

Charles Van Went
Hervé Offret
Marc Labetoulle
Service
d'ophtalmologie,
CHU de Bicêtre

Mots clés :
glaucome,
iatrogénie,
ophtalmologie

En ophtalmologie, le nombre de spécialités médicamenteuses est élevé et la prescription de collyres pourrait paraître anodine. Mais les médicaments oculaires à usage local (collyres, gels, pommades, injections péri-oculaires) pénètrent peu dans l'œil, en moyenne 2 % du principe actif, la plus grande partie étant drainée vers les points lacrymaux. Les collyres peuvent ainsi être à l'origine d'effets secondaires généraux par passage systémique. À l'inverse, du fait de sa transparence et de son métabolisme très important rapporté à sa masse, l'œil est un organe particulièrement sensible aux effets indésirables des médicaments donnés par voie générale. Dans les deux cas, les médecins, toutes spécialités confondues, doivent penser à ces éventuelles toxicités.

Iatrogénie oculaire

Traitements locaux et systémiques

Effets indésirables systémiques des traitements oculaires

Antiglaucomateux

Parmi les traitements le plus souvent prescrits dans le glaucome chronique à angle ouvert se trouvent les bêtabloquants sous forme de collyre. Ils agissent sur la pression intra-oculaire en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse. Lors de l'administration d'une goutte de collyre, 80 % du produit est susceptible de passer dans la circulation générale [1]. Les quantités utilisées restent minimales mais les effets secondaires généraux sont réels. On estime que l'instillation biquotidienne d'un collyre bêtabloquant entraîne une baisse de la fréquence cardiaque et du flux expiratoire de 10 à 20 % [1-5]. D'une manière plus générale, les effets systémiques liés à l'utilisation locale des bêtabloquants sont superposables à ceux d'un traitement par voie générale et il conviendra donc de respecter les mêmes contre-indications.

Parmi les autres classes d'antiglaucomateux, les sympathomimétiques peuvent aussi induire des effets indésirables systémiques. Un certain nombre d'effets indésirables de cette classe ont été décrits. Parmi eux, des troubles psychiatriques peu fréquents (nervosité, dépression, insomnie), des troubles du système nerveux fréquents pour certains (céphalée, dysgueusie) et peu fréquents pour d'autres (anomalie de la coordination,

somnolence, vertige, paresthésie) et des troubles cardiaques peu fréquents (douleur thoracique, œdème périphérique, arythmie). La dipivéfrine (Propine®), précurseur de l'épinéphrine permettant une action plus spécifiquement oculaire après action des estérases cornéennes, pouvait néanmoins entraîner des effets cardiovasculaires. Elle n'est plus utilisée actuellement. L'apraclonidine (Iopidine®) est un alpha-adrénergique plus spécifique, diminuant la pression intra-oculaire en réduisant la production de l'humeur aqueuse. Un groupe NH₂, ajouté à la molécule initiale de clonidine, réduit sa lipophilie et limite le passage de la barrière hémato-cérébrale, quand bien même une portion importante du collyre passerait dans la circulation générale, limitant ainsi le risque d'effets indésirables centraux communs à tous les sympathomimétiques.

Les autres classes d'antiglaucomateux (inhibiteur de l'anhydrase carbonique et analogues des prostaglandines...) sont généralement bien mieux tolérées sur le plan général. Les analogues de la prostaglandine peuvent toutefois entraîner une bronchoconstriction iatrogène expliquée par la présence de récepteurs aux prostaglandines dans l'arbre bronchique [6]. Ces récepteurs étant aussi présents dans le myomètre, leur utilisation n'est (classiquement) pas recommandée au cours du 3^e trimestre de la grossesse, en raison du risque d'accouchement prématuré.

Corticoïdes locaux

Les effets généraux liés à l'utilisation des corticoïdes en traitement topique par instillation sont négligeables.



Des modifications du taux de cortisol ont été décrites, mais sans anomalie du cycle cortisolique ni complication systémique. En revanche, après injections locales (péri-oculaires ou intra-oculaires) des effets secondaires ont été observés et notamment après des injections répétées. Une étude a montré que la concentration biologique équivalente en stéroïdes était identique après injection péribulbaire de 5 mg ou prise orale de 7,5 mg [7, 8].

