

Neuropathies optiques carentielles, toxiques et médicamenteuses

D Milea
C Vignal-Clermont

Résumé. – Le diagnostic précoce d'une neuropathie optique toxique ou carentielle est impératif, car c'est aux stades initiaux que l'atteinte visuelle demeure réversible, après suppression de l'agent causal. Ce diagnostic est établi avec prudence, après avoir éliminé les autres causes de neuropathie optique bilatérale progressive, notamment par mécanisme compressif. Le développement actuel de l'arsenal thérapeutique dans les maladies générales rend plus nombreux les médicaments décrits comme toxiques pour le nerf optique.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : neuropathie optique toxique, neuropathie optique nutritionnelle, neuropathie optique carentielle, neuropathie optique médicamenteuse.

Introduction

La vulnérabilité des voies visuelles antérieures à des produits toxiques est connue depuis des siècles. Les neuropathies optiques de cause carentielle et toxique sont fréquemment décrites ensemble car les manifestations cliniques de ces deux types d'atteintes sont très souvent similaires. De plus, elles coexistent souvent chez le même patient (surtout dans le cadre des neuropathies dites alcoolotabagiques).

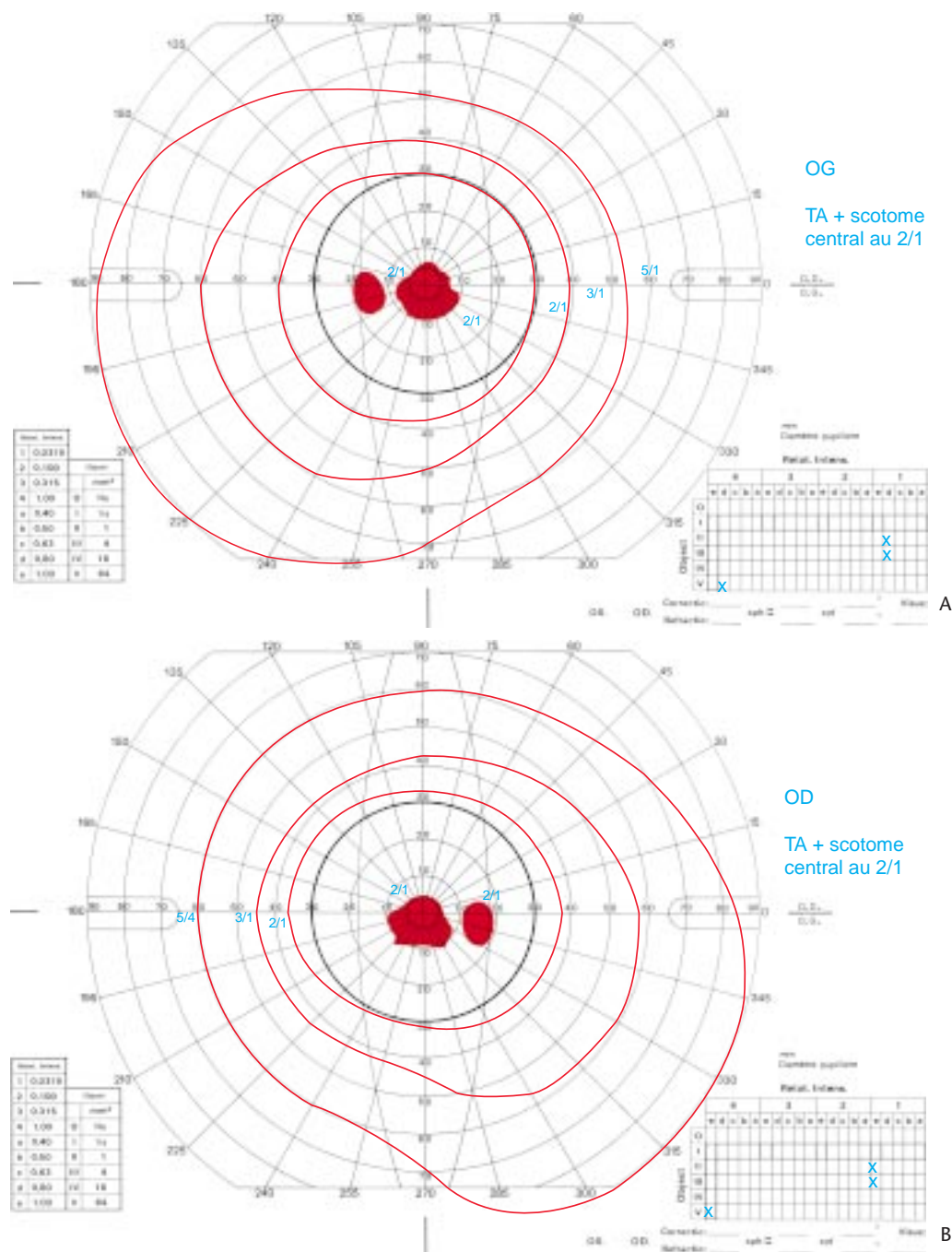
Signes cliniques. Diagnostic positif

La suspicion du diagnostic de neuropathie optique toxique et/ou carentielle repose sur des arguments cliniques : il s'agit d'une baisse visuelle d'intensité variable, progressive, insidieuse, souvent bilatérale, mais pouvant être, aux stades initiaux, unilatérale ou asymétrique, se manifestant essentiellement dans la partie centrale du champ visuel. Fait notable, la baisse de l'acuité visuelle est indolore dans la grande majorité des cas et l'existence d'une douleur oculaire doit remettre cette étiologie en question. De manière générale, les signes fonctionnels sont communs aux neuropathies optiques toxiques et nutritionnelles, et il n'y a pas de signe spécifique d'un certain type d'intoxication. C'est pour cette raison que l'interrogatoire a une importance capitale afin de faire préciser la notion d'une intoxication volontaire (alcool, tabac) ou non, de carence alimentaire chronique ou encore de l'existence d'une pathologie digestive, potentiellement responsable d'une malabsorption. Connaître la profession du patient et son exposition potentielle aux toxiques professionnels est très important. Les signes fonctionnels visuels sont recherchés avec soin, sans oublier les plaintes neurologiques possibles, comme par exemple l'existence des paresthésies évocatrices d'une neuropathie sensitive périphérique associée. Hormis la baisse visuelle, les patients peuvent accuser l'existence subjective d'une dyschromatopsie, souvent signe

