LA PATHOLOGIE DES ANNEXES OCULAIRES D'ORIGINE TOXIQUE

*LASUDRY J.**

ABSTRACT

Ocular adnexa represent a complex system of delicate organs and functions which are the target of varied side effects. Most involve more than one component at a time, however landmark signs and symptoms can be outlined. Dry eye leads the list. The aqueous production of the tear film can be decreased by certain psychotherapeutic agents (especially the older ones), while the phospholipidic component, produced by the Meibomian glands, can be markedly affected by retinoids. On the other hand, cytostatic drugs like Docetaxel (and 5-FU at a lesser degree) frequently induce canalicular stenosis, resulting in epiphora. Amongst a long list of substances, diphosphonates used in the treatment of osteoporosis and phosphodiesterase-5 inhibitors used in erection deficiencies induce conjunctival irritation, either directly or by contiguity. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis represent the most severe toxic insult to the mucosae. A recent chemotherapeutic agent, Imatinib, induces fluctuant palpebral edema in a majority of patients. Despite being applied topically, prostaglandin analogs exert a profound effect onto the cellular physiology of the eyelash and the ocular and palpebral melanocyte. Indirectly, immunosuppressive agents used in graft rejection control have been associated with the emergence of secondary neoplasia, mainly lymphoma, of which the orbit is a rare but possible location. Chronic administration of steroid drugs leads to hypertrophy of the orbital fat and proptosis.

RÉSUMÉ

Les annexes oculaires comprennent plusieurs organes et fonctions délicats susceptibles d'être perturbés par des effets secondaires variés. Bien que ceux-ci touchent souvent plus d'un élément à la fois, quelques entités spécifiques et signes-pivots se dégagent. Au niveau du film lacrymal, certains psychotropes (en particulier anciens) peuvent entraîner une insuffisance de production de la glande principale, tandis que les rétinoïdes entraînent des altérations potentiellement marquées des glandes de Meibomius, ce qui résulte en une insuffisance du film phospholipidique. Inversement, le cytostatique Docétaxel (ainsi que le 5-FU dans une moindre mesure) induit fréquemment une sténose des canalicules lacrymaux, responsable d'épiphora. Les diphosphonates, utilisés dans l'ostéoprose, et les inhibiteurs de la phosphodiestérase-5, prescrits dans les troubles de l'érection, figurent parmi une longue liste de substances qui induisent une réaction inflammatoire dont la conjonctive est rapidement révélatrice, soit par atteint directe, soit par contiguïté. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique représentent les atteintes muqueuses d'origine toxique les plus graves. L'Imatinib, nouvel agent chimiothérapeutique, a été reconnu responsable d'œdème palpébral fluctuant chez une large majorité de patients. Bien qu'ils soient administrés en topique, les analogues des prostaglandines exercent des effets secondaires marqués sur la physiologie des cils et des mélanocytes palpébraux et oculaires, qui peut-être ouvrent une nouvelle voie de recherche thérapeutique. De façon indirecte, les immunosuppresseurs utilisés dans les greffes d'organes exposent au risque du développement d'une néoplasie secondaire, le plus souvent lymphomateuse, dont l'orbite peut être le siège. Enfin, pris en traitement chronique, les corticostéroïdes entraînent fréquemment une exophtalmie par hypertrophie de la graisse orbitaire.

KEY WORDS:

Ocular adnexae, drug ocular side effects, dry eye, Meibomian glands.

MOTS-CLÉS :
Annexes oculaires, effets secondaires médicamenteux, œil sec, glandes de Meibomius.

.....

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

INTRODUCTION

La pathologie des annexes oculaires due à une toxicité médicamenteuse tient sa complexité du fait qu'elle s'exprime aux dépens de nombreux organes et fonctions qui sont étroitement imbriqués. En effet, la décompensation d'une des ces fonctions (par exemple la sécrétion lacrymale) retentit fréquemment sur une autre fonction (par exemple la santé de la surface cornéenne et la conjonctive) en se manifestant de façon souvent multiple. Une blépharo-conjonctivite peut ainsi traduire tant une irritation aspécifique, qu'une sécheresse oculaire ou encore une obstruction des voies lacrymales (du fait d'un ectropion ou du frottement répété du mouchoir), voire une atteinte toxique spécifique de la paupière et/ou de la conjonctive. Il revient au clinicien de démêler l'écheveau des signes et symptômes dans une démarche analytique systématique, pour ensuite les regrouper dans une démarche synthétique, afin d'établir l'atteinte-pivot qui pourrait trahir une interaction toxique, la plupart du temps d'origine médicamenteuse. Il sera parfois utile de répéter l'anamnèse, car nombre de patients ne se souviennent qu'imparfaitement des substances qu'ils ont prises, ou encore ne leur accordent guère de potentiel néfaste. Autant que possible, l'on doit s'efforcer de retracer les causes, plutôt que de traiter les conséquences avec une panacée cortisonée. Une fois la molécule responsable démasquée, il s'avère avantageux de procéder à une recherche systématique des effets secondaires répertoriés pour la dite substance. Plutôt que de détailler par le menu chaque effet secondaire incriminé, la présentation reprise ici s'articule sur les grands symptômes ou signes-pivots pour chaque annexe oculaire.

Degré de certitude dans l'imputabilité des molécules incriminées

Il est primordial de garder en mémoire le degré de certitude de leur implication, tel qu'il a été établi selon les critères énoncés par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.). Le cas de l'amiodarone illustre bien la complexité et l'intrication des effets secondaires ou indésirables (*adverse reactions*) : il est établi comme certain que la molécule peut s'accumuler sous forme de microcristaux dans l'épaisseur de l'épithélium cornéen. De prime abord, il semblerait logique de conclure que ceci pourrait s'accompagner d'ulcérations cornéennes, mais cette complication, bien que mentionnée, ne remplit que les critères d'événement probable, et non certain. Le degré de certitude qualifie la relation causale, mais ne démontre pas nécessairement le mécanisme étiopathogénique sous-jacent. Au niveau de la peau, il est établi que, certainement, l'amiodarone entraîne une pigmentation, ainsi que, probablement, une perte des cils et des sourcils. La molécule est sécrétée dans les larmes avec certitude, mais à ce stade de nos connaissances, il reste estimé possible que par un mécanisme auto-immun, elle cause une sécheresse oculaire (27). Chaque fois qu'il est établi et disponible, ce degré de certitude se trouve mentionné avec chaque molécule.

Chronologie

L'établissement des listes des effets secondaires potentiels et leur degré de certitude sont éminemment millésimés. Un bon exemple en est la survenue d'uvéite, d'épisclérite, de sclérite et de conjonctivite au cours d'un traitement par diphosphonate (Pamidronate) : un premier rapport de 1994 a établi un lien de causalité probable pour l'uvéite antérieure et la conjonctivite non-spécifique, et de causalité possible pour l'épisclérite et la sclérite, alors que le degré de causalité certaine a pu être rapporté pour tous ces effets secondaires en 2003 (25,44). Il arrive aussi que les médicaments les plus récents d'une classe ne présentent pas tous les effets secondaires qui caractérisent leurs prédécesseurs. Lorsqu'elle est disponible, la date de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est stipulée pour aider le classement.

Fréquence de survenue

Enfin, il faut tempérer l'énoncé de ces effets secondaires en fonction de leurs différentes fréquences de survenue, quand celles-ci ont été évaluées (en général pour les molécules les plus

récentes, qui résultent de protocoles de plus en plus standardisés et détaillés). Plus on cherche, plus on trouve, comme l'illustrent la pigmentation et l'hypertrophie des cils dans les yeux traités par des analogues des prostaglandines, qui furent d'abord décrites dans des "case reports" isolés dès 1997. Après reconnaissance par la plupart des cliniciens glaucomatologues, on a constaté qu'elles touchent en fait une quasi majorité de patients. Par convention, nous utiliserons ici une approximation des intervalles de fréquences de survenue des effets indésirables d'après les notices scientifiques établies par les fabricants (certains incluent, alors que d'autres excluent la valeur inférieure ou supérieure de l'intervalle, etc.).

Tableau 1 : *Fréquence de survenue des effets secondaires.*

très fréquent	plus d'un cas sur 10
fréquent	entre un cas sur 10 et un cas sur 100
peu fréquent	entre un cas sur 100 et un cas sur 1.000
rare	entre un cas sur 1.000 et un cas sur 10.000
très rare	entre un cas sur 10.000 et un cas sur 100.000

Clairement, il est hautement souhaitable que tout praticien se sente concerné par la communication de tout effet secondaire, significatif ou anodin, auprès des organismes chargés de les compiler, afin d'augmenter, par recoupement, les chances d'établir le profil des effets secondaires des innombrables éléments de notre pharmacopée.