AINS

Les AINS en collyre sont largement prescrits en post-chirurgie de la cataracte et ne posent généralement pas de problèmes systémiques. Le principal risque est celui de l'allergie et particulièrement le risque d'obstruction bronchique [1, 9].

Antibiotiques

L'Afssaps recommande de ne plus prescrire en première intention le chloramphénicol en raison du risque d'anémie myéloblastique [10]. Les autres collyres antibiotiques ne présentent pas d'effets généraux.

Mydriatiques

Ces collyres sont utilisés en ophtalmologie dans différentes indications et largement utilisés au cours de l'examen ophtalmologique du fond de l'œil. Le tropicamide, l'isopto-homatropine et l'atropine sont parasymphatolytiques et peuvent donc entraîner une rétention d'urine chez un patient prostatique, une tachycardie chez le sujet âgé et les autres effets

indésirables communs à tous les anticholinergiques. Il convient notamment de prévenir les parents dont les enfants sont traités par l'atropine (en postopératoire ou dans le cadre de la rééducation d'un strabisme) afin de mettre les flacons à l'abri des enfants pour éviter une ingestion accidentelle.

La néosynéphrine est un mydriatique sympathomimétique présentant quelques effets généraux comme la tachycardie, le tremblement, les céphalées et d'autres plus graves liés à un surdosage : hypertension sévère, angine de poitrine, complications neurologiques [1, 11, 12].

Effets indésirables oculaires des traitements systémiques

Atteinte conjonctivale

Les manifestations conjonctivales iatrogéniques entrent dans plusieurs cadres. Elles peuvent être d'origine allergique ou bien correspondre à une accumulation du médicament dans les tissus (surcharge). L'allergie peut être liée à n'importe quelle molécule mais plus souvent secondaire à une utilisation topique. En revanche, le syndrome de Lyell, immuno-allergique, peut entraîner de graves séquelles conjonctivales et cornéennes à la suite d'un traitement général. La prise en charge de ces complications oculaires, potentiellement très sévères, doit se faire en milieu hautement spécialisé.

Un phénomène de surcharge entraînant une coloration peut être observé dans la conjonctive, comme avec la minocycline et la rifamycine, sans surcharge cornéenne associée.

Tous les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (atropiniques proprement dits, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, antihistaminiques H1) peuvent réduire la sécrétion lacrymale. Ces propriétés pharmacologiques expliquent que cette classe de médicament est également susceptible d'entraîner des troubles de l'accommodation, ainsi que de déclencher une crise de glaucome aiguë chez les patients prédisposés.

Par ailleurs, les analogues et dérivés de la vitamine A, utilisés dans l'acné sévère, comme l'isotrétinoïne (Roaccutane®), sont aussi de fréquents pourvoyeurs de sécheresse oculaire, par leur effet atrophique sur les glandes lacrymales oculaires accessoires, réversible à l'arrêt du traitement.

Cornée

Le même phénomène de surcharge que celui décrit dans la conjonctive peut également être observé dans la cornée.

L'amiodarone entraîne constamment des dépôts épithéliaux qui apparaissent en général après 4 mois de traitement. Il s'agit d'un dépôt brun jaunâtre nommé *cornea verticillata* dessinant une ligne horizontale au tiers inférieur de la cornée évoquant une « moustache de chat ». Il n'entraîne pas de diminution de l'acuité visuelle mais certains patients décrivent des phénomènes d'éblouissements [13-15].

Les antipaludéens de synthèse peuvent s'accumuler au niveau de la cornée en formant des dépôts épithéliaux blanc grisâtre dessinant des tourbillons [4]. **Les phénothiazines** entraînent une coloration jaune atteignant également les

conjonctives [16]. Les dépôts de cornée existent avec le **tamoxifène** ou l'**indométacine** [4, 17] mais sont plus rares.

Trouble de l'accommodation

L'arsenal thérapeutique ophtalmologique permet de façon volontaire de jouer sur la contraction de l'iris ou de modifier l'accommodation. Cependant, la classe des traitements systémiques ayant une activité anticholinergique (atropiniques proprement dits, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, antihistaminiques H1) peut entraîner de façon plus ou moins marquée une paralysie de l'accommodation se traduisant par des troubles de la vision non permanents intéressant la vision de près ou de loin.

