D-pénicillamine et les sels d'or^[2, 3].

Atteinte du nerf optique

■ AINS

Les AINS peuvent être divisés à ce jour en deux générations :

- première génération : les salicylés (aspirine...), les pyrazolés (phénylbutazone...), et les indolés (indométacine...);
- deuxième génération : les anthraniliques (acide niflumique), les oxicams (piroxicam) et les arylcarboxyliques (ibuprofène).

Les AINS engendreraient parfois des altérations du nerf optique. En 1994, Fraunfelder expose les difficultés d'appréciation de ce risque en évaluant 144 cas possibles de neuropathies optiques antérieures ou rétrobulbaires et d'œdème papillaire associé ou non à une hypertension intracrânienne. Le délai moyen d'apparition des anomalies du nerf optique est de 9 mois, plus long pour les dérivés pyrazolés et plus court pour les dérivés indolés. La

régression des troubles survient généralement 3 mois après l'arrêt du traitement et la guérison est le plus souvent complète. Le problème concomitant d'une éventuelle sclérose multiple ou d'une neuropathie optique ischémique est envisagé.

■ D-pénicillamine

Antirhumatismal considéré comme un anti-inflammatoire d'action lente, elle est indiquée dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. En 1963 a été rapporté le premier cas de neuropathie optique avec l'utilisation de la DL-pénicillamine et sa régression complète lors de la réduction de la posologie associée à une prescription de pyridoxine (vitamine B₆). Les cas sont rares depuis l'utilisation du seul isomère dextrogyre (D).

Atteinte rétinienne

■ Indométacine

Chef de file des anti-inflammatoires indolés, sa toxicité rétinienne est peu fréquente. Une atteinte très sévère, survenue après 8 ans de traitement, pour une dose totale d'environ 550 g, est publiée. On note alors une baisse de l'acuité visuelle à 3/10 qui se poursuit après l'arrêt du traitement, une héméralopie, une dyschromatopsie diffuse, un scotome central, des remaniements pigmentaires en mottes sur fond atrophique, spécialement dans la région maculaire et une apparence d'« œil de bœuf » à l'angiographie. La réponse électrophysiologique est abolie.

Les atteintes débutantes peuvent être réversibles. La toxicité pourrait apparaître à partir d'une dose cumulée de 45 g/an, et l'atteinte oculaire devrait être recherchée en cas de traitement prolongé.

■ D-pénicillamine

Les atteintes rétiniennes sont peu fréquentes : hémorragies en flammèches péripapillaires, décollement séreux bilatéral des maculas avec hémorragie choroïdienne ont été notés.

Autres atteintes

■ Le cristallin : des opacités cristalliniennes fines sous-capsulaires antérieures sans retentissement sur l'acuité visuelle sont observées avec les sels d'or.

■ La cornée : des dépôts épithéliaux cornéens réversibles à l'arrêt du traitement sont décrits avec l'indométacine ainsi qu'avec les sels d'or.

■ Le syndrome sec : un cas de sécheresse oculaire est rapporté lors d'un traitement par D-pénicillamine.

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de traitement par AINS :

- ✓ l'atteinte ophtalmologique est rare ;
- ✓ devant l'apparition d'un trouble visuel, l'examen ophtalmologique avec des explorations complémentaires est nécessaire, à la recherche d'une atteinte rétinienne ;
- ✓ pas d'AINS chez les patients souffrant de neuropathie ou d'œdème papillaire, quelle qu'en soit la cause.

● Dérivés de la vitamine A

La canthaxantine (caroténoïde de synthèse), antiphotosensibilisant et l'isotrétinoïne (acide 13 cis-rétinoïque) indiqué dans le traitement des acnés, sont les deux dérivés de la vitamine A les plus utilisés actuellement^[8].

Atteinte rétinienne

■ Canthaxanthine

La rétinopathie à la canthaxanthine a été signalée pour la première fois en 1982 par Cortin. Elle est constituée d'une multitude de fines particules réfringentes, brillantes, de taille variable et de couleur jaune qui se répartissent progressivement en un large anneau autour de la macula dans les couches internes de la rétine. Ces cristaux réfringents ne sont pas visibles en angiographie.