DISTRIBUTION SYSTÉMATIQUE DES EFFETS SECONDAIRES SUR LES ANNEXES OCULAIRES

Dans la pratique quotidienne, parmi les plaintes les plus fréquentes, on retrouve la sécheresse oculaire et l'épiphora, parfois même de façon concomitante. Dans les tableaux 2 et 3, on peut constater que les rétinoïdes peuvent tout à la fois affecter les glandes de Meibomius, ce qui aboutit à une déficience du film phospholipidique des larmes, et induire une sténose canaliculaire. Pourtant, il serait simpliste et spécieux de conclure que dans le premier cas cela conduit à une sécheresse oculaire, et dans l'autre à un épiphora.

1. Système lacrymal et généralités

Bien qu'elle soit reprise ici, la division des effets secondaires entre ceux qui tiennent de la sécheresse oculaire et ceux qui tiennent du larmoiement se révèle ardue et quelque peu artificielle, tant ces deux plaintes s'avèrent fréquemment liées. Il est indispensable de considérer le système lacrymal composé de tous ses éléments dans l'une et l'autre pathologie. Réduire la sécheresse oculaire à une simple baisse du débit de production de la glande lacrymale et le larmoiement à une obstruction naso-lacrymale ne permet ni d'établir le diagnostic, ni de soulager durablement le patient. La variabilité des tests de Schirmer obtenus chez des sujets sans plainte particulière atteste du fait que la stabilité et l'étalement du film lacrymal sur la cornée et la conjonctive s'avèrent au moins aussi importants que la quantité de la phase aqueuse des larmes. Ces propriétés de stabilité et d'étalement exigent une sécrétion des glandes de Meibomius et des cellules caliciformes (produisant la composante mucineuse) adéquate en quantité en qualité, mais aussi une surface conjonctivale bien tendue sur le globe et une rivière lacrymale régulière, déterminée par un angle dièdre régulier entre la conjonctive et le plan de la marge palpébrale. Ainsi, une blépharite chronique peut faire pencher la balance vers le larmoiement lorsque ces éléments anatomiques décompensent, ou plutôt vers un œil sec lorsqu'un débit faible et une instabilité du film s'associent à une évacuation lacrymale préservée. La rosacée oculaire s'accompagne souvent d'une altération de fonctionnement des glandes de Meibomius, mais aussi d'un conjonctivo-chalasis qui entrave considérablement la stabilité du film lacrymal.

Pour nombre de patients, on peut proposer de procéder à une fenêtre thérapeutique (*dechallenge*) dans le but d'établir le lien de causalité suspecté. Eventuellement, dans certains cas, on peut envisager de tester la réintroduction prudente (*rechallenge*) du médicament. Il est important de dresser le bilan de tous les éléments du système lacrymal, afin de pouvoir améliorer autant d'aspects qu'il est possible, et dans le meilleur des cas, éviter de devoir interrompre le traitement général.

2. Sécheresse oculaire

Tableau 2 : *Molécules responsables de sécheresse oculaire.*

Molécule	*Mécanisme*	*Degré de certitude (O.M.S.)*	*Conduite à tenir*
Psychotropes β-bloquants	anti-cholinergique		adaptation du traitement lubrifiants
Rétinoïdes	atteinte gl Meibomius	certain // *potentiellement définitive*	stop lentilles de contact dépistage?
Hydroxychloroquine	cristaux dans les larmes		réduction ou arrêt du traitement
Amiodarone	auto-immun? *// molécule dans les larmes*	possible *// certain*	réévaluation du traitement
Acide nicotinique		possible	surdosage peut induire alopécie

Généralités

La production lacrymale peut se trouver insuffisante soit par la quantité, soit par la qualité, soit encore par les deux mécanismes à la fois. En terme de fréquence, ce sont les médicaments psychotropes qui dominent le tableau. Le mécanisme incriminé relève le plus souvent d'une action anticholinergique qui diminuerait le débit de production des glandes lacrymales et salivaires. C'est souvent par analogie avec la production salivaire que l'on infère l'action sur la production lacrymale, même si les références démontrant ces effets secondaires oculaires manquent. Par exemple, par son action parasympathicolytique, la morphine (et d'autres opiacés) entraîne le plus souvent une sécheresse buccale. Pour les benzodiazépines et les neuroleptiques, comme l'halopéridol, les effets secondaires sur la sphère oculaire ne mentionnent que des troubles de la vue sans précision, voire des décompensations de l'accommodation ou de la fusion. La marijuana est une cause potentielle établie de sécheresse oculaire (10).
Parmi les principaux médicaments systémiques responsables d'une diminution du débit de production lacrymale, on relève (adapté d'après 9,10) :

- Antihypertenseurs
Dans cette grande classe de molécules, seuls deux groupes sont classiquement repris comme cause potentielle de sécheresse oculaire. Il s'agit des β-bloquants tels, entre autres, le Propranolol (exemple : Inderal®), et des α_2-agonistes tels la Clonidine (exemple : Catapressan®). Remarquons qu'un effet secondaire de ce type est également mentionné pour l'administration locale de collyre α_2-agoniste (Brimonidine (Alphagan®, AMM 1998), Apraclonidine (Iopidine®, AMM 1995) : sécheresse oculaire (fréquente) et buccale (très fréquente), hyperhémie conjonctivale et sensation de brûlure (très fréquente).

- Antidépresseurs
Tant pour les groupes des tricycliques et IMAO (inhibiteurs de la mono-amine oxydase), que celui plus récent des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les notices mentionnent des effets secondaires de type anticholinergique, bouche sèche et trouble de l'accommodation, mais aussi mydriase (et risque de fermeture d'angle) : Amitryptiline (exemple : Redomex®), Nortryptiline (Nortrilen®), Fluoxétine (Prozac®, AMM 1993) (9).

- *Antiparkinsoniens*
Certains antiparkinsoniens agissent via un effet anticholinergique qui se manifeste explicitement au niveau oculaire, par une mydriase ou un trouble visuel, et au niveau de la bouche par une sécheresse. Bien que les notices, souvent anciennes, ne mentionnent pas spécifiquement la sécheresse oculaire, on peut l'inférer de leur profil. Ils comprennent : Bipéridène (Akineton®), Trihexyphénidyle (Artane®), Orphénadrine (Disipal®), Procyclidine (Kemadrin®), et Dexétimide (Tremblex®) (3).

- *Antihistaminiques*
Du fait qu'ils sont souvent prescrits dans le cadre d'une réaction allergique muqueuse (rhinite ou conjonctivite) dont les manifestations peuvent se mêler à celles de la sécheresse oculaire, ces effets secondaires peuvent être difficiles à établir. Il est utile d'écarter une sécheresse oculaire latente lors de la mise sous traitement de fond, en particulier chez les patientes âgées. Ici également, les notices ne mentionnent en général, pour le système oculaire, que des troubles de l'accommodation ou troubles visuels indéfinis rares, alors que la sécheresse buccale est fréquente. Il semble que les molécules les plus récentes induisent moins de ces effets indésirables au niveau oculaire. Classées des plus anciennes aux plus récentes, elles comprennent : Diphénhydramine (Benylin®), Hydroxyzine (Atarax®), Dimétindène (Fenistil®), Cétirizine (exemple : Zyrtec®), Loratadine (exemple : Claritine®, AMM 1987), Lévocétirizine (Xyzall®), Desloratadine (Aerius®), Ebastine (Estivan®, AMM 1996), Fexofénadine (Telfast®, AMM 1998) (3).

- *Antipaludéens de synthèse*
Prescrits dans l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux et d'autres pathologies cutanées, l'Hydroxychloroquine (Plaquenil®) et la Chloroquine (Nivaquine®) sont sécrétées dans les larmes sous forme de cristaux, et peuvent, par ce biais, aggraver une sécheresse oculaire ou perturber le port de lentille de contact (2,27). Le fait de trouver des altérations cutanées, palpébrales, cornéennes ou pilaires serait un indice d'atteinte rétinienne également (12,27) (voir annexes 1 et 2)

- *Amiodarone* (exemple : Cordarone®, AMM 1967)
Prescrit dans les arythmies cardiaques, ce traitement très efficace est grevé de nombreux effets secondaires potentiels. La molécule a été établie comme cause d'aggravation de sécheresse oculaire et de conjonctivite par le biais de sa sécrétion dans les larmes (27,45). On estime possible que par un mécanisme auto-immun, la substance induise une sécheresse oculaire et une sécheresse buccale, ainsi qu'une neuropathie périphérique et une pneumonie (27) (voir annexe 3).