À l'inverse, les médicaments à effet cholinergique peuvent entraîner un spasme accommodatif chez les patients jeunes (non presbyte) gênant la vision de loin, exemple : néostigmine (Prostigmine®), chlorure d'ambénomium (Mythélaste®).

La chloroquine peut aussi entraîner une parésie de l'accommodation qui apparaît en général 2 heures après l'ingestion de 500 mg. L'effet est transitoire et de mécanisme inconnu.

Hypertonie oculaire

La crise aiguë de fermeture de l'angle iridocornéen (CAFA) survient sur un globe à petite chambre antérieure et/ou avec une intumescence cristallinienne. Au cours de l'existence, le cristallin augmente de volume et un blocage pupillaire peut s'installer, entraînant une augmentation brutale de la pression intra-oculaire. Le principal facteur déclenchant de ce blocage est la mydriase. Tous les médicaments à action sympathomimétique ou parasympatholytique sont donc susceptibles de déclencher une CAFA [18, 19].

Le glaucome cortisonique peut survenir chez certaines personnes susceptibles [5, 7]. La forme la plus fréquente est celle d'un glaucome chronique à angle ouvert. Les corticoïdes agissent au niveau du trabéculum en diminuant la résorption de l'humeur aqueuse. À l'arrêt d'un traitement inférieur à 2 mois, la pression intraoculaire redevient normale, le plus souvent en quelques semaines. Pour des traitements plus longs, le glaucome évolue pour son propre compte et la proportion de glaucome post-cortisonique est d'autant plus fréquente que le traitement est long. Cependant, il convient de retenir que le risque de glaucome cortisonique est très nettement plus important après administration locale par collyre que par voie orale.

Cataracte

L'effet indésirable oculaire le plus fréquent des corticoïdes est la cataracte, bilatérale, parfois asymétrique. Le risque est réel dès qu'un traitement équivalent à plus de 10 mg/j de prednisonne se prolonge plusieurs mois en cas de susceptibilité individuelle. Les manifestations se présentent sous la forme d'une opacification capsulaire postérieure en cupule entraînant une baisse de la vision de loin et de près. À la différence du glaucome, la voie orale est au moins aussi cataractogène que l'administration topique de corticoïdes.

La prise d'amiodarone entraîne de fins dépôts sous-capsulaires postérieurs sans retentissement sur l'acuité visuelle et ne contre-indique pas la poursuite du traitement [15].

L'imputabilité des phénothiazines dans la survenue de cataracte est bien établie avec la chlorpromazine. Elle se présente sous la forme d'une opacification de type granulaire sous capsulaire antérieure disposée en « fleur de tournesol » [16, 20].

Atteinte rétinienne

Les antipaludéens de synthèse (APS : chloroquine et hydroxychloroquine) peuvent être prescrits dans deux grandes indications : le paludisme (prévention, traitement) et le traitement de fond de certaines maladies inflammatoires (lupus, polyarthrites, autres). Dans la première indication, les traitements sont utilisés à des doses faibles et pour des durées relativement courtes et n'entraînent donc généralement pas de complications. Dans la deuxième indication, le risque d'atteinte rétinienne est réel et nécessite un suivi ophtalmologique régulier.

La rétinopathie aux APS évolue progressivement en plusieurs stades sur plusieurs années. Le premier stade correspond à une prémaculopathie. Cliniquement, elle n'entraîne aucun signe fonctionnel. À l'examen ophtalmologique, on note une perte du reflet fovéal et une modification de la répartition du pigment maculaire. Ensuite vient le stade de la périfovéolopathie qui se manifeste par la présence d'un scotome péricentrale dans les 10° centraux du champ visuel associé à des modifications de l'ERG et des troubles de la vision des couleurs. La maculopathie confirmée entraîne une baisse de l'acuité visuelle avec au fond d'œil un aspect en « œil de bœuf » encore plus évident à l'angiographie.

Les facteurs de risque de la survenue de rétinopathie sont les suivants : le surdosage, l'insuffisance rénale ou hépatique, l'âge de plus de 60 ans et l'existence d'une maculopathie préexistante [21]. Les doses quotidiennes ne doivent pas dépasser en pratique 4 mg/kg d'hydroxychloroquine pour que le traitement puisse durer plusieurs années avec un faible risque [22]. La surveillance ophtalmologique demeure indispensable (*tableau 1*).