inaugural, isolé de la neuropathie optique^[14]. L'examen clinique quantifie la baisse de l'acuité visuelle, presque toujours bilatérale, mais pouvant être asymétrique dans les phases initiales de l'atteinte. La baisse visuelle est le plus souvent progressive, sur plusieurs semaines ou mois, mais elle peut intervenir plus vite. Le degré de la baisse visuelle est très variable, mais la cécité complète ou l'absence de perception lumineuse est rare (sauf dans le cas particulier de l'intoxication par le méthanol) un sotome central est souvent mis en évidence au champ visuel de Goldmann (fig 1A, B). La présence d'une baisse visuelle profonde strictement unilatérale doit rendre prudent pour évoquer le diagnostic de neuropathie optique toxique ou carentielle. Aux stades initiaux, les deux pupilles ont un diamètre égal (isocorie) et le réflexe photomoteur direct et consensuel est présent, quoique parfois plus lent. C'est uniquement une recherche fine de la motilité pupillaire qui permet, lors d'un éclaircissement alterné des deux pupilles en ambiance sombre, de mettre en évidence un déficit pupillaire afférent (phénomène de Marcus Gunn) en cas d'atteinte unilatérale ou asymétrique des voies visuelles. Le déficit pupillaire afférent se manifeste par une dilatation paradoxale de la pupille du côté atteint lors d'un éclaircissement alterné des deux pupilles en ambiance sombre. La mise en évidence d'un déficit pupillaire afférent témoigne d'une conduction asymétrique de l'influx afférent au sein des deux nerfs optiques. En cas d'atteinte bilatérale symétrique des deux nerfs optiques, le déficit pupillaire afférent est donc absent. Aux stades tardifs, lorsque la vision est très faible (c'est le cas surtout après une intoxication au méthanol), les pupilles peuvent être dilatées, avec un réflexe photomoteur quasi absent.

Le reste de l'examen ophtalmologique a comme but d'éliminer une autre cause ophtalmologique de cette baisse d'acuité visuelle (cataracte, glaucome, rétinopathie, maculopathie). Ainsi, l'examen ophtalmologique d'une neuropathie optique toxique et/ou carentielle ne révèle habituellement pas de particularité, surtout aux stades initiaux, puisque l'aspect de la tête du nerf optique est le plus souvent normal. Plus tardivement, une pâleur papillaire, non spécifique, peut s'installer, évoluant jusqu'à une possible atrophie optique (fig 2A, B). La présence d'un œdème papillaire ou d'autres signes associés (hémorragies, etc), témoignant d'une souffrance très antérieure du nerf optique, est très rare lors des neuropathies optiques toxiques et/ou carentielles.

Dan Milea : Ophtalmologiste, ancien chef de clinique-assistant, service d'ophtalmologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.
Catherine Vignal-Clermont : Ophtalmologiste, chef de service, service d'ophtalmologie, hôpital Delafontaine, 93200 Saint-Denis, France.



1 Champ visuel de Goldmann, illustrant un scotome central bilatéral lors d'une neuropathie optique alcoolotabagique.

Ces données d'examen clinique peuvent ensuite être confirmées par :

- l'exploration de la vision des couleurs, qui est altérée dès les stades précoces de la maladie (test 15 Hue désaturé de Lantony, ou de manière plus complète, par le test de Farnsworth 100 Hue) ;
- la réalisation d'un champ visuel cinétique de Goldmann et/ou statique de Humphrey, qui peut quantifier l'étendue d'un éventuel scotome central ou cæocentral associé (fig 1A, B).

Les autres types de déficits campimétriques (altitudinal, concentrique) sont très rares. L'étude des potentiels évoqués visuels peut mettre en évidence une atteinte infraclinique de la conduction au sein des nerfs optiques, montrant une diminution de l'amplitude. L'augmentation des latences est classiquement plus rare.

Lorsque le diagnostic de neuropathie optique toxique est posé, il est important d'évaluer par un interrogatoire soigneux les possibles facteurs de risque et d'exposition (nutritionnels, toxiques, médicamenteux) d'une telle pathologie. L'examen général, notamment neurologique, recherche d'autres anomalies témoignant d'une atteinte nutritionnelle (neuropathie sensitive des membres inférieurs, mais aussi des manifestations cutanées et des muqueuses,

comme par exemple une perlèche), sans oublier la recherche de stigmates d'une pathologie plus générale liée à une intoxication alcoolotabagique.

Diagnostiques différentiels

La survenue d'une baisse visuelle bilatérale progressive peut avoir de nombreuses causes et l'atteinte toxique et/ou nutritionnelle est une hypothèse qui est retenue uniquement après élimination de ces causes.

Compression par tumeur ou infiltration.

Glaucome à angle ouvert.