- *Acide Nicotinique*
Cette vitamine (synonymes : Nicotinamide, vitamine PP, vitamine B3 (*Niacin*)) se retrouve dans bon nombre de complexes de suppléments vitaminés alimentaires. On estime possible qu'elle cause une sécheresse oculaire et une kératite ponctuée superficielle. Elle présente plusieurs autres effets secondaires, tels que – probablement - un œdème maculaire cystoïde, et – possiblement – une chute d'acuité visuelle, une discoloration palpébrale, de l'œdème palpébral, une perte des cils et des sourcils et de l'exophtalmie (27) (voir annexe 4).

Dérivés de la vitamine A, les rétinoïdes

La vitamine A est indispensable à la phototransduction. Normalement, l'activation de la rhodopsine requiert l'isomérisation du rétinol, qui est une des formes de la vitamine A. Une carence en vitamine A, par exemple du fait de la malnutrition ou d'une malabsorption, résulte typiquement en héméralopie (cécité nocturne), hyperkératose folliculaire et taches de Bitot sur la conjonctive (67).
Disponibles depuis les années 1980, les rétinoïdes, qui sont des dérivés biologiques ou synthétiques de la vitamine A, ont révolutionné d'abord le traitement de l'acné sévère, puis d'un nombre croissant de pathologies dermatologiques, et actuellement de plusieurs conditions néopla-

siques (52). Hautement liposolubles, ils modulent l'expression de gènes via leurs interactions avec plusieurs récepteurs nucléaires, et par ce biais, stimulent la différentiation et inhibent la prolifération de nombreux types cellulaires comme, par exemple, les cellules de l'épithélium pigmentaire ou les glandes sébacées cutanées et palpébrales (18). Ces propriétés expliquent leur intérêt croissant en cancérologie. C'est ainsi que la Trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque, *ATRA : all-trans retinoic acid*) (Vesanoid®, AMM 1997) est actuellement indiquée dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire, dans le but d'induire des rémissions, mais aussi de certains lymphomes cutanés à cellules T, le sarcome de Kaposi, etc. (50). En dermatologie, l'Isotrétinoïne (Roaccutane®) est essentiellement prescrite dans l'acné kystique, le psoriasis, et d'autres dermatoses (23), y compris la rosacée (55). L'Acitrétine (Neotigason®) n'est indiquée que pour des dermatoses kératinisantes sévères, comme le psoriasis érythrodermique et pustuleux, la maladie de Darier, etc.

- *Pharmacodynamie*
Le composé le plus utilisé est l'Isotrétinoïne qui est liée à plus de 99% à l'albumine, contrastant ainsi avec le rétinol qui est exclusivement lié aux différentes protéines de type Retinol Binding Protein (70). Le foie assure sa métabolisation par glucuronidation et oxydation (52,70), sans la stocker. L'excrétion biliaire et rénale réduit son temps de demi-vie aux environs de 10 à 20 heures (70). La dose habituelle dans le traitement de l'acné kystique est comprise entre 0,5 et 1 (voire 2) mg/kg/jour, pendant une période de 16 à 24 semaines (52,59). Malgré un index thérapeutique favorable et le fait que la plupart des effets secondaires sont modérés, réversibles à l'arrêt du traitement et, pour certains, indépendants de la dose cumulée (30), quelques-uns de ces effets secondaires peuvent se révéler détectables à faible dose, ou montrer une persistance marquée (30,42,59).

- *Précautions en matière de procréation*
Les rétinoïdes sont hautement tératogènes chez l'homme et l'animal, ce qui impose, lors de leur administration, de s'assurer d'une contraception efficace qui englobe largement la durée du traitement et de la rémanence attendue. Bien que le profil de sécurité initial de l'Isotrétinoïne autorisait un arrêt de la fertilité de seulement un mois après l'arrêt du traitement (61), les restrictions en matière de grossesse ont dû être revues à la hausse depuis les années 2000 (33). Les recommandations actuelles du fabricant pour l'Isotrétinoïne stipulent que, pour toute femme en âge de procréer, la contraception est impérative et doit être assurée pour toute la durée du traitement augmentée d'au moins un moins avant le début du traitement et au moins un mois après sa fin. Il en va de même pour la Trétinoïne, alors que pour l'Acitrétine, cette contraception est portée à au moins 2 ans (3 ans au Canada), et doit être assurée par deux méthodes contraceptives sûres simultanées (59) L'application topique de rétinoïdes (Adapalène (Differin®) et Trétinoïne (Retinova®) donne lieu aux mêmes recommandations que l'Isotrétinoïne par voie générale (56). Chez l'être humain, des anomalies congénitales ont été rapportées au niveau oculaire, comme l'hypoplasie des nerfs optiques, la microphtalmie, l'hypertélorisme et la cécité corticale (23).

- *Effets secondaires généraux*
La littérature dermatologique reprend les nombreux effets secondaires tant généraux qu'oculaires de l'Isotrétinoïne (31,61), dont les principaux sont la tératogénicité, la toxicité muco-cutanée (en particulier l'irritation oculaire), l'exacerbation de pathologies et douleurs osseuses, ostéo-articulaires ou musculaires, et rarement, l'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri). Le risque de cette dernière semble être accru par l'association avec une tétracycline (qui présente un intérêt thérapeutique pour le même genre de pathologie cutanée). Les prescripteurs sont également invités à dépister les facteurs de risque de dépression (reconnue plus récemment), qui peut fortement s'aggraver sous traitement. La chéilite, qui touche une majorité de patients, et l'hypertriglycéridémie (accompagnée d'hypercholestérolémie) sont habituellement reliées à la dose administrée (59). Le profil de la Trétinoïne est sensiblement du même ordre (9,56).

- *Effets secondaires cutanés*
Ce genre de traitement touche une population préférentiellement jeune, pour laquelle d'autres traitements dermatologiques ou cosmétologiques seront souvent envisagés, ce qui accroît le risque d'une interaction néfaste. Au début du traitement, l'Isotrétinoïne peut entraîner une exacerbation aiguë de l'acné, mais de façon transitoire. Il faut éviter l'exposition au soleil ou aux UV. Si une telle exposition est nécessaire, on doit utiliser une protection solaire avec un facteur de protection FPS d'au moins 15 (59). Le risque de photosensibilité est nettement accru par l'association avec une tétracycline, substance également photosensibilisante. Le fabricant recommande d'éviter les techniques de dermabrasion chimique énergiques (peeling) et les traitements cutanés au laser pendant le traitement et pendant les 5 ou 6 mois après la fin du traitement, à cause du risque de cicatrices hypertrophiques dans les zones atypiques et, plus rarement, d'hyper- ou d'hypopigmentation dans les zones traitées. L'alopécie est fréquente (59).

- *Effets secondaires oculaires*
Dans le tissu rétinien, l'isotrétinoïne s'avère compétiteur de l'acide rétinoïque et du rétinol, et diminue l'adaptation à l'obscurité, conduisant potentiellement à une héméralopie définitive (22). Cet effet secondaire a été établi dès 1986 (70), et depuis lors, la liste des interactions moléculaires de ce groupe de substances avec les mécanismes physiologiques a cru de façon exponentielle, ouvrant parfois, paradoxalement, de nouvelles perspectives thérapeutiques (54,62). Du fait que le traitement peut altérer la vision nocturne ou entraîner des troubles visuels assez soudains et imprévisibles (rarement, mais possiblement après son arrêt), le fabricant recommande de requérir un avis ophtalmologique dès qu'apparaît la moindre anomalie visuelle, et de faire preuve de prudence en conduisant un véhicule la nuit. Il est conseillé d'arrêter le port de lentille de contact pendant la durée du traitement, si l'on ressent des signes de sécheresse oculaire. L'association de tétracyclines augmente les risques de photosensibilité et d'hypertension intracrânienne (59).

