LA TOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE SUR LA CORNÉE

*RAVET O.**

ABSTRACT

We reviewed the most recent systemic drugs used in Belgium causing toxic corneal side effects. These adverse reactions are rarely specific and often ignored or unknown. This description can help the physician's evaluation for a better interdisciplinary approach.

RÉSUMÉ

Cette revue reprend les médicaments systémiques les plus récents utilisés en Belgique provoquants des effets secondaires sur la cornée par accumulation de dépôts ou par toxicité directe. Ces effets peu spécifiques et rarement décrits sont souvent ignorés dans la prise en charge des patients. La description de ces éléments devrait aider à mieux orienter le diagnostic clinique pour permettre un suivi interdisciplinaire optimal.

KEY WORDS :

corneal toxicity, keratopathy, drug keratitis.

MOTS-CLÉS :

toxicité cornéenne, kératopathie, kératite médicamenteuse.

.....

* *Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles*

INTRODUCTION

Les drogues systémiques peuvent exercer des effets secondaires néfastes sur la cornée par différentes voies d'abord. Par voie externe, via le film lacrymal ou par voie interne, par la circulation périlimbique ou l'humeur aqueuse.
La plupart du temps, la toxicité cornéenne est liée aux propriétés chimiques intrinsèques des médicaments plutôt qu'à leur pharmacologie ou leur pharmacocinétique (3).
Ces effets secondaires sont dose-dépendants et étroitement liés à la durée des traitements. Ils se manifestent le plus souvent par une cytotoxicité directe ou par des dépôts cornéens. Ces effets sont majoritairement réversibles lors de l'arrêt du traitement.
Les symptômes sont aspécifiques avec de très rares atteintes visuelles tels des halos, de la photophobie, de l'irritation oculaire.
Enfin, ces troubles cornéens présentent parfois l'intérêt de renseigner sur l'atteinte d'autres segments oculaires dont le pronostic fonctionnel peut être moins bon (cristallin, rétine).
Dans ce chapitre, nous envisagerons la toxicité exercée par les médicaments les plus récents, non repris dans le précédent rapport de 1972 sur la toxicité oculaire, afin d'éviter toute répétition.
Nous distinguerons les atteintes des différentes structures de la cornée (épithélium, stroma, endothélium).

TOXICITÉ ÉPITHÉLIALE

La Chloroquine

Commercialisée sous le nom de Nivaquine®, la chloroquine est un antipaludéen de synthèse utilisé dans le traitement de la malaria, mais aussi dans les maladies rhumatismales comme la polyarthrite et le lupus érythémateux disséminé.
La chloroquine peut provoquer des dépôts lipidiques lysosomiaux (3,9) non dégradés par ces organites dans les cellules de l'épithélium cornéen lorsque des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg (6) par jour sont administrées.
Cliniquement, ces accumulations, bilatérales présentent un aspect de cornea verticillata en "moustache de chat" et sont retrouvés dans 28 à 95% des cas.
La formation de cristaux d'hydroxychloroquine dans les larmes peut provoquer de la sécheresse oculaire alors qu'une diminution de la sensibilité cornéenne a été décrite (1).
L'intérêt du diagnostic précoce de cornea verticillata est non négligeable car il est lié à un plus grand risque d'atteinte rétinienne toxique irréversible, alors que l'absence clinique de ces dépôts n'est pas un facteur d'exclusion de rétinopathie (7).

Le Tamoxifène

Commercialisé sous différents noms : Doctamoxifene®, Nolvadex®, Tamizam®, Tamoplex®, le tamoxifène est un antagoniste aux récepteurs à œstrogène utilisé dans le traitement du carcinome mammaire. La principale atteinte (à partir de 20 mg par jour) consiste en des dépôts de type cornea verticillata dans 1,5 à 12% des cas selon un mécanisme d'accumulation identique à la chloroquine (8). Ces derniers sont toujours réversibles.

La Cytarabine

Vendue sous le nom d'ARA-C®, la cytarabine est un antimétabolite bloquant la phase de synthèse de l'ADN. Elle agit donc sur les cellules à croissance rapide et elle est utilisée en oncologie dans le traitement de la leucémie myéloïde aigue. Elle est administrée par voie intraveineuse à la dose de 2 à 3 g/m^2 ou directement en intrathécale.

Suite au passage de la barrière hémato-encéphalique, on retrouve la cytarabine dans les larmes et l'humeur aqueuse. Après 8 jours, on peut observer une hyperhémie conjonctivale avec une kératite ponctuée superficielle puis, à un stade plus avancé, l'apparition de microkystes épithéliaux diffus dus à la dégénérescence des cellules basales (4). Malgré la réversibilité de ces signes lors de l'arrêt de la drogue, un traitement prophylactique par des corticoïdes topiques et de la 2-déoxycytidine en collyre (inhibiteur compétitif de la cytarabine) peut être entrepris (5).