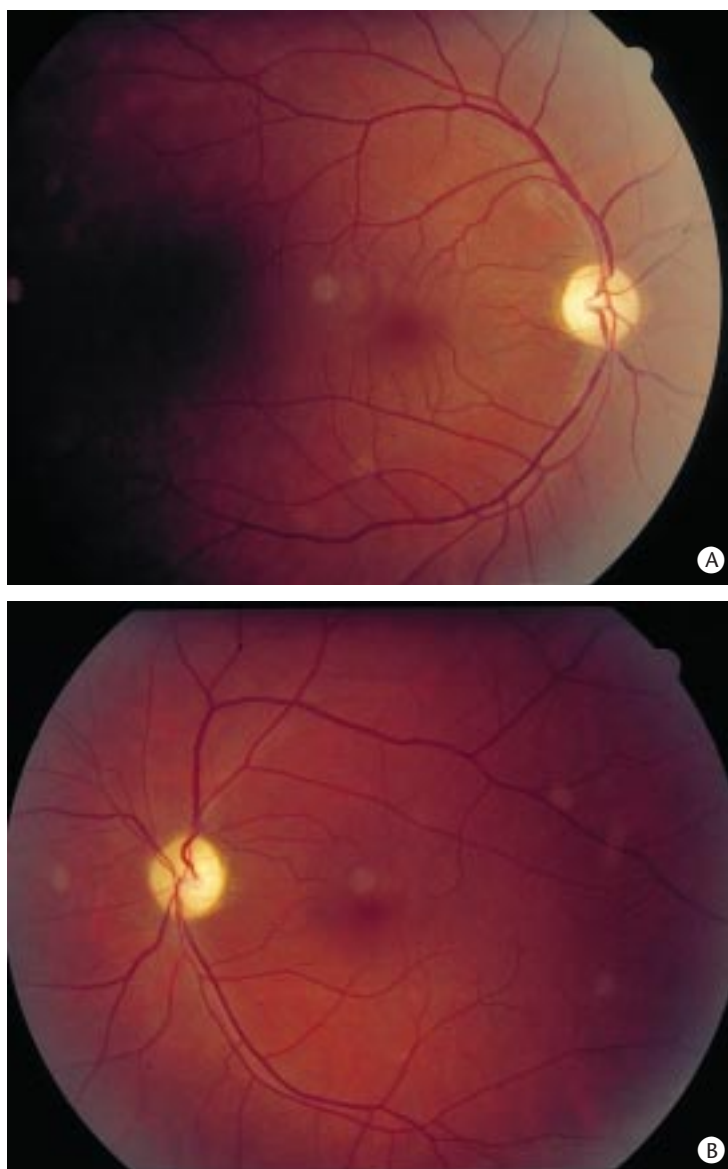
Neuropathies optiques héréditaires (Leber), plus rarement, atrophie optique dominante.

Maculopathie (dystrophie des cônes).

Neuropathies optiques par orbitopathie dysthyroïdienne.

Plus rarement, névrites optiques atypiques non régressives.

Au stade d'atrophie optique, hypertension intracrânienne évoluée.



2 Atrophie optique bilatérale à un stade tardif de neuropathie optique alcoolotabagique.

COMPRESSION OU INFILTRATION

L'atteinte compressive ou infiltrative, et donc potentiellement curable, des nerfs optiques, peut mimer une atteinte toxique. Ainsi, une compression extrinsèque des deux nerfs optiques ou du chiasma par une tumeur (le plus souvent méningiome ou gliome) peut provoquer un tableau tout à fait similaire à celui d'une neuropathie optique toxique ou carencielle, sauf pour les caractéristiques du champ visuel. Néanmoins, plusieurs cas d'atteinte compressive des voies visuelles se soldant avec un déficit bilatéral central du champ visuel ont été décrits. Lorsqu'une atteinte toxique des nerfs optiques est suspectée, une cause compressive doit être éliminée systématiquement par la réalisation d'un examen de neuro-imagerie, compte tenu des possibles implications thérapeutiques d'une telle découverte.

NEUROPATHIES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ET ISCHÉMIQUES

Elles ont des manifestations cliniques plus bruyantes. Elles sont plus souvent unilatérales et elles ne sont que rarement évoquées parmi les diagnostics différentiels des neuropathies optiques toxiques ou carencielles. Dans quelques rares cas, la possibilité d'une neuropathie optique inflammatoire bilatérale peut être évoquée, nécessitant un bilan adapté (imagerie par résonance magnétique, analyse du

liquide céphalorachidien, réalisation de sérologies syphilitiques, de maladie de Lyme, mais aussi un bilan de vascularite, de sarcoïdose, etc).

NEUROPATHIE OPTIQUE DE L'ORBITOPATHIE DYSTHYROÏDIENNE

Elle peut simuler une atteinte toxique par son caractère insidieux, bilatéral, indolore, d'autant qu'elle survient volontiers aux stades tardifs, fibrotiques de la maladie dysthyroïdienne, sans signe oculaire franc (exophtalmie, chémosis, etc). L'histoire de la maladie et l'imagerie orbitaire permettent dans ce cas d'établir l'origine de ces neuropathies optiques, qui réagissent souvent favorablement à un traitement adapté (corticothérapie).

GLAUCOME À ANGLE OUVERT

La symptomatologie des deux affections peut être similaire, bien que l'aspect des champs visuels ne prête que très rarement à confusion. La pression intraoculaire est le plus souvent élevée dans les glaucomes, sauf dans leur rare variété dite « à pression normale ». L'excavation pathologique de la neuropathie optique glaucomateuse permet la plupart du temps de faire la différence entre les deux pathologies.