- *Effets secondaires sur les annexes oculaires*
Au niveau périoculaire, l'action de l'Isotrétinoïne se marque surtout sur les glandes de Meibomius, mais pas exclusivement (22,27,47). En effet, l'Isotrétinoïne est sécrétée par la glande lacrymale (58), sans toutefois entraîner d'altération notable de fonctionnement de la glande lacrymale (5,57). Le débit de production de la glande lacrymale principale resterait sensiblement le même. Dès lors, ceci suggère que l'accroissement de l'osmolarité lacrymale (qui a été constatée) serait due à une augmentation de l'évaporation de la phase aqueuse, elle-même consécutive à une instabilité du film lipidique (47). Cette insuffisance lipidique traduit l'atteinte des glandes de Meibomius: celles-ci s'atrophient, de manière potentiellement irréversible, en produisant une sécrétion plus épaisse, moins expressible et de volume réduit (47). L'atteinte atrophiante serait la conséquence d'un traitement au long cours, et d'une blépharite chronique marquée (22). Ce phénomène d'atrophie a été reproduit chez l'animal, où il serait dû à une nécrose des cellules basales des acini, sans inflammation (probablement par interaction avec la cascade apoptotique), et s'accompagnerait d'épaississement de la muqueuse du collet des glandes de Meibomius, ainsi que d'alopécie (38,40). Une colonisation par du staphylocoque doré a été documentée dans une étude clinique, chez plus de 60% des patients durant le traitement, mais ceci n'a entraîné une conjonctivite septique que chez 7% (13). L'instabilité du film lipidique se traduit par une réduction du BUT (*tears break-up time*) (13), ou même un larmoiement (8). Un syndrome sec définitif est possible, et dans ce cas, semble surtout atteindre les femmes jeunes. Une lutte intensive contre l'aggravation de toute blépharite chronique ou tendance au syndrome sec doit probablement être envisagée, en particulier chez les femmes (voir annexe 5).

3. Epiphora

Tableau 3 : *Causes d'épiphora d'origine médicamenteuse.*

Molécule	*Mécanisme*	*Degré de certitude (O.M.S.)*
Docétaxel	sténose canaliculaire	
5-FU	sténose canaliculaire	
Isotrétinoïne	sténose méatique	
Diphosphonates	irritatif	certain

- *Docétaxel* (Taxotere®, AMM 1995)
Dérivé de l'if européen (Taxus baccata), le Docétaxel appartient au groupe chimiothérapeutique des taxanes (64). D'abord indiqué dans le traitement de rattrapage du carcinome mammaire métastatique, puis en traitement de première ligne, ses indications actuelles se sont rapidement élargies à de nombreuses autres néoplasies, comme le carcinome bronchique non à petites cellules ou le carcinome prostatique (39). Il peut être administré seul ou en association avec d'autres molécules, comme par exemple le cisplatine, la doxorubicine, la cyclophosphamide ou la prednisone. Dans le carcinome mammaire, il est habituellement administré en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les trois semaines. Dans ces conditions, la dose potentiellement administrable est limitée par la myélosuppression. Actuellement très utilisée, une administration hebdomadaire permet de réduire cette toxicité médullaire (15).
Parmi ses effets secondaires, on relève, comme pour beaucoup d'autres cytostatiques, de la mucosite, de l'alopécie et une irritation oculaire (39). Dès 2001, il a été également établi comme cause de sténose canaliculaire et d'épiphora, peut-être par l'induction d'une fibrose cicatricielle dans le stroma de la muqueuse du sac lacrymal et de la fosse nasale par la drogue présente dans les larmes (14,17). Le délai d'apparition de l'épiphora s'étend de 4 à 16 semaines (en moyenne 7 semaines). Le mode d'administration de la drogue influence la survenue de la sténose lacrymale : l'administration hebdomadaire mène plus souvent à l'obstruction (jusqu'à 50 à 77% d'épiphora) (65) qu'une administration toutes les 3 semaines (15). Ce dernier régime d'administration plus espacée permettrait d'éviter cet effet secondaire. La dose cumulée semble également influencer le risque de façon proportionnelle. Une détection précoce associée à l'instillation de larmes artificielles et de corticoïdes semble résoudre les cas modérés (65). Lorsqu'un régime hebdomadaire soutenu est planifié, il est recommandé de faire procéder - au préalable - à la pose d'une intubation bicanaliculo-nasale (à prolonger au-delà de l'administration de la drogue). En effet, une fois établie, la sténose s'avère le plus souvent irréversible, et ne peut plus être palliée que par la pose d'un tube de Jones (conjonctivo-dacryocystorhinostomie) (15). L'injection de toxine botulique dans le parenchyme de la glande lacrymale (5 unités par séance) est une alternative, mais doit être répétée après quelques mois (65). Lorsque l'on se trouve au terme du traitement chimiothérapeutique programmé, et que l'obstruction est restée limitée au niveau des méats, une méatoplastie isolée peut être envisagée (voir annexe 6).

- *5-Fluoro-Uracile* (Fluroblastine®, Fluracédyl®)
La sténose des canalicules ou des méats lacrymaux est une conséquence établie de longue date de certains agents chimiothérapeutiques, en particulier ceux qui entraînent une mucosite. Le 5-Fluoro-Uracile en est une cause décrite depuis les années 1970 (32). Une intubation précoce des voies lacrymales permet de réduire la survenue des sténoses et la nécessité de procéder à une conjonctivo-dacryocystorhinostomie (19) (voir annexe 7).

- *Isotrétinoïne* (exemple : Roaccutane®)
La notice ne cite pas d'effet sur les canaux lacrymaux, mais bien sur les muqueuses. Il s'agit probablement de stades avancés de sécheresse des muqueuses conjonctivo-palpébrales aboutissant à une sténose des méats, pas nécessairement cause d'épiphora, mais associée à de la conjonctivite (56).

- *Diphosphonates*
C'est surtout par leur effet irritatif sur le globe (conjonctivite, épisclérite, sclérite : voir plus loin), que les diphosphonates peuvent se trouver responsables de larmoiement (voir annexe 8).

4. Conjonctive, épisclère, sclère

Tableau 4 : *Causes médicamenteuses d'atteinte conjonctivale, ou épisclérale.*

Signe ou symptôme	*Molécule*	*Degré de certitude (O.M.S.)*
conjonctivite allergique	Topique : camomille	certain
allergie	Topique : benzalkonium / cétrimide / β-bloquants, etc.	
hyperhémie conjonctivale *// sclérite*	Topiramate	certain *// possible*
conjonctivite	inhibiteurs COX-2 ([1], Célécoxib)	certain
atteinte muco-cutanée, conjonctivite	sels d'or (Auranofine)	intérêt historique
conjonctivite non-spécifique	diphosphonates (Pamidronate, etc)	certain
conjonctivite irritative *// hémorragie sous-conjonctivale*	rétinoïdes (Acitrétine, Isotrétinoïne, etc)	certain *// possible*
blépharo-conjonctivite	Amiodarone	certain
hyperhémie, douleur oculaire *// hémorragie sous-conjonctivale*	inhibiteurs de la Phosphodiestérase-5 (Sildénafil, Tadalafil, Vardénafil)	certain *// possible*
Stevens-Johnson	sulfamides, codéine, para-aminophénol, AINS, morphiniques, etc	
pigmentation sclérale	Minocycline	probable

[1] *Le Rofécoxib a été retiré du marché.*

Conjonctivite allergique

Bien que les réactions allergiques et l'anaphylaxie fassent incontestablement partie des effets secondaires possibles de nombreuses substances prise par voie générale, la conjonctivite allergique, lorsqu'elle se présente isolément, traduit le plus souvent une atteinte locale. Les conservateurs de collyres comme le chlorure de benzalkonium, ou le cétrimide en sont de piégeants pourvoyeurs. La camomille, fréquemment administrée en automédication apaisante figure parmi les causes possibles (27).

Irritation conjonctivale

- *Topiramate* (Topamax®, AMM 1997)
Le Topiramate est un antiépileptique et antimigraineux récent qui, de façon certaine, peut entraîner des crises de glaucome secondaire à angle fermé, le plus souvent bilatérales. Les autres effets secondaires oculaires potentiels sont nombreux et d'apparition relativement précoce (entre 3 et 14 jours). On relève comme certains : altération visuelle, élévation de pression intra-oculaire, raccourcissement de la chambre antérieure avec blocage d'angle, scotomes, douleur oculaire, hyperhémie oculaire, mydriase, myopie aiguë (jusqu'à 8.75 dioptries), nystagmus et diplopie (à haute dose) ; comme probables : blépharospasme, myokimies, crise oculogyre, effusion suprachoroïdienne ; et comme possibles : anomalies oculaires congénitales, œdème périorbitaire, sclérite (26,27) (voir annexe 9).

- *Inhibiteurs COX-2*
Ce groupe de molécules récentes (Célécoxib (Celebrex®, AMM 2000), Etoricoxib (Arcoxia®, AMM 2002), Parécoxib (Dynastat®, AMM 2002)), inhibitrices de la cyclo-oxygénase 2, sont utilisées

essentiellement pour la polyarthrite rhumatoïde, la douleur aiguë (par exemple postopératoire), l'arthrite (par exemple goutteuse) et la dysménorrhée. Parmi les effets secondaires les plus fréquents, et de causalité certaine, on relève : une vision floue et de la conjonctivite (27) (voir annexe 11).

- *Auranofine* (Ridaura®)
Cette molécule relativement ancienne représente une forme orale de sels d'or, qui est indiquée dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (voir annexe 10).