Les altérations visuelles de cette rétinopathie en « paillettes d'or » sont absentes ou minimales, à moins d'une utilisation très prolongée. La survenue des dépôts rétiniens est liée à la dose totale ingérée. La probabilité d'une rétinopathie est de 50 % pour une dose cumulée de 37 g et de 100 % pour une dose cumulée de 60 g. Divers facteurs favorisent l'installation de cette surcharge : hypervitaminose A, prescription concomitante de β-carotène (Phéno[®]), hypertonie oculaire, atteinte préexistante de l'épithélium pigmentaire (épithéliopathie rétinienne diffuse) et occlusion veineuse. La disparition des cristaux après l'arrêt du traitement est très lente et demande de 2 à 7 ans, parfois plus.

La prévention nécessite un examen ophtalmologique après 2 mois de traitement.

■ Isotrétinoïne

Dès 1986, Weleber rapporte le cas de trois patients (sur un groupe de 50), traités par isotrétinoïne, qui se plaignent d'une baisse de la vision nocturne. Il constate une courbe d'adaptation à l'obscurité anormale et une électrophysiologie diminuée. À l'arrêt du traitement, les troubles régressent complètement et l'électrophysiologie se normalise dans un délai de 1 à 2 ans. Depuis, de nombreux cas ont été décrits.

L'isotrétinoïne entre probablement en compétition avec les autres formes de vitamine A en perturbant leur transformation mutuelle. Cela conduit à une hypovitaminose. La baisse de la vision nocturne est un handicap et elle doit être connue pour certaines professions exposées. Un bilan est nécessaire en cas de troubles retrouvés à l'interrogatoire.

Syndrome sec

■ Isotrétinoïne

La sécheresse oculaire est bien connue avec ce médicament. Elle peut régresser ou persister malgré l'arrêt du traitement. Le mécanisme serait probablement lié à des modifications de la qualité et/ou de la quantité de la composante lipidique du film lacrymal, en rapport avec l'action atrophique de ce médicament sur les glandes sébacées. On note dans deux cas, la persistance du syndrome sec et cela, 2 ans après l'arrêt du traitement. Goulden, en 1994, rapporte chez 720 patients ayant bénéficié d'un traitement par isotrétinoïne pour acné vulgaire

et suivi pendant au moins 2 ans, des doléances à type de sécheresse oculaire chez 30 % d'entre eux.

Autres atteintes

■ Le cristallin : des opacités sous-capsulaires postérieures transitoires et des opacités sous-capsulaires antérieures persistantes 2 ans après l'arrêt de l'isotrétinoïne sont décrites.

■ Le nerf optique : une suspicion de neuropathie optique antérieure est signalée avec l'isotrétinoïne.

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de traitement par l'isotrétinoïne :

- ✓ examen ophtalmologique préalable, à la recherche d'un syndrome sec ;
- ✓ difficultés, voire contre-indication, au port de lentilles souples ;
- ✓ suivi régulier et supplémentation par des larmes artificielles en cas de sécheresse oculaire si nécessité de poursuivre le traitement.

● Médicaments à visée cardiovasculaire

L'amiodarone (antiarythmique de la classe III de Vaughan-Williams) et le maléate de perhexiline (inhibiteur calcique utilisé dans le traitement de fond des angors chroniques sévères en cas d'échec ou de contre-indication des autres thérapeutiques) sont les deux médicaments détaillés ci-dessous^[4].

Atteinte du nerf optique

■ Amiodarone

Un œdème papillaire et une hypertension intracrânienne ont été constatés pour la première fois en 1986 par Fikkers au cours d'un traitement par amiodarone. Le délai d'apparition de l'atteinte du nerf optique varie de 1 à 72 mois. Après arrêt ou diminution de l'amiodarone, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques semaines avec fréquemment un rétrécissement modéré séquentiel du champ visuel. Cette évolution est parfois mauvaise, avec constitution ou aggravation de l'atrophie optique. L'histologie met en évidence une accumulation d'inclusions lamellaires intracytoplasmiques, principalement dans les axones de grand diamètre, qui induirait un œdème papillaire par blocage du flux axoplasmique ou une neuropathie optique rétrobulbaire.