NEUROPATHIES OPTIQUES HÉRÉDITAIRES

Plusieurs types de neuropathies optiques héréditaires peuvent se manifester par une baisse visuelle bilatérale, à fond d'œil subnormal, pouvant ainsi être confondus avec une neuropathie optique toxique. Il existe plusieurs types de neuropathies optiques héréditaires, les plus fréquents étant la neuropathie optique héréditaire de Leber et la neuropathie optique dominante de Kjer. Le tableau typique de neuropathie optique héréditaire de Leber est celui d'une survenue rapide, habituellement séquentielle, d'une neuropathie optique indolore chez un jeune homme. Ce diagnostic est d'autant plus suspecté qu'il existe une notion de transmission familiale de type mitochondrial : les garçons peuvent être atteints, mais sans transmettre la maladie à leurs descendants, alors que les filles sont « porteuses », n'étant que très rarement atteintes. Néanmoins, les atteintes de novo ne sont pas rares, raison pour laquelle cette possibilité diagnostique ne doit pas être omise lors de la réalisation du bilan d'une neuropathie optique considérée comme toxique et/ou carencielle. De surcroît, l'intoxication alcoolotabagique pourrait être délétère sur un tel terrain génétique, favorisant l'expression phénotypique de certaines mutations déjà existantes. La neuropathie optique dominante de Kjer s'installe aux âges plus jeunes, ayant une transmission dominante et affectant à la fois les filles et les garçons. Depuis peu, la mutation génétique de cette pathologie a été mise en évidence (OPA1).

MACULOPATHIES

La survenue d'un scotome central doit faire rechercher la possibilité d'une maculopathie, par la réalisation d'un fond d'œil. Dans de très rares cas, les altérations maculaires peuvent être tellement discrètes, aux stades débutants, qu'elles échappent au seul examen ophtalmoscopique (comme par exemple dans une dystrophie des cônes, plus rarement lors d'une chorioretinopathie séreuse centrale). La réalisation d'une angiographie rétinienne à la fluorescéine peut mettre en évidence, dans les cas douteux, les altérations maculaires. Lorsque le site de l'atteinte visuelle (rétine ou nerf optique) n'est pas clairement établi, il peut être utile de réaliser un électrorétinogramme qui est perturbé dans les atteintes rétinienne isolées, alors que les potentiels évoqués visuels sont davantage altérés dans les atteintes du nerf optique, sans être formellement spécifiques.

VIGABATRINE (SABRIL®)

Utilisée dans le traitement de l'épilepsie, elle peut entraîner des anomalies du champ visuel, à type de rétrécissement concentrique. Il s'agit en réalité d'une toxicité rétinienne et non du nerf optique,

nécessitant néanmoins une surveillance régulière par électro-oculogramme, par champ visuel automatisé et par électrorétinogramme [13].

ATROPHIE OPTIQUE D'AUTRES CAUSES

Lorsque le patient est vu pour la première fois à un stade évolué d'atrophie optique, il est très difficile d'en affirmer l'origine, même si une cause toxique ou carencielle est suspectée. Une cause compressive des voies visuelles antérieures est suspectée par principe, imposant la réalisation d'une imagerie cérébrale. Une hypertension intracrânienne bénigne (avec une neuro-imagerie par définition normale) se manifeste habituellement au début par un œdème papillaire bilatéral, mais qui évolue in fine et en absence de traitement vers une atrophie optique. Ainsi, la découverte d'une atrophie optique d'étiologie inconnue nécessite de rechercher d'autres signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, bourdonnements d'oreille, éclipses visuelles), et au moindre doute, il est impératif d'effectuer une ponction lombaire avec une manométrie en position déclive.

Bilan

La neuropathie optique toxique et/ou carencielle reste un diagnostic d'élimination, après avoir considéré la possibilité des diagnostics différentiels déjà mentionnés. L'examen le plus utile à réaliser est une imagerie cérébrale et orbitaire, le mieux par imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium, et des coupes centrées sur les nerfs optiques et le chiasma, afin d'éliminer formellement une compression. Une numération-formule sanguine est effectuée, associée à une détermination du niveau de vitamine B₁₂ et folates dans le plasma (comme marqueurs de l'état nutritionnel du patient).

La suspicion d'une intoxication peut rendre la collaboration d'un toxicologue très utile (pour rechercher des toxiques dans le sang, pour une enquête toxicologique appropriée, pour la déclaration auprès des autorités compétentes). De cette manière, de nouveaux produits peuvent être suspectés ou reconnus comme toxiques pour le nerf optique, avec toutes les implications de Santé publique de cette démarche.

Causes de neuropathies optiques carencielles et toxiques

NEUROPATHIES OPTIQUES ALCOOLOTABAGIQUES

Il est actuellement admis que la survenue de neuropathies optiques alcoolotabagiques résulte de la conjonction de plusieurs facteurs chez le même sujet : abus d'éthanol et de tabac, mais aussi d'un déficit vitaminiq ue associé en B₁ et B₂, plus rarement en B₁₂ ou folates.

Cette atteinte est en règle bilatérale, progressive, mais parfois asymétrique, avec alors au début un tableau clinique d'allure unilatérale qui dure quelques semaines à quelques mois. La baisse d'acuité visuelle de loin est variable, parfois sévère ; elle peut être précédée d'une gêne en vision de près, en rapport avec un trouble accommodatif. La dyschromatopsie d'axe vert-rouge est précoce avec, dans les formes sévères, une perte complète de la perception du rouge. Le fond d'œil est le plus souvent longtemps normal, mais peut montrer des hémorragies, une tortuosité des petits vaisseaux rétinien s du pôle postérieur, ou le plus souvent une pâleur légère du secteur temp oral de la papille. Le champ visuel retrouve un scotome cæocentral bilatéral de forme ovale, à grand axe horizontal, à pente raide, à bords souvent irréguliers, s'étendant en pont entre la tache aveugle et le point de fixation qu'il enveloppe ; les isoptères périphériques sont normaux. Cette atteinte du champ visuel peut être retrouvée même si l'acuité visuelle est normale, en particulier en utilisant une cible colorée (rouge).