- *Inhibiteurs de la Phosphodiestérase-5*
Ces molécules récentes (Sildénafil (Viagra®, AMM 1998), Tadalafil (Cialis®, AMM 2002), destinées à traiter les troubles de l'érection, connaissent un développement important en raison du grand nombre de patients potentiels. La phosphodiestérase-5 (PDE-5) est présente dans la plupart des muscles lisses, entre autres des parois vasculaires, ainsi que dans les plaquettes. C'est par ce biais que les inhibiteurs de la PDE-5 entraînent une relaxation des sinusoïdes du corps caverneux et une érection prolongée. Les photorécepteurs contiennent une variante, la PDE-6, qui est un des éléments de la cascade de la phototransduction. C'est à ce niveau que l'on pense devoir associer certains effets secondaires visuels, tels la dyschromatopsie (cyanopsie) et augmentation de la sensibilité à la lumière (46). La question de la toxicité éventuelle sur la fonction visuelle a été envisagée plus haut, dans un chapitre spécifique.
Parmi les effets secondaires périoculaires, on mentionne comme peu fréquentes et de causalité certaine l'hyperhémie conjonctivale et la douleur oculaire (causalité possible pour l'hémorrhagie sous-conjonctivale), tandis que la rougeur de la face (flush) et la congestion nasale sont très fréquentes. Ces effets secondaires sont en général bien tolérés et réversibles en peu de temps après la prise du médicament (annexe 13).

Episclerite

- *Diphosphonates*
Ce groupe de substances a été créé dans le but de combattre l'ostéoporose postménopausique (Fosamax®, Fosavance®, Actonel®). Par le biais de leur inhibition de la résorption calcique au niveau osseux, elles sont indiquées dans l'hypercalcémie due aux métastases osseuses, le myélome multiple, et la maladie osseuse de Paget (Aredia®, Pamidro-Cell®, Bondronat®, Bonefos®, Skelid®, Zometa®) (9,25).
Bien que les effets secondaires oculaires soient en général rares, plusieurs sont établis de façon certaine, et peuvent, du fait de leur sévérité, nécessiter l'arrêt du traitement. Ils semblent surtout liés à l'administration intraveineuse de la drogue. Au niveau périoculaire, par ordre d'importance et établi de façon certaine, il s'agit de sclérite et épisclérite antérieures (rarement postérieures), uvéite antérieure (rarement postérieure) et de conjonctivite non spécifique, entraînant douleur, photophobie ou épiphora. De l'oedème périorbitaire est un effet secondaire probable (voir annexe 12).

Erythème Polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse Epidermique Toxique

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) représente le prototype de l'atteinte muqueuse périoculaire d'origine toxique la plus grave. La plupart des cas d'érythème polymorphe sont dus à une réaction d'hypersensibilité de type III vis-à-vis d'un micro-organisme tel que le mycoplasma pneumoniae ou le virus herpes simplex, ou d'autres affections virales comme la polio, la vaccine, la variole, les oreillons (21). Toutefois, des réactions médicamenteuses ont clairement été associées au syndrome. Les principales molécules en cause comprennent classiquement les sulfamides, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens de tout type, la codéine, les morphiniques, etc.Virtuellement tous les médicaments ont été associés à ce syndrome qui, par essence, n'est pas

prévisible. Il existe un continuum entre l'érythème polymorphe qui traduit une réaction cutanée générale d'origine toxique, le syndrome de Stevens-Johnson, qui y ajoute une lyse brutale de la partie épithéliale de toutes les muqueuses, en particulier buccale et oculaire, et enfin le syndrome de Lyell, ou nécrolyse épidermique toxique (*TEN, Toxic Epidermal Necrolysis*), qui se traduit par une destruction massive de tous les revêtements muqueux et cutanés, entraînant un syndrome du grand brûlé, de sombre pronostic (6).
Le SJS touche environ une à quatre personnes par million et par an. Il débute par des prodromes, associant fièvre, myalgies, nausées, vomissements, pharyngite, et arthralgies migrantes. De règle bilatérale, l'atteinte muqueuse est concomitante de l'atteinte cutanée, lorsque cette dernière a lieu, et se révèle autolimitée, en général sur une période de 4 à 6 semaines. La phase aiguë est caractérisée par une conjonctivite pseudomembraneuse ou bactérienne, une uvéite antérieure, et rarement une ulcération cornéenne. Il s'en suit une phase chronique, marquée par des cicatrices conjonctivales, responsables de symblépharon, d'entropion cicatriciel et de trichiasis. Alors que le trichiasis désigne l'orientation anormale de cils qui sont implantés dans les bulbes ciliaires normaux (le processus inflammatoire altère la maturation du cil dans son bulbe), le distichiasis décrit l'implantation de cils en général fins et incolores dans les collets des glandes de Meibomius. Le SJS est l'exemple-type de condition inflammatoire chronique à même d'induire cette métaplasie, c'est-à-dire ce changement de comportement et de spécialisation cellulaires au sein des acini des glandes de Meibomius. Ce sont ces cils surnuméraires qui s'avèrent les plus difficiles à éliminer. La phase chronique induit le plus souvent des atteintes cornéennes, dont la kératinisation (encore un exemple de métaplasie malpighienne) et le pannus.

Pigmentation conjonctivale

- *Minocycline*

La Minocycline (exemple : Mino-50®) est utilisée fréquemment dans le traitement de l'acné et de la rosacée. Les effets secondaires sont peu fréquents, mais parfois sévères. On relève de l'hypertension intracrânienne, toxicité gastro-intestinale, troubles vestibulaires (surtout chez la femme jeune), néphrite, hépatite, et plusieurs interactions médicamenteuses, entre autres avec les contraceptifs oraux, et les coumariniques et les rétinoïdes (9,56).
Comme les autres tétracyclines, la substance est photosensibilisante. Elle peut entraîner de la pigmentation de la peau (essentiellement dans des zones photo-exposées, enflammées ou préalablement traumatisées), mais aussi des dents, des ongles, des muqueuses, des os et de la thyroïde. La pigmentation peut être diffuse ou localisée.
Récemment, elle a été établie cause probable de pigmentation bleue-grise (″métallique″) de la sclère, qui dépend probablement de la dose et peut prendre des années à se résoudre, voire persister (24). La pigmentation semble plus importante dans les zones découvertes de la sclère, et sa présence au niveau oculaire est en général associée à d'autres pigmentations ailleurs. Les enfants y seraient plus susceptibles. Il est probablement sage d'étendre la contrindication de toute administration pédiatrique des tétracyclines par voie générale à leur administration topique également (par exemple onguents ophtalmiques de Chlortétracycline (exemple : Aureomycine®), ou Oxytétracycline (Terramycine®, Terra-Cortril+Polymyxine B®)).

5. Paupières

- *Imatinib* (Glivec®, AMM 2001)

Le Mésylate d'Imatinib est un nouvel agent chimiothérapeutique (STI 571) de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase (29). Dans la leucémie myéloïde chronique à chromosome de Philadelphie positif (Ph+), la translocation t (9,22) produit un réarrangement bcr-abl qui aboutit à la production d'une tyrosine kinase (enzyme normalement impliquée dans la division cellulaire) exagérément active. Celle-ci est spécifiquement inhibée par l'Imatinib, qui peut également inhiber d'autres tyrosines kinases, liées au c-Kit, ou au PDGFR (*Platelet-Derived Growth Factor Re-*

Tableau 5 : *Pathologies palpébrales d'origine médicamenteuse.*

Signe ou symptôme	*Molécule*	*Degré de certitude (O.M.S.)*
œdème périoculaire *// ptosis*	diphosphonates	probable *// possible*
œdème périorbitaire *// blépharospasme*	Topiramate	possible *// probable*
œdème palpébral, discoloration palpébrale	Acide nicotinique	possible
œdème palpébral *// blépharite, exacerbation de blépharite*	rétinoïdes	possible *// certain*
pigmentation périoculaire	Amiodarone	certain
pigmentation	Topique : prostaglandines	certain
altération cutanée	Hydroxychloroquine	
rétraction palpébrale	Topique : α_2-agonistes (Apraclonidine, Brimonidine)	
œdème palpébral	Imatinib	

ceptor). Ceci explique son intérêt dans d'autres néoplasies, comme des tumeurs stromales gastro-intestinales c-Kit+, ou le mélanome choroïdien (9,20,41).
La molécule est en général bien tolérée, car essentiellement grevée d'effets secondaires systémiques gastro-intestinaux modérés. Au niveau périoculaire, jusqu'à 70% des patients présentent un œdème palpébral (causalité certaine) et 18% un épiphora (causalité probable), après un délai variable d'environ 3 semaines à 3 mois après le début du traitement. La situation permet le plus souvent un traitement conservateur (28,43). Toutefois, l'œdème périorbitaire peut être marqué (16), et aussi faire l'objet d'une correction chirurgicale. L'hypothèse a été soulevée que les dendrocytes dermiques, exprimant des tyrosines kinases c-Kit et PDGFR, seraient également des cibles de l'Imatinib, ce qui entraînerait une tendance à l'œdème interstitiel, plus marqué dans la région périoculaire en raison de la finesse de la peau palpébrale et de la paucité du drainage lymphatique de la région orbitaire (16) (voir annexe 14).