■ Maléate de perhexiline

L'œdème papillaire est décrit pour la première fois en 1977. Il serait présent dans la moitié des observations de polynévrites périphériques caractérisées par une démyélinisation segmentaire mais il peut exister isolément après un délai de plusieurs mois.

La baisse de vision est modérée au début. Un engorgement vasculaire péripapillaire avec hémorragies en flammèches évoque parfois une occlusion de la veine centrale de la rétine. Une élévation de la pression du liquide céphalorachidien, souvent soupçonnée, est parfois retrouvée. La régression à l'arrêt du traitement n'est pas toujours

complète et il peut y avoir une pâleur du secteur temporal de la papille. Aussi est-il recommandé, entre autres, de contrôler périodiquement l'acuité visuelle et le fond d'œil.

Atteinte cristallinienne

■ Amiodarone

Elle est responsable de l'apparition de dépôts fins sous-capsulaires antérieurs, blanchâtres, sans véritable retentissement sur l'acuité visuelle. Flash, en 1983, a été le premier à les rapporter dans un suivi portant sur quatorze patients traités par amiodarone pendant une période comprise entre 6 et 12 mois ; sept de ces quatorze patients ont présenté des opacifications sous-capsulaires antérieures avec kératopathie. Dix ans après, le même auteur a noté une progression de l'opacification sous-capsulaire antérieure chez ces mêmes sept patients qui ont poursuivi leur traitement par amiodarone. Le retentissement sur l'acuité visuelle était faible mais présent et l'auteur concluait à l'absence de contre-indication à la poursuite du traitement en raison des bénéfices de celui-ci dans les formes graves d'arythmie.

Atteinte cornéenne

■ Amiodarone

Après une période de 1 à 4 mois de traitement journalier par amiodarone, des dépôts épithéliaux cornéens peuvent apparaître. Ces dépôts sont fins, jaunâtres ou brunâtres, bilatéraux et symétriques, localisés souvent dans l'aire de la fente palpébrale. Trois stades sont décrits :

- stade 1 : dépôts fins jaunâtres ou brunâtres, situés dans le plan de l'épithélium et de la membrane de Bowmann, formant une « ligne horizontale » ;
- stade 2 : les dépôts sont plus importants et forment des lignes épaisses, nombreuses, se ramifiant en « moustache de chat » ;
- stade 3 : constitué de lignes nombreuses intéressant l'aire pupillaire, en « feuille de fougère ».

Ces dépôts n'ont aucune conséquence sur l'acuité visuelle. De rares phénomènes d'éblouissement, de photophobie ont été décrits, ainsi que des anomalies de la vision des couleurs par diffraction de la lumière sur les dépôts. L'amiodarone est aussi responsable de l'apparition de kératopathies en bandelette sans retentissement sur l'acuité visuelle.

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de traitement par les médicaments à visée cardiovasculaire : un examen ophtalmologique est conseillé en cas de signe d'appel oculaire ou lors de toute manifestation indésirable liée au traitement.

● Phénothiazines

Nous prendrons comme exemple la chlorpromazine et la thioridazine^[9].

Atteinte rétinienne

■ Chlorpromazine

Les dérivés phénothiaziniques provoquent, après une longue période d'administration, un aspect brunâtre de la macula, par dépôt de lipofuchsine dans les cellules ganglionnaires de la rétine. Cette coloration maculaire est sans retentissement fonctionnel. L'effet toxique sur la rétine dépendrait d'une atteinte des mélanocytes uvéaux et de l'épithélium pigmentaire qui ont une affinité pour les molécules possédant une chaîne diaminée comme la thioridazine et la chlorpromazine.

La chlorpromazine a été longuement prescrite dans les états schizophréniques et les patients, après un traitement prolongé, ont rarement présenté une perturbation de leur vision ou de leur électrophysiologie. Quelques cas de rétinopathie pigmentaire ont été rapportés, souvent chez des sujets âgés où la chlorpromazine était fréquemment associée à d'autres phénothiazines, principalement la thioridazine.