Les potentiels évoqués visuels sont précocement altérés avec un allongement des latences ; ils sont abolis dans 20 % des cas. L'évolution dépend de l'ancienneté de l'atteinte, mais est en règle favorable en 3 à 12 mois à l'arrêt de l'intoxication ; elle est accélérée par la vitaminothérapie. La persistance de l'intoxication entraîne une évolution vers l'atrophie optique avec des séquelles visuelles. La pathogénie est encore controversée, plusieurs mécanismes pouvant coexister : atteinte directe par l'alcool et/ou le tabac, carence nutritionnelle associée (en vitamine B₁₂, thiamine, pyridoxine et surtout acide folique), et intoxication par le cyanide contenu dans la fumée du tabac. L'élimination du cyanide sous forme de thiocyanate ne pourrait se faire en raison de la carence vitaminiq ue (B₆, B₁₂ et acide folique, qui jouent un rôle dans cette détoxication).

Le traitement repose sur l'arrêt complet de toute intoxication alcoolique et tabagique et sur la correction des facteurs nutritionnels : alimentation équilibrée et apport de polyvitamines du groupe B. Le traitement par injection de vitamine B₁₂ intramusculaire 1 000 mg une fois par mois reste controversé. Sur ce terrain alcoolotabagique, on redoute un effet toxique surajouté du disulfirame (Espéral®) administré comme agent thérapeutique, à titre antabuse.

■ Méthanol

On rapproche souvent de l'intoxication chronique par l'alcool éthylique l'intoxication aiguë par le méthanol (alcool méthylique), utilisé comme support d'alcools frelatés [9]. Lors de l'intoxication aiguë, après une phase de latence allant de 30 minutes à 72 heures, apparaissent des signes digestifs (nausées, vomissements), isolés dans les formes mineures, accompagnés de signes oculaires (baisse visuelle avec parfois phosphènes) dans les formes plus importantes. Une mydriase aréactive est fréquente et serait de valeur pronostique. Dans les cas graves, il existe des troubles de la vigilance réalisant un coma sans signe de localisation. L'étude du fond d'œil montre le plus souvent une hyperhémie papillaire et péripapillaire. L'évolution de l'atteinte ophtalmologique dépend de l'importance de l'intoxication, pouvant néanmoins évoluer vers l'atrophie optique. Le traitement de l'intoxication est une urgence vitale, nécessitant souvent l'hospitalisation en milieu de réanimation médicale.

■ Déficits alimentaires

Des neuropathies optiques par déficits alimentaires ont été décrites dans des populations avec des possibilités alimentaires restreintes (prisonniers pendant la guerre de Viêt Nam, neuropathie optique épidémique de Cuba), mais aussi chez des personnes ayant un régime végétalien strict, sans supplémentation vitaminiq ue adéquate [12, 19].

DÉFICIT EN VITAMINE B₁₂

Il provoque des dysfonctionnements neurologiques, dont la neuropathie optique. Elle n'est que très rarement due à un déficit alimentaire, car les réserves de l'organisme (essentiellement hépatiques) ne sont épuisées qu'après plusieurs années de privation. La source de vitamine B₁₂ se trouvant exclusivement dans les viandes et les produits lactés, l'absence de consommation de ces produits, notamment chez des végétaliens, peut provoquer une telle neuropathie optique en l'absence de supplémentation vitaminiq ue [12]. La situation la plus fréquente est néanmoins celle de l'anémie pernicieuse, due à une absorption déficitaire de vitamine B₁₂ par déficit en facteur intrinsèque, probablement par cause auto-immune. Le déficit en facteur intrinsèque, sécrété par les cellules pariétales de l'estomac, rend l'absorption de la vitamine B₁₂ au niveau iléal déficitaire. Les patients atteints d'anémie pernicieuse ont souvent une anémie mégalo blastique. Les signes neurologiques résultent d'une atteinte des voies médullaires postérieures au niveau cervical et thoracique (sclérose combinée de la moelle) ayant comme conséquence des paresthésies, une faiblesse musculaire, une diminution de la palles thésie et l'instauration d'une spasticité avec une hyperréflexie tendineuse. La neuropathie optique peut précéder

toutes ces atteintes dans l'anémie pernicieuse^[14], ce qui explique la nécessité de prélèvements sanguins pour doser la vitamine B₁₂ dans toute neuropathie optique bilatérale progressive d'étiologie inconnue. Plus rarement, la neuropathie optique par déficit en vitamine B₁₂ peut survenir dans un contexte de malabsorption par d'autres mécanismes (chirurgie digestive, vers intestinaux). Un traitement parentéral adéquat par vitaminothérapie peut s'accompagner d'une récupération de la fonction visuelle aux stades initiaux de la maladie.

■ **Autres déficits**

D'autres déficits vitaminiques ont été rendus responsables de neuropathies optiques, dont les plus fréquents sont celui en vitamine B₁ ou thiamine, plus rarement la vitamine B₆ ou encore les folates.

La vitamine B₁ (thiamine) est une coenzyme essentielle dans le métabolisme énergétique. Sa carence, qui provoque le bériberi, peut être d'origine alimentaire ou secondaire liée à une augmentation des besoins (hyperthyroïdie, grossesse), une diminution de l'absorption intestinale ou un défaut d'utilisation (troubles hépatiques). Dans l'alcoolisme, le déficit de vitamine B₁ est dû à une diminution des apports, de l'absorption et un défaut d'utilisation. Il n'est pas clair que le bériberi s'accompagne d'une neuropathie optique carencielle, puisque les modèles animaux ne souffrent pas de neuropathie optique. Chez l'homme, ce déficit n'aurait cependant qu'un rôle secondaire lors de carences polyvitaminiques^[14, 20].