- Rétinoïdes
Les rétinoïdes semblent pouvoir induire un œdème palpébral, de la même façon qu'ils peuvent causer de l'œdème dans d'autres parties du corps (22). Par contre, il est bien démontré qu'ils entraînent fréquemment de la blépharo-conjonctivite et de la blépharite chronique (vide supra).

6. Cils

Tableau 6 : *Altérations des cils d'origine médicamenteuse.*

Signe ou symptôme	*Molécule*	*Degré de certitude (O.M.S.)*
perte [madarosis]	Amiodarone	probable
perte	Acide nicotinique	possible
altération des poils ? cheveux ?	Hydroxychloroquine	
pigmentation, allongement *// ptosis*	Topique : prostaglandines	certain *// n.d.*

n.d. : non déterminé

Analogues des Prostaglandines

- Effets oculaires généraux
Bien que leurs effets secondaires soient dus à l'application locale des analogues des prostaglandines (aPG), ils ne sont pas de nature allergique, mais bien toxique. Toutefois, ils ne se produi-

sent qu'à l'endroit de la plus grande concentration. En effet, d'après le profil pharmacocinétique de ces molécules, leur très faible concentration au niveau du pôle postérieur de l'œil ne leur permettrait pas d'y avoir une action pharmacologique (60). Par ailleurs, bien que l'expérience soit la plus importante pour le Latanoprost, les effets observés sont relativement superposables pour toutes les spécialités de cette classe (Latanoprost (Xalatan®, AMM 1997), Travoprost (Travatan®, AMM 2001), Bimatoprost (Lumigan®, AMM 2002)).
Une revue récente détaille ces effets, établis ou potentiels, en mettant bien en évidence toute la prudence nécessaire à l'énoncé de tel ou tel effet secondaire (60). Les manifestations démontrées des analogues des prostaglandines se sont révélées très fréquentes et comprennent la pigmentation et l'allongement des cils, l'assombrissement de la pigmentation de l'iris, et l'hyperhémie conjonctivale. Le Latanoprost n'exercerait pas d'effet vaso-actif ni pro-inflammatoire (ou chimiotactique) (60). A cet égard, la responsabilité dans la survenue d'œdème maculaire cystoïde ou d'iritis ne semble pas encore clairement établie. Des cas isolés de kystes iriens, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés, mais là aussi, la causalité n'a pas encore pu être établie. Il a été suggéré que l'application topique de prostaglandine puisse réactiver une kératite (voire une blépharite) (48) à herpès simplex (68). Quelques cas de pigmentation cutanée périoculaire ont été rapportés, et ont été réversibles à l'arrêt du traitement. Il est probable que cet effet secondaire, reconnu depuis environ 2000, sera de plus en plus diagnostiqué (37,69). Il est possible que les prostaglandines entraînent des céphalées; mais alors que la revue mentionne une survenue probablement très rare, les notices de deux des trois spécialités (Travoprost et Bimatoprost) les reprennent comme fréquentes (60). De cette analyse, il ressort que, par prudence, il est préférable de reconsidérer l'usage des prostaglandines topiques chez des patients porteurs de facteurs de risque pour l'œdème maculaire cystoïde (par exemple la pseudophakie), la kératite à HSV, ou l'iritis.

- Pigmentation irienne

L'assombrissement de la couleur de l'iris est dû en partie à un accroissement de la mélanogénèse, suite à la stimulation du facteur de transcription pour la tyrosinase, qui est une enzyme qui assure plusieurs étapes de la synthèse de l'eumélanine (brun-noir) et de la phéomélanine (rousse) (1). Il ne semble pas y avoir de prolifération des mélanocytes, ni des cellules de l'épithélium pigmentaire de l'iris, mais on ne peut exclure quelques changements discrets des mélanocytes tels qu'une augmentation de cellularité, de dendrification, de production de mélanine et de migration (63). Chez l'homme, il existe une prédisposition génétique à cet assombrissement irien, chez les yeux noisette ou hétérochromiques. Par ailleurs, une dispersion pigmentaire n'est pas à redouter. Cependant, une fois installée, cette hyperpigmentation se montre irréversible ou très lente à se résoudre (63).

- Cils

Reconnus depuis 1997, les effets secondaires des aPG sur les cils sont marqués par la polytrichie, l'hypertrichose, la trichomégalie, et l'hyperpigmentation. Il est remarquable que ces effets se manifestent non seulement pour des traitements longs, mais aussi pour des périodes aussi courtes que quelques semaines (34). Il semble qu'une brève exposition à une prostaglandine appropriée puisse induire un changement de comportement cellulaire, en faisant passer la papille dermique dans la matrice ciliaire de la phase télogène (au repos) à la phase anagène (en voie de synthèse d'un poil). Une fois ce changement de programme amorcé, il serait indépendant d'une exposition supplémentaire à la drogue. Cette phase anagène induite serait également plus longue que la normale, ce qui explique l'allongement constaté des cils (environ 20% plus longs). Il semble aussi que le nombre de poils et cils produits augmente, entre autre du fait de l'induction d'un épaississement et d'une différentiation des poils fins (*vellus*), qui se trouvent adjacents à la ligne des cils, en poils terminaux que sont les cils. Un accroissement de la différentiation des mélanocytes et de la mélanogénèse au sein de la papille lors de la phase anagène explique l'hyperpigmentation. Des cas de poliose (dépigmentation localisée des cils) induite par

les trois types d'aPG ont été rapportés récemment (7). Après l'arrêt du traitement, la plupart de ces manifestations sont lentement réversibles, sur le rythme du renouvellement spontané des cils. Les changements constatés comprennent en outre une accentuation de la courbure des cils, un angle d'émergence du cil plus aigu, et l'apparition de nouveaux poils fins (*vellus*) sur la peau palpébrale, plus épais et pigmentés que normalement. (voir annexe 15)
D'autres substances sont connues pour induire également de l'hypertrichose, parmi lesquelles la cyclosporine A, le minoxidil, et la trétinoïne. Du fait de leur capacité à induire la phase anagène, les aPG sont évalués pour leur intérêt potentiel dans le traitement de l'alopécie ciliaire (*alopecia areata*) ou plus générale (34). Toutefois, les caractéristiques des cheveux ne sont pas superposables en tous points à celles des cils.

7. Orbite

Tableau 7 : *Manifestations orbitaires d'origine médicamenteuse.*

Signe ou symptôme	*Molécule*	*Degré de certitude (O.M.S.)*
exophtalmie	Acide nicotinique	possible
œdème orbitaire	diphosphonates	probable
tumeurs lymphoïdes	immunosuppression thérapeutique	
exophtalmie	corticostéroïdes	

Immunosuppression thérapeutique

Les effets secondaires sur l'orbite représentent soit une extension des effets sur les tissus adjacents, comme par exemple l'œdème dû aux diphosphonates qui causent principalement une épisclérite/sclérite, soit un résultat indirect de l'exposition médicamenteuse. Ainsi, les traitements immunosuppresseurs de longue durée utilisés dans le cadre de greffe d'organe par exemple, sont connus pour induire une plus grande permissivité immunologique vis-à-vis de tumeurs cancéreuses en général. On retrouve par exemple des carcinomes cutanés (épidermoïdes), et aussi des tumeurs lymphoïdes. Ce désordre lymphoprolifératif du transplanté (*PTLD: posttransplantation lymphoproliferative disorder*), caractérisé par une prolifération monoclonale ou polyclonale le plus souvent de cellules B (positivement marquées par le CD-20), surviendrait dans environ 2% des immunodépressions intensives (jusqu'à 30% pour certaines), et serait peut-être lié au virus Epstein-Barr (*EBV*). A ce jour, il ne semble pas se dégager de prédilection pour tel ou tel régime immunosuppresseur. L'approche thérapeutique actuellement proposée comprend des anti-CD-20 (Rituximab®) et une vaccination anti-EBV avant la transplantation.
L'orbite est une localisation certes rare, mais possible de ces lymphomes pharmaco-induits. De ce fait, il est important de garder en mémoire cette possibilité nosologique devant un tel patient qui développerait une exophtalmie (axile ou non). Les tumeurs lymphoïdes orbitaires secondaires à l'immunosuppression se développent au sein de l'orbite profonde, et montrent souvent un comportement relativement agressif (positivement corrélé avec la durée du traitement immunosuppresseur). Elles se distinguent en cela des tumeurs lymphoïdes orbitaires primaires les plus courantes, c'est-à-dire les lymphomes à cellules B, du type maltome (*MALT: mucosa-associated lymphoid tissue*), qui se développent aux dépens de la muqueuse conjonctivale, de façon relativement indolente et confinée à l'orbite antérieure (11,53).