TOXICITÉ STROMALE

Les Isotrétinoïdes

Il s'agit de dérivés synthétiques de la vitamine A, commercialisés sous les noms de Roaccutane®, Isotrétinoïne-RatiopharmC. Ils sont administrés par voie orale dans les cas d'acné sévère et dans certaines dermatoses génétiques.
Ils sont responsables de blépharoconjonctivites, de sécheresse oculaire par diminution de l'activité des glandes de Meibomius. On pourra également retrouver des opacités stromales superficielles dans 5% des cas (2) correspondant à de fin dépôts grisâtres centraux et périphériques réversibles en 2 à 10 mois et n'entraînant aucun trouble fonctionnel.

TOXICITÉ ENDOTHÉLIALE

La Rifabutine

Commercialisé sous le nom de Mycobutin®, cette molécule dont le dosage est de 300 à 600 mg/j est utilisée en prophylaxie et dans le traitement du Mycobacterium avium qui touche 15% des adultes et 24% des enfants atteints du SIDA (10). Il est également efficace en cas de résistance au traitement antituberculeux.
Cliniquement, on peut observer des dépôts endothéliaux stellaires évoluant de la périphérie cornéenne vers le centre. Ces dépôts sont irréversibles malgré l'arrêt du traitement. Leur mécanisme est inconnu.

CONCLUSIONS

Malgré l'atteinte possible de toutes les couches de la cornée, la toxicité médicamenteuse cornéenne entraîne rarement la suspension des traitements entrepris.
En effet, les cas les plus défavorables relèvent d'un degré variable d'inconfort compatible avec une vie normale. Toutefois, par un examen minutieux il est possible d'obtenir des informations précieuses quand à l'histoire médicale et à l'observance aux traitements systémiques suivi par le patient.

RÉFÉRENCES

(1) BERNSTEIN H.N. – Chloroquine ocular toxicity. Surv Ophthalmol 1967 ; 12 : 415-447.
(2) FRAUNFELDER F.T., LA BRAICO J.M., MEYER S.M. – Adverse ocular reactions possibly associated with isoretinoin. Am J Ophthalmol 1985 ; 100 : 534-537.
(3) HOLLANDER D.A., ALDAVE A.J. – Drug induced corneal complications. Curr Opin in Ophthalmol 2004, 15 : 541-548.
(4) HOPEN G., MONDINO B.J., JOHNSON B.L., CHEVERNICK P.A. – Corneal cytotoxicity with systemic cytarabine. Am J Ophthalmol 1981 ; 91 : 500-504.
(5) LAZARUS H.M., HARTNETT M.E., REED M.D., MURPHY B.F., LASS J.H. – Comparison of the prophylactic effects of 2 deoxycytidine and Prednisolone for high dose intra veinous cytarabine induced keratitis. Am J Ophthalmol 1987 ; 104 : 476-80.

(6) MAMOR M.F., CARR R.E., EASTERBROOK M. – Recommandations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy : a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2002 ; 109 : 1377-1382.
(7) NEUBAUER A.S., SAMARI-KERMANI K., SCHALLER U., WELGE-LUBETAEN U., RUDOLPH G., BERNINGER T. – Detecting chloroquine retinopathy : electro-oculogram versus color vision. Br J Ophthalmol 2003 ; 87 : 902-908.
(8) NOUREDDIN B.N., SEOUD M., BASHSHUR Z., SALEM Z., SHAMSEDDIN A., KHALIL A. – Ocular toxicity in low dose tamoxifen : a prospective study. Eye 1999 ; 13 : 729-733.
(9) PULHORN G., THIEL H.J. – Ultrastructural aspects of chloroquine keratopathy. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1976 ; 201 : 89-99.
(10) SMITH J.A., MUELLER B.U., NUSSENBLATT R.B., WHITCUP S.M. – Corneal endothelial deposits in children positive for human immunideficiancy virus receiving rifabutin prophylaxis for mycobacterium avium complex bacteremia. Am J Ophthalmol 1999 ; 127 : 164-169.

.....

Correspondance et tirés à part :

Dr O. RAVET
Service d'Ophtalmologie
Hôpital Erasme
Route de Lennik, 808
B- 1070 Bruxelles
Téléphone : 02/555.45.14
Fax : 02/555.67.37
E-mail : oliravet@hotmail.com