La vitamine B₆ (pyridoxine) se trouve sous trois formes (pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine) qui, phosphorylées, servent de coenzymes dans de nombreuses réactions. Plusieurs drogues affectent son métabolisme et augmentent ses besoins : les antituberculeux (isoniazide), le chloramphénicol, la D-pénicillamine^[7, 20]. La carence en vitamine B₆ serait plus volontiers responsable de la neuropathie optique que la toxicité directe de ces différentes drogues sur le nerf. Le traitement habituel chez l'adulte carencé est de 50 à 100 mg/j per os.

L'acide nicotinique (niacine) joue un rôle essentiel dans le métabolisme cellulaire (nicotinamide adénine dinucléotide-cicotinamide adénine dinucléotide phosphate [NAD-NADP]). Sa carence provoque la pellagre dans laquelle ont été décrites des neuropathies optiques. L'acide nicotinique est présent dans de nombreux aliments et sa carence est retrouvée dans l'alcoolisme chronique et la cirrhose hépatique. Là encore, la supplémentation vitaminique pourrait s'accompagner d'une récupération visuelle dans les stades débutants de la maladie^[14, 20].

NEUROPATHIES OPTIQUES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

Les médicaments reconnus comme toxiques pour le nerf optique sont très nombreux et de nouvelles molécules sont régulièrement décrites (*tableau I*). Dans son livre *Toxicology of the eye*, Grant recensait, en 1990, environ 40 substances responsables d'atteinte rétrobulbaire du nerf optique et le même nombre de substances responsables d'atteinte antérieure^[8]. Nous étudions uniquement les molécules le plus fréquemment incriminées dans ces atteintes.

■ **Éthambutol (Myambutol®)**

L'apparition de l'atteinte visuelle sous éthambutol est dose dépendante, en dehors des susceptibilités individuelles (insuffisance rénale). Plusieurs études de toxicité ont amené les auteurs à conclure que 15 mg/kg/j est la dose qui permet un risque minime de neuropathie optique toxique. Le mécanisme de cette toxicité n'est pas formellement démontré, mais il est admis que l'éthambutol aurait un effet chélateur vis-à-vis du zinc, nécessaire dans la fonction cytochrome oxydase.

Il n'y a pas de particularité dans les manifestations cliniques ; l'atteinte de la vision des couleurs peut être précoce, précédant la baisse visuelle. Le traitement est avant tout préventif, reposant sur l'élimination des sujets à risque (insuffisance rénale), l'adaptation des doses au poids et la surveillance ophtalmologique des patients

Tableau I. – Médicaments responsables de neuropathie optique toxique (liste non exhaustive).

Par toxicité directe sur le nerf optique	Par le biais d'une hypertension intracrânienne
- Amiodarone - Éthambutol - Chloramphénicol - Streptomycine - Isoniazide - Chlorpropamide - Cimétidine - Digitaline - Chloroquine - Yohimbine - Disulfirame - Ciclosporine A	- Hypervitaminose A - Tétracyclines - Acide nalidixique - Lithium - Corticothérapie générale prolongée

Tableau II. – Surveillance ophtalmologique du traitement par éthambutol.

Avant mise sous traitement
- S'assurer de l'absence d'insuffisance rénale - Acuité visuelle, fond d'œil - Vision des couleurs 15 Hue - Champ visuel de Humphrey - Potentiels évoqués visuels par damier
<i>Les mêmes examens sont répétés après 2-3 semaines, à 2 mois, puis tous les 2 mois</i>
<i>En cas d'anomalie, répéter l'examen et, si confirmation, arrêt de l'éthambutol</i>
<i>Si l'aggravation se poursuit, arrêt de l'isoniazide et recherche d'une autre cause associée</i>

sous traitement. Le bilan de départ (*tableau II*) comporte une mesure de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs, des potentiels évoqués visuels par damiers, et un champ visuel statique de Humphrey. Le même bilan est répété entre la deuxième et la troisième semaine après le début du traitement, puis tous les 2 mois. La survenue d'une dyschromatopsie ou d'une altération des potentiels évoqués visuels (survenant habituellement en premier) est contrôlée par un nouvel examen quelques jours plus tard, et si les anomalies se confirment, le traitement est interrompu. La récupération fonctionnelle est habituelle aux stades précoces.

■ **Isoniazide (Rimifon®)**

Cet antituberculeux a été rendu responsable isolément de neuropathies périphériques, en particulier des membres inférieurs avec des brûlures et des paresthésies au niveau des pieds. Seul, il est plus rarement responsable de neuropathie optique, celle-ci survenant le plus souvent lors de traitements l'associant à l'éthambutol. Sa toxicité est plus précoce que celle de l'éthambutol (habituellement avant la sixième semaine)^[3]. En cas de survenue de toxicité oculaire lors d'un traitement antituberculeux par les deux médicaments, l'éthambutol est arrêté en premier par argument de fréquence (sauf en cas d'atteinte précoce), puis, si l'atteinte s'aggrave, l'isoniazide est également interrompu. L'administration simultanée de vitamine B₆ (pyridoxine) 25 à 100 mg/j, qui prévient la survenue de neuropathie périphérique, a été conseillée. Elle diminue mais ne supprime pas le risque d'atteinte du nerf optique.