La découverte d'une fovéolopathie doit conduire à l'arrêt du médicament. C'est la seule possibilité d'éviter l'évolution vers une maculopathie en « œil-de-bœuf », cause de cécité par atrophie rétinienne. Cependant il arrive que la rétinopathie évolue pour son propre compte malgré l'arrêt des traitements, en rapport avec une forte rémanence des antipaludéens de synthèse dans les couches rétinienne évaluée à plus de 10 ans.

D'autres médicaments peuvent également donner des atteintes rétiniennes sévères. Le **tamoxifène** peut entraîner une toxicité rétinienne à type de dépigmentation de l'épithélium pigmentaire à partir d'une dose cumulative de 10 g [5, 17, 23]. La réversibilité est possible avec des doses faibles, inférieures ou égales à 20 mg/jour [24]. En raison de la faible prévalence estimée à 0,3 % après une durée de traitement d'au moins 3 ans, une surveillance ophtalmologique systématique n'est pas recommandée. Il a également été observé la survenue d'une rétinopathie ischémique par dépôt de complexes immuns circulants chez plus de 60 % des patients traités par **l'association interféron alpha et ribavirine** dans le cadre d'un traitement d'une hépatite C [25].

Tableau 1. Surveillance ophtalmologique d'un traitement aux APS.

Bilan préthérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Acuité visuelle - Examen du fond de l'œil - Rétinophotographie - Champ visuel : périmétrie statique des 10 degrés centraux. <p>Les équipes françaises ajoutent un test de la vision des couleurs, un ERG (et un OEG).</p>
Surveillance biannuelle en cours de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Acuité visuelle - Examen du fond de l'œil - Test de la vision des couleurs - Champ visuel : périmétrie statique des 10 degrés centraux. <p>À la moindre anomalie suspecte de l'un des examens ci-dessus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angiographie - ERG
Élément de la surveillance impliquant l'arrêt du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxication rétinienne au stade préclinique (survenue d'anomalie à l'ERG) - Fovéolopathie - Survenue d'une DMLA

Neuropathies optiques

L'éthambutol est toxique pour le nerf optique entraînant des lésions démyélinisantes notamment au niveau du chiasma optique. L'atteinte est dose dépendante. L'incidence est de 18 % chez des patients recevant 35 mg/kg/jour, 2,25 % pour 25 mg/kg/jour et le risque est considéré comme très faible pour 15 mg/kg/jour qui correspond à la posologie recommandée. Elle peut survenir pour des doses plus faibles lorsque la fonction rénale est altérée. Le délai moyen d'apparition est de 2 mois mais peut être beaucoup plus court. L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement en quelques mois. Le bilan préthérapeutique comprend au minimum un relevé de l'acuité visuelle, un examen des papilles optiques, un test de la vision des couleurs. À renouveler au 15^e jour puis à 2 mois puis tous les 2 mois. Les anomalies au niveau de la vision des couleurs sont précoces et doivent alerter l'examineur [5]. La toxicité de l'éthambutol est majorée en cas d'association à l'isoniazide.

L'isoniazide peut entraîner une névrite optique rétrobulbaire après quelques mois de traitement plus fréquent en cas de carence de zinc ou chez les acétyleurs lents.

Le vigabatrin (Sabril®) est responsable d'une augmentation de l'acide γ -aminobutyrique qui se traduit par un rétrécissement concentrique d'installation très insidieuse, malheureusement irréversible malgré l'arrêt du traitement. Le seul traitement est donc préventif.

La déféroxamine (Desféral®) est une molécule utilisée pour empêcher l'absorption intestinale de fer par un phénomène de chélation pour le fer. Cette propriété est également valable à un moindre degré pour l'aluminium, le zinc et le cuivre entraînant dans certains cas une atteinte rétinienne [5, 26, 27]. L'utilisation de ce traitement pour une durée prolongée nécessite une surveillance ophtalmologique tous les 6 mois.

Déclaration d'intérêt :

Les auteurs travaillent dans le service d'ophtalmologie, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre CEDEX
Conflits d'intérêt financier : néant.