Exophtalmie et corticostéroïdes systémiques

Parmi ses manifestations typiques de visage lunaire, le syndrome de Cushing comprend aussi de l'hypertrichose faciale et palpébrale, et de l'exophtalmie (36). L'administration chronique de corticostéroïdes peut induire le même profil d'effets secondaires, parfois de façon sévère (4,35,51,66). Il semble que la graisse orbitaire s'hypertrophie d'une manière proche de celle qu'on constate

pour les orbitopathies dysthyroïdiennes de type I (prédominance graisseuse, pas ou peu d'atteinte musculaire). Par ailleurs, les patients atteints de syndrome de Cushing présentent une prédisposition nette au développement d'une maladie de Graves-Basedow (49).

RÉFÉRENCES

(1) ARRANZ-MARQUEZ E., TEUS M.A., SAORNIL M.A., MENDEZ M.C., GIL R. – Analysis of irides with a latanoprost-induced change in iris color. Am J Ophthalmol 2004 ; 138 : 625-630.
(2) BEEBE W.E., ABBOTT R.L., FUNG W.E. – Hydroxychloroquine crystals in the tear film of a patient with rheumatoid arthritis. Am J Ophthalmol 1986 ; 101 : 377-378.
(3) BIAM : http://www.biam2.org/accueil.html
(4) BOSCHI A., DETRY M., DUPREZ T., ROLLAND F., PLAS B., DE PLAEN J., ELOY P. – Malignant bilateral exophthalmos and secondary glaucoma in iatrogenic Cushing's syndrome. Ophthalmic Surg Lasers 1997 ; 28 : 318-320.
(5) BOZKURT B., IRKEC M.T., ATAKAN N., ORHAN M., GEYIK P.O. – Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. Eur J Ophthalmol 2002 ; 12 : 173-176.
(6) BRILAKIS H.S., PALMON F.E., WEBSTER G.F., HOLLAND E.J. – Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. In : KRACHMER JH, MANNIS MJ, HOLLAND EJ. Cornea ; Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005 : 691-702.
(7) CHEN C.S., WELLS J., CRAIG J.E. – Topical prostaglandin F(2alpha) analog induced poliosis. Am J Ophthalmol 2004 ; 137 : 965-966.
(8) CHUA W.C., MARTIN P.A., KOURT G. – Watery eye : a new side-effect of isotretinoin therapy. Eye 2001 ; 15 : 115-116.
(9) COMPENDIUM 2005 (23e édition). Association Générale de l'Industrie du Médicament, Bruxelles. CMP Medica Belgium (Bruxelles), 2005.
(10) DJALILIAN A.R., HAMRAH P., PFLUGFELDER S.C. – Dry eye. In : Cornea. KRACHMER JH, MANNIS MJ, HOLLAND EJ. Elsevier Mosby (Philadelphia) 2005 : 521-540.
(11) DOUGLAS R.S., GOLDSTEIN S.M., KATOWITZ J.A., GAUSAS R.E., IBARRA M.S., TSAI D., SHARMA A., NICHOLS C. – Orbital presentation of posttransplantation lymphoproliferative disorder : a small case series. Ophthalmology 2002 ; 109 : 2351-2355.
(12) EASTERBROOK M. – Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? Can J Ophthalmol 1990 ; 25 : 249-251.
(13) EGGER S.F., HUBER-SPITZY V., BOHLER K., RAFF M., SCHOLDA C., BARISANI T., VECSEI V.P. – Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris : clinical features, alterations of tear film and conjunctival flora. Acta Ophthalmol Scand 1995 ; 73 : 355-357.
(14) ESMAELI B., BURNSTINE M.A., AHMADI M.A., PRIETO V.G. – Docetaxel-induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa. Ophthal Plast Reconstr Surg 2003 ; 19 : 305-308.
(15) ESMAELI B., HORTOBAGYI G.N., ESTEVA F.J., BOOSER D., AHMADI M.A., RIVERA E., ARBUCKLE R., DELPASSAND E., GUERRA L., VALERO V. – Canalicular stenosis secondary to weekly versus every-3-weeks docetaxel in patients with metastatic breast cancer. Ophthalmology 2002 ; 109 : 1188-1191.
(16) ESMAELI B., PRIETO V.G., BUTLER C.E., KIM S.K., AHMADI M.A., KANTARJIAN H.M. TALPAZ M. – Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec). Cancer 2002 ;95 :881-7.
(17) ESMAELI B., VALERO V., AHMADI M.A., BOOSER D. – Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere) : a newly recognized side effect. Ophthalmology 2001 ; 108 : 994-995.
(18) FEKRAT S., DE JUAN E. Jr, CAMPOCHIARO P.A. – The effect of oral 13-cis-retinoic acid on retinal redetachment after surgical repair in eyes with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology 1995 ; 102 : 412-418.
(19) FEZZA J.P., WESLEY R.E., KLIPPENSTEIN K.A. – The treatment of punctal and canalicular stenosis in patients on systemic 5-FU. Ophthalmic Surg Lasers 1999 ; 30 : 105-108.
(20) FIORENTINI G., ROSSI S., LANZANOVA G., BERNARDESCHI P., DENTICO P., DE GIORGI U. – Potential use of imatinib mesylate in ocular melanoma and liposarcoma expressing immunohistochemical c-KIT (CD117). Ann Oncol 2003 ; 14 : 805.
(21) FOSTER S.C. – Immunologic disorders of the conjunctiva, cornea, and sclera. In : Albert, Jakobiec. Principles and practice of ophthalmology. Saunders Philadelphia 1994 : 190-217.

(22) FRAUNFELDER F.T., FRAUNFELDER F.W., EDWARDS R. – Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. Am J Ophthalmol 2001 ; 132 : 299-305.
(23) FRAUNFELDER F.T., LABRAICO J.M., MEYER S.M. – Adverse ocular reactions possibly associated with isotretinoin. Am J Ophthalmol 1985 ; 100 : 534-537.
(24) FRAUNFELDER F.T., RANDALL J.A. – Minocycline-induced scleral pigmentation. Ophthalmology 1997 ; 104 : 936-938.
(25) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T., JENSVOLD B. – Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. Am J Ophthalmol 2003 ; 135 : 219-222.
(26) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T., KEATES E.U. – Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. Ophthalmology 2004 ; 111 : 109-111.
(27) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T. – Drug-related adverse effects of clinical importance to the ophthalmologist. Am Acad Ophthalmol, Chicago, 16 octobre 2005 : pp 1-23.
(28) FRAUNFELDER F.W., SOLOMON J., DRUKER B.J., ESMAELI B., KUYL J. – Ocular side-effects associated with imatinib mesylate (Gleevec). J Ocul Pharmacol Ther 2003 ; 19 : 371-375.
(29) GLIVEC® : http//www.gleevec.com/info/page/safety_info
(30) GOULDEN V., LAYTON A.M., CUNLIFFE W.J. – Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. Br J Dermatol 1994 ; 131 : 360-363.
(31) GROSS E.G., HELFGOTT M.A. – Retinoids and the eye. Dermatol Clin 1992 ; 10 : 521-531.
(32) HAIDAK D.J., HURWITZ B.S., YEUNG K.Y. – Tear-duct fibrosis (dacryostenosis) due to 5-fluorouracil. Ann Intern Med 1978 ; 88 : 657.
(33) HANSON N., LEACHMAN S. – Safety issues in isotretinoin therapy. Semin Cutan Med Surg 2001 ; 20 : 166-183.
(34) JOHNSTONE M.A., ALBERT D.M. – Prostaglandin-induced hair growth. Surv Ophthalmol. 2002 ; 47 : S185-202.
(35) KATZ B., CARMODY R. – Exophthalmos induced by exogenous steroids. J Clin Neuroophthalmol 1986 ; 6 : 250-253.
(36) KELLY W. – Exophthalmos in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1996 ; 45 : 167-170.
(37) KOOK M.S., LEE K. – Increased eyelid pigmentation associated with use of latanoprost. Am J Ophthalmol 2000 ; 129 : 804-806.
(38) KREMER I., GATON D.D., DAVID M., GATON E., SHAPIRO A. – Toxic effects of systemic retinoids on meibomian glands. Ophthalmic Res 1994 ; 26 : 124-128.
(39) KRUG L.M., MILLER V.A. – Phase II trials of vinorelbine and docetaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1999 ; 26 : 24-26.
(40) LAMBERT R.W., SMITH R.E. – Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster Meibomian gland. J Invest Dermatol 1989 ; 92 : 321-325.
(41) LEFEVRE G., GLOTIN A.L., CALIPEL A., MOURIAUX F., TRAN T., KHERROUCHE Z., MAURAGE C.A., AUCLAIR C., MASCARELLI F. – Roles of stem cell factor/c-Kit and effects of Glivec/STI571 in human uveal melanoma cell tumorigenesis. J Biol Chem 2004 ; 279 : 31769-31779.
(42) LERMAN S. – Ocular side effects of accutane therapy. Lens Eye Toxic Res 1992 ; 9 : 429-438.
(43) MAALOUF T., ANGIOI K., CHAMPIGNEULLE J., GUERCI A., GEORGE J.L. – Oedème palpébral secondaire au traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase : Glivec®. A propos d'une observation anatomo-clinique. J Fr Ophtalmol 2004 ; 27 : 107-109.
(44) MACAROL V., FRAUNFELDER F.T. – Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. Am J Ophthalmol 1994 ; 118 : 220-224.
(45) MANTYJARVI M., TUPPURAINEN K., IKAHEIMO K. – Ocular side effects of amiodarone. Surv Ophthalmol 1998 ; 42 : 360-366.
(46) MARMOR M.F., KESSLER R. – Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. Surv Ophthalmol. 1999 ; 44 : 153-162.
(47) MATHERS W.D., SHIELDS W.J., SACHDEV M.S., PETROLL W.M., JESTER J.V. – Meibomian gland morphology and tear osmolarity : changes with Accutane therapy. Cornea 1991 ; 10 : 286-290.
(48) MORALES J., SHIHAB Z.M., BROWN S.M., HODGES M.R. - Herpes simplex virus dermatitis in patients using latanoprost. Am J Ophthalmol 2001 ; 132 : 114-116.
(49) NIEPOMNISZCZE H., PITOIA F., KATZ S.B., CHERVIN R., BRUNO O.D. – Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2002 ; 147 : 305-311.
(50) NJAR V.C., GEDIYA L., PURUSHOTTAMACHAR P., CHOPRA P., VASAITIS T.S., KHANDELWAL A., MEHTA J., HUYNH C., BELOSAY A., PATEL J. – Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases. Bioorg Med Chem 2006 ; 14 : 4323-4340.