■ **Autres agents anti-infectieux**

Parmi les autres agents anti-infectieux responsables de neuropathies optiques, il faut mentionner le chloramphénicol chez des enfants traités au long cours^[7] et les dérivés quinolés utilisés comme antiseptiques intestinaux. La quinine a une toxicité surtout rétinienne (ischémie artérielle) en cas de surdosage^[5].

■ **Amiodarone**

Parmi les médicaments à visée cardiovasculaire, l'amiodarone (Cordarone®), antiarythmique d'utilisation fréquente, a un effet

potentiellement toxique sur le nerf optique. La présence de dépôts cornéens chez des patients sous Cordarone® est fréquente, sans qu'il y ait de retentissement sur la fonction visuelle. L'atteinte du nerf optique est en revanche rare, mais connue : il s'agit le plus souvent d'une baisse visuelle progressive avec, au fond d'œil, un œdème papillaire bilatéral. L'absence de l'œdème papillaire doit néanmoins faire évoquer ce diagnostic, puisque l'arrêt du traitement à un stade précoce permet parfois une récupération partielle de la vision, au bout de quelques semaines [17]. D'autres cas de neuropathie optique irréversible d'allure plutôt ischémique ont été décrits, sans que l'imputabilité de la Cordarone® soit claire, puisque le terrain de ces patients prédispose aux mêmes accidents [10]. Enfin, la Cordarone® a été rendue responsable de cas d'hypertension intracrânienne bénigne avec, au fond d'œil, un œdème papillaire bilatéral.

■ **Anticancéreux**

Parmi les médicaments anticancéreux, il faut savoir reconnaître la possibilité d'une toxicité sur le nerf optique de la vincristine (Oncovin®), mais aussi de l'interféron dont l'étiologie serait plutôt de nature ischémique [16], le tamoxifène [15], plus rarement de l'azathioprine (Imurel®) ; cette liste est loin d'être exhaustive. Récemment, le tacrolimus (FK 506), agent immunosuppresseur utilisé dans les greffes hépatiques, a été impliqué dans la survenue de neuropathie optique bilatérale, supposée toxique [14].

■ **Disulfirame (Espéral®)**

C'est un produit utilisé dans les cures de désintoxication alcoolique et qui entraîne des réactions désagréables et passagères lors de la prise d'alcool. Plusieurs cas de neuropathies optiques liées au disulfirame ont été décrits et il est important d'évoquer cette cause lorsque le patient continue de voir sa fonction visuelle se dégrader malgré l'arrêt de l'alcool.

■ **Nouvelles thérapies avec une toxicité potentielle sur le nerf optique**

Le nombre croissant de nouvelles molécules utilisées dans les maladies systémiques entraîne naturellement une fréquence accrue d'effets secondaires neuro-ophtalmologiques [11].

Sildénafil (Viagra®)

Les effets oculaires sont de deux ordres :

- un effet rétinien par inhibition de la phosphodiesterase de type 5, présente aussi dans les photorécepteurs. Les patients peuvent accuser une photosensibilité transitoire, lors de la prise du médicament ;
- un effet plus grave, celui de la survenue de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë se manifestant par une perte rapide de la vision, un œdème papillaire et un déficit campimétrique souvent altitudinal, sans véritable récupération fonctionnelle. Le mécanisme impliqué serait l'hypotension artérielle induite par le sildénafil, entraînant une ischémie d'un nerf optique probablement déjà prédisposé à un tel phénomène [6].

Ciclosporine A

La toxicité de cet immunosuppresseur sur les nerfs optiques serait expliquée par une microangiopathie et/ou une toxicité axonale directe [2]. Il est plus rare que la ciclosporine A entraîne une hypertension intracrânienne et par ce biais un œdème papillaire bilatéral. La ciclosporine A peut être responsable de baisse visuelle par d'autres mécanismes : elle a été récemment incriminée dans la survenue de cécité corticale [1].

NEUROPATHIES OPTIQUES TOXIQUES EN MILIEU INDUSTRIEL [20]

Devenues rares en France où la législation du travail est stricte, les neuropathies optiques toxiques en milieu industriel sont reconnues

comme maladies professionnelles si le travailleur a été exposé à l'un des toxiques faisant partie de la dernière liste établie par la Sécurité sociale en 1992. Après déclaration, une commission d'expertise statue et permet une indemnisation et un changement de poste, soit au sein de la même entreprise, soit après une nouvelle formation professionnelle. Il peut s'agir d'un accident avec exposition brutale aiguë ou d'une exposition chronique. Dans ce dernier cas, les manifestations cliniques typiques des neuropathies professionnelles ont presque totalement disparu pour laisser la place à une symptomatologie infraclinique (altération des potentiels évoqués visuels) permettant de faire un diagnostic précoce de l'intoxication. Sont reconnues d'origine professionnelle les intoxications par dérivés halogénés des hydrocarbures, le sulfure de carbone, ainsi que les composés organophosphorés (parathion).

Actuellement, seuls persistent comme pouvant être responsables d'atteinte professionnelle du nerf optique les dérivés halogénés des hydrocarbures aliphatiques (carburants et solvants) et le sulfure de carbone. Cependant, dans le chapitre « Pathologie professionnelle de la vision » établi par la Sécurité sociale (amaurose), on retrouve les composés organophosphorés.

■ **Métaux**

Ils ne sont actuellement plus reconnus dans le tableau de la Sécurité sociale comme pouvant être responsables de neuropathies optiques toxiques professionnelles.

Le thallium (et ses sels) était présent dans la composition des insecticides et des raticides. Dans le cadre d'intoxication chronique, il a été rendu responsable de neuropathies optiques graves avec scotome central et évolution vers l'atrophie optique. Dans le cadre d'intoxications aiguës, accidentelles ou volontaires, les neuropathies optiques étaient fréquentes et graves, associées à des troubles neurologiques, digestifs et cardiovasculaires [18].