■ Thioridazine

Parmi les phénothiazines actuellement commercialisées, la thioridazine est la seule qui induit avec certitude une rétinopathie pigmentaire dose dépendante. Une dose quotidienne inférieure à 600 mg ne serait pas dangereuse. Entre 600 et 800 mg la toxicité serait rare alors qu'au-dessus de 800 mg (posologie maximum autorisée), la rétinopathie serait quasi certaine. À partir de 600 mg par jour, une surveillance ophtalmologique périodique est nécessaire.

Avec des doses quotidiennes de 800 à 1000 mg, la toxicité se manifeste en 2 mois environ, par une sensation de coloration brunâtre des objets, une héméralopie et une baisse de l'acuité visuelle. Deux à 4 semaines plus tard, une pigmentation noire à gros grains irréguliers, n'ayant jamais l'aspect d'ostéoblastes, apparaît au pôle postérieur du fond d'œil. Au début, elle épargnera relativement la région papillomaculaire et s'étendra vers la périphérie. Il existera une altération de la vision des couleurs, des scotomes au champ visuel, des zones dépourvues d'épithélium pigmentaire et de choriocapillaire à l'angiographie et une atteinte de l'électrophysiologie. L'évolution à l'arrêt du traitement est variable : stabilisation des lésions et de la fonction visuelle ou détérioration très lente.

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de traitement par thioridazine :

- ✓ examen ophtalmologique de référence avant de débiter le traitement (acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, fond d'œil, angiographie) ;
- ✓ bonne adaptation des posologies journalières ;
- ✓ examen comparatif renouvelé au sixième mois puis une fois par an ;
- ✓ électrophysiologie au moindre doute.

Avec des doses quotidiennes supérieures à 1000 mg, la toxicité est aiguë. La baisse de la vision est rapide et un œdème rétinien survient avant les troubles de la pigmentation du fond d'œil qui apparaîtront même après l'arrêt du traitement.

Atteinte cristallinienne

Des opacités et des pigmentations cristalliniennes et cornéennes ont été rapportées lors de traitements par fluphénazine, lévomépromazine, thioridazine et propéricazine. Dans tous ces cas, les patients étaient traités simultanément avec de la chlorpromazine et il est donc difficile de faire la part des choses.

La chlorpromazine est connue comme pouvant entraîner une opacification cristallinienne sous forme d'opacités finement granulaires, apparaissant dans l'aire pupillaire, sous la capsule antérieure du cristallin. Les granules de couleur variant du blanc au jaune brun forment un petit disque qui se dispose en étoile, s'étendant dans le cortex antérieur. Ils sont peu souvent responsables d'une baisse de l'acuité visuelle et évoluent rarement vers la formation d'une véritable cataracte. La chlorpromazine est un agent photosensibilisant et le rôle de la lumière comme cofacteur favorisant l'opacification est évoqué. Ces dépôts semblent persister indéfiniment malgré l'arrêt du traitement.

Atteinte cornéenne

■ Chlorpromazine

Elle peut être responsable d'une pigmentation épithéliale cornéenne dense, bilatérale, plus ou moins symétrique, évoquant la kératopathie chloroquinique. Cette pigmentation cornéenne peut être associée à une pigmentation conjonctivale dans l'aire de la fente palpébrale, de couleur jaune clair ou foncé. Il a été signalé des dépôts jaunâtres au centre de la cornée et à sa face postérieure, sans modification de l'acuité visuelle. Ces dépôts vont de pair avec ceux du cristallin. Par ailleurs, des dépôts identiques sont décrits avec la fluphénazine.

Autres atteintes

■ Le syndrome sec : par action parasympholytique, les phénothiazines sont susceptibles d'induire des syndromes secs. La chlorpromazine à fortes doses possède une action inhibitrice de la sécrétion lacrymale.

■ Le trouble oculomoteur : des dyskinésies de survenue précoce, associées à une dystonie cervicofaciolinguale ou à un blépharospasme sont observées avec les phénothiazines.

● Contraceptifs oraux

L'imputabilité des contraceptifs oraux dans la survenue de troubles ophtalmologiques est très controversée.

Les symptômes ophtalmologiques surviennent le plus souvent dans le cadre d'accidents vasculaires cérébraux ou de migraines chez des patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle et/ou d'accidents ischémiques transitoires et/ou de migraines^[4].