Références :

1. Labetoulle M, Frau E, Le Jeune C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments. *Presse Med.* 2005;34:589-95.
2. Le Jeune C, Hugues FC, Munera Y, Haas C. Les effets systémiques des collyres. *Ann Med Interne (Paris).* 1990;41:674-7.
3. Offret H. Œil et médicaments. In : Offret H, Labetoulle M., Frau E. eds. *Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie.* Paris; Masson: 2003:1-29.
4. Labetoulle M, Pogorzalek N, Offret H, Le Jeune C. Œil et médicaments. *Rev Prat.* 2006;56:1203-13.
5. Raspiller A, Larcen A, Trechot Ph, Maalouf T. Intoxications et pathologie iatrogène. In : Flament J, Storck D, eds. *Œil et pathologie générale.* Paris: Masson; 1997:215-65.
6. Hedner J, Everts B, Moller CS. Latanoprost and respiratory function in asthmatic patients : randomized, double-masked, placebo-controlled crossover evaluation. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1305-9.
7. Labetoulle M, Frau E. Corticoïdes en ophtalmologie : les indications rivalisent avec les effets iatrogènes. *Rev Prat Med Gen.* 2004;18:363-8.
8. Weijts O, Schoemaker RC, Cohen AF, et al. Dexamethasone concentration in vitreous and serum after oral administration. *Am J Ophthalmol.* 1998;125:673-9.
9. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf.* 2002;25:233-50.
10. AFSSaPS. Collyres et autres antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. *Recommandations 2004.* Sur www.afssaps.sante.fr
11. Labetoulle M. Traitements des maladies du nerf optique. Médicaments de la pupille. In : Offret H, Labetoulle M, Frau E, eds. *Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie.* Paris; Masson: 2003:253-76.
12. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicology update. *Aust J Ophthalmol.* 1984;12:391-4.
13. Orlando RG. Clinical experience and gardening of amiodarone keratopathy. *Ophthalmology.* 1984;91:1184-87.
14. Humayun M. Visual disturbance from amiodarone keratopathy. *Pack. J. Ophthalmol.* 1987;3:54.
15. Duff GR, Fraser AG. Impairment of color vision associated with amiodarone keratopathy. *Acta Ophthalmol.* 1987;65:48-52.
16. Brooks JG, Matoba AY. Chlorpromazine induced anterior segment changes. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:126.
17. Flaxel CJ, Mulholland B, Haynes B, Gregor ZJ. Intraocular penetration of tamoxifen. *Ophthalmology.* 2000;107:2006-9.
18. Bechetolle A, Carre H. Le déclenchement de la fermeture de l'angle. *Bull Mem Soc Fr Opht.* 1977;89:91-5.
19. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, Street DA, Katz J, Quigley HA, et al. Incidence of acute angle closure glaucoma after pharmacologic mydriasis. *Am J Opht.* 1995;120:709-17.
20. Isaak NE, Walker AM. Exposure to phenothiazine drugs and risk of cataract. *Arch Opht.* 1991;109:256-60.
21. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WE. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109:1377-82.
22. Mackenzie AH. Dose refinements in long term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med.* 1983;75:40-5.
23. Heier JS, Dragoo RA. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:772-5.
24. Tang R, Shields J, Schiffman J, et al. Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye.* 1997;11:295-7.
25. Schulman JA, Liang C, Kooragayala LM, King J. Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ophthalmology.* 2003;10:437-42.
26. Halmovici R, Damico DJ, Gragoudas ES, Sokol S. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109:164-71.
27. Swarcberg J, Mack G, Marnett J. Toxicité oculaire de la déféroxamine : description et analyse de 3 cas. *J Fr Ophtalmol.* 2002;25:609-14.

En résumé : iatrogénie oculaire

- ▶ La prévention reste, dans ce domaine comme dans les autres, le meilleur moyen de limiter les risques iatrogènes.
- ▶ Il faut systématiquement penser au risque systémique d'un traitement oculaire supposé local...
- ▶ Les traitements systémiques pouvant entraîner des risques oculaires sévères doivent être bien connus par l'ensemble des prescripteurs, afin que la surveillance ophtalmologique systématique ou induite par un évènement ne soit pas omise.