Plomb

Le classique saturnisme professionnel est, en fait, rarissime. Il s'agit le plus souvent d'une intoxication alimentaire par l'eau chargée de plomb. Dans l'industrie, le plomb est retrouvé dans les peintures, les batteries, les carburants... Outre la baisse visuelle et le scotome central, l'examen ophtalmologique retrouve parfois un œdème papillaire plus ou moins associé à des hémorragies rétinienes. Le diagnostic est évoqué sur l'association de signes digestifs (colique au plomb) avec une anémie, une néphropathie chronique, des syndromes neurologiques et l'existence d'un liseré gingival (de Burton). Le dosage sanguin retrouve une plombémie et une plomburie augmentées. Le traitement repose sur les chélateurs (acide éthylène diamine tétra-acétique [EDTA]).

■ **Sulfure de carbone**

C'est un solvant des graisses utilisé dans l'industrie du caoutchouc (pneumatiques), des textiles synthétiques et en agriculture (parasiticide). L'intoxication chronique est responsable d'asthme, d'amaigrissement, de diarrhée, auxquels succède une polyneuropathie sensitivomotrice associée à une neuropathie optique. Celle-ci est caractérisée par une baisse visuelle bilatérale, rapide, avec des troubles de l'accommodation. L'examen retrouve un fond d'œil normal, une dyschromatopsie d'axe rouge-vert et au champ visuel, un scotome central parfois associé à un rétrécissement concentrique des isoptères. Le traitement de l'intoxication chronique est essentiellement préventif et repose sur la surveillance des potentiels évoqués visuels. L'intoxication aiguë se présente sous forme de troubles neuropsychiques et digestifs. L'intoxication par le sulfure de carbone est une maladie professionnelle reconnue depuis 1945. Le délai de prise en charge de la neuropathie optique dans le cadre de l'intoxication chronique est de 1 an.

Conclusion

Les neuropathies optiques toxiques et carentielles ont des manifestations cliniques similaires. Le diagnostic repose essentiellement sur des données cliniques mais il n'est retenu qu'après avoir éliminé toutes les autres

causes d'atteintes du nerf optique, notamment les causes compressives. L'arrêt définitif du toxique et la supplémentation vitaminique en cas de carence nutritionnelle sont impératifs, conditionnant la récupération fonctionnelle, qui est d'autant meilleure que le diagnostic a été précoce.

Références

- [1] Antunes NL, Small TN, George D, Boulad F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neuro* 1999; 20 : 241-243
- [2] Avery R, Jabs DA, Wingard JR, Vogelsang G, Saral R, Santos G. Optic disc edema after bone marrow transplantation. A possible role of cyclosporine toxicity. *Ophthalmology* 1991; 98 : 1294-1301
- [3] Boulanoir E, Abdallah E, El Bakkali M, Benchrifa F, Berraho-Hamani A. Neuropathies optiques graves induites par l'isoniazide. À propos de trois cas. *J Fr Ophtalmol* 1995; 18 : 183-187
- [4] Brazis PW, Spivey JR, Bolling JP, Steers JL. A case of bilateral optic neuropathy in a patient on tacrolimus (FK 506) therapy after liver transplantation. *Am J Ophthalmol* 2000; 129 : 536-538
- [5] Brinton GS, Norton EW. Ocular quinine toxicity. *Am J Ophthalmol* 1980; 90 : 403-410
- [6] Cunningham A, Smith KH. Anterior ischemic optic neuropathy associated with Viagra®. *J Neuro-ophthalmol* 2001; 21 : 22-25
- [7] Godel V, Nemet P, Lazar M. Chloramphenicol optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1980; 98 : 1417-1421
- [8] Grant WM. Toxicology of the eye. Springfield: CC Thomas, 1990
- [9] Krisovi V, Vignal-Clermont C, Blain P, Gaudric A. Acute optic neuropathy in methyl alcohol intoxication: a case report. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24 : 522-526
- [10] Mantyjarvi M, Tuppurainen K, Ikaheimo K. Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol* 1998; 42 : 360-366
- [11] Mejico LJ, Bergloff J, Miller NR. New therapies with potential neuro-ophthalmologic toxicity. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11 : 389-394
- [12] Milea D, Cassoux N, Lehoang P. Blindness in a vegan. *N Engl J Med* 2000; 342 : 897-898
- [13] Miller NR, Johnson MA, Paul SR, Girkin CA, Perry JD, Endres M et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1999; 53 : 2082-2087
- [14] Miller NR, Newman NJ. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Baltimore : Williams and Wilkins, 1998 : 663-679
- [15] Nouredin BN, Seoud M, Bashur Z, Salem Z, Shamsedin A, Khalil A. Ocular toxicity in a low-dose tamoxifen: a prospective study. *Eye* 1999; 13 : 729-733
- [16] Purvin VA. Anterior ischemic optic neuropathy secondary to interferon alpha. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 1041-1044
- [17] Speicher MA, Goldman MH, Chrouso GA. Amiodarone optic neuropathy without disc edema. *J Neuro-ophthalmol* 2000; 20 : 171-172
- [18] Tabandeh H, Crowston JG, Thompson GM. Ophthalmologic features of thallium poisoning. *Am J Ophthalmol* 1994; 117 : 243-245
- [19] The Cuba neuropathy field investigation team. Epidemic optic neuropathy in Cuba-clinical characterization and risk factors. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1176-1182
- [20] Vignal-Clermont C, Cochard-Marianowski C. Neuropathies optiques toxiques. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie 21-485-A-10; 1997 : 1-8