Atteinte rétinienne

Les atteintes rétinienne proprement dites sont d'origine vasculaire et représentées par une occlusion de l'artère centrale de la rétine, des spasmes des artères rétinienne, une occlusion de la veine centrale de la rétine, des périphlébites, des hémorragies rétinienne, un œdème maculaire, un œdème rétinien. Ces accidents sont fréquemment corrélés avec un haut dosage en œstrogènes et peuvent être régressifs à l'arrêt du traitement. Il en est de même pour les progestatifs de synthèse, notamment les norstéroïdes, employés à fortes doses dans certaines affections tumorales.

Le risque thrombo-embolique est provoqué par une hyperplasie endothéliale et intinale, engendrée par les œstrogènes, en association avec une altération des facteurs de la coagulation (augmentation de l'agrégabilité plaquettaire et altération du système fibrinolytique).

Autres atteintes

– Le nerf optique : de rares cas de neuropathie optique antérieure ou rétrobulbaire par atteinte vasculaire sont signalés, mais l'imputabilité est douteuse.

– Le cristallin : des opacités cristalliniennes fines, sous-capsulaires postérieures sont notées avec les contraceptifs oraux fortement dosés en œstrogènes.

La prévention des accidents ophtalmologiques nécessite le respect des contre-indications à la contraception orale en cas d'antécédents ou de risques vasculaires.

● **Autres médicaments**

Les principaux effets secondaires oculaires de certains médicaments sont rapportés ci-dessous [4].

β-bloquants

Une hyposécrétion lacrymale dite neurovégétative est décrite avec ces médicaments, ainsi que de rares décalages oculomoteurs.

Ciclosporine

Parmi les nombreux effets secondaires de cette molécule, on note des hallucinations visuelles ainsi qu'une cécité corticale transitoire faisant partie d'un tableau d'intoxication avec confusion.

Antiépileptiques

Des déficits oculomoteurs à type d'ophtalmoplégie ainsi que des mouvements anormaux (nystagmus, anomalie de la poursuite oculaire) sont rapportés.

Toufic Maalouf : : Ophtalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie A.

Philippe Trechot : Praticien hospitalier, service de pharmacologie clinique et centre de pharmacovigilance.

Antoine Raspiller : Professeur d'ophtalmologie, chef de service d'ophtalmologie. Hôpital central, 29, avenue De-Lattre-de-Tassigny, 54037 Nancy cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T Maalouf, P Trechot et A Raspiller. Iatrogénicité oculaire des traitements systémiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 6-0350, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Debnath SC, Abomelha MS, Jawdat M, Chang R, Al-Khader AA. Ocular side effects of systemic steroid therapy in renal transplant patients. *Ann Ophthalmol* 1987 ; 19 : 435-437

[2] Fraunfelder FT, Meyer SM. Drug-induced ocular side effects and drug interactions. Philadelphia : Lea and Febiger, 1989 : 65-67

[3] Fraunfelder FT, Samples JR, Fraunfelder FW. Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 1994 ; 13 : 311-316

[4] Grant WM, Schuman JS. Toxicology of the eye. Effects on the eyes and visual system from chemicals, drugs, metals and minerals, plants, toxins and venoms; also, systemic side effects from eye medications. Illinois : CC Thomas : 1993 : 1-1608

[5] Kumar A, Sandramouli S, Verma L, Tewari HK, Khosla PK. Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? *J Clin Neuroophthalmol* 1993 ; 13 : 15-17

[6] Lozier JR, Friedlaender MH. Complications of antimalarial therapy. *Int Ophthalmol Clin* 1989 ; 29 : 172-178

[7] Raspiller A, Larcen A, Trechot P, Maalouf T. Intoxications et pathologie iatrogène. In : Flament J, Storck D, eds. Œil et pathologie générale. Paris : Masson, 1997 : 215-264

[8] Scorolli L, Godano A, Bettoli V, Pizzino D, Varotti C. Kératoconjunctivite sèche en cours de traitement avec l'acide 13 cis-rétinoïque (isotrétinoïne). *Ophthalmologie* 1988 ; 2 : 117-119

[9] Tekell JL, Arturo SJ, Maas JA. Thioridazine-induced retinopathy. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 1234-1235