(51) PANZER S.W., PATRINELY J.R., WILSON H.K. – Exophthalmos and iatrogenic Cushing's syndrome. Ophthal Plast Reconstr Surg 1994 ; 10 : 278-282.
(52) PERRY M.D., MCEVOY G.K. – Isotretinoin : new therapy for severe acne. Clin Pharm 1983 ; 2 : 12-19.
(53) POMERANZ H.D., MCEVOY L.T., LUEDER G.T. – Orbital tumor in a child with posttransplantation lymphoproliferative disorder. Arch Ophthalmol 1996 ; 114 : 1422-1423.
(54) RADU R.A., MATA N.L., NUSINOWITZ S., LIU X., SIEVING P.A., TRAVIS G.H. – Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 4742-4747.
(55) REBORA A. – The management of rosacea. Am J Clin Dermatol 2002 ; 3 : 489-496.
(56) RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS 2006. M. Bogaert. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, Gent, 2006.
(57) RISMONDO V., UBELS J.L., OSGOOD T.B. – Tear secretion and lacrimal gland function of rabbits treated with isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1988 ; 19 : 280-285.
(58) RISMONDO V., UBELS J.L. – Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. Arch Ophthalmol 1987 ; 105 : 416-420.
(59) ROCHE : http://www.roche.fr/cancer-traitement/dosage-roaccutane.htm
(60) SCHUMER R.A., CAMRAS C.B., MANDAHL A.K. – Putative side effects of prostaglandin analogs. Surv Ophthalmol 2002 ; 47 : S219.
(61) SHALITA A.R., ARMSTRONG R.B., LEYDEN J.J., POCHI P.E., STRAUSS J.S. – Isotretinoin revisited. Cutis 1988 ; 42 : 1-19.
(62) SIEVING P.A., CHAUDHRY P., KONDO M., PROVENZANO M., WU D., CARLSON T.J., BUSH R.A, THOMPSON D.A. – Inhibition of the visual cycle in vivo by 13-cis retinoic acid protects from light damage and provides a mechanism for night blindness in isotretinoin therapy. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 1835-1840.
(63) STJERNSCHANTZ J.W., ALBERT D.M., HU D.N., DRAGO F., WISTRAND P.J. – Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. Surv Ophthalmol 2002 ; 47 : S162-175.
(64) TAXOTERE® : http://www.taxotere.com/professional/home.do
(65) TU A.H., CHANG E.L. – Botulinum toxin for palliative treatment of epiphora in a patient with canalicular obstruction. Ophthalmology 2005 ; 112 : 1469-1471.
(66) VAN DALEN J.T., SHERMAN M.D. – Corticosteroid-induced exophthalmos. Doc Ophthalmol 1989 ; 72 : 273-277.
(67) VELASCO CRUZ A.A., ATTIE-CASTRO F.A., FERNANDES S.L., CORTES J.F., DE TARSO P., PIERRE-FILHO P., ROCHA E.M., MARCHINI J.S. – Adult blindness secondary to vitamin A deficiency associated with an eating disorder. Nutrition 2005 ; 21 : 630-633.
(68) WAND M., GILBERT C.M., LIESEGANG T.J. – Latanoprost and herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol 1999 ; 127 : 602-604.
(69) WAND M., RITCH R., ISBEY E.K. Jr, ZIMMERMAN T.J. – Latanoprost and periocular skin color changes. Arch Ophthalmol 2001 ; 119 : 614-615.
(70) WELEBER R.G., DENMAN S.T., HANIFIN J.M., CUNNINGHAM W.J. – Abnormal retinal function associated with isotretinoin therapy for acne. Arch Ophthalmol 1986 ; 104 : 831-837.

.....

Correspondance et tirés à part :

Dr J. LASUDRY
Service d'Ophtalmologie
Hôpital Erasme
Route de Lennik, 808
B- 1070 Bruxelles
Téléphone : 02/555.45.14
Fax : 02/555.67.37
E-mail : jacques.lasudry@erasme.ulb.ac.be

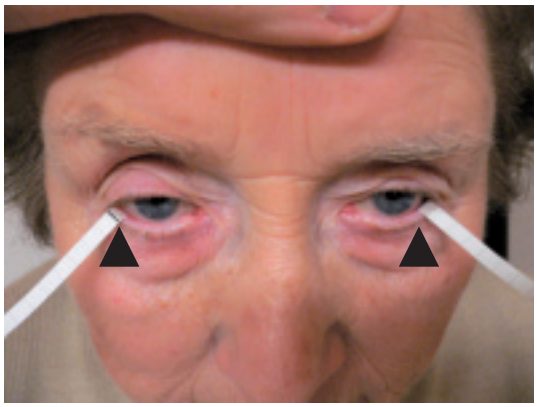
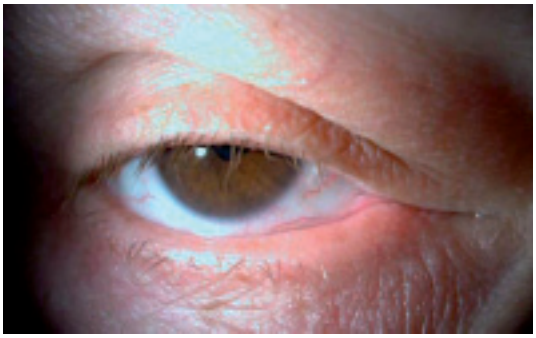
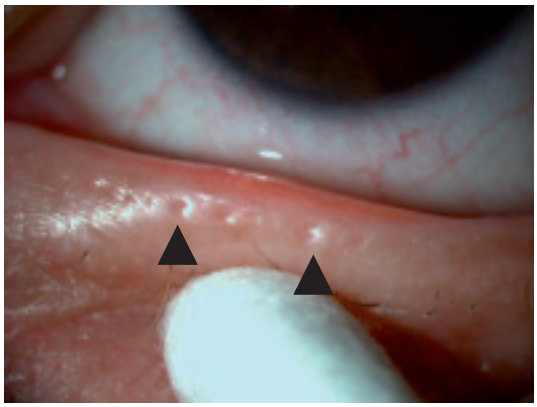


Figure 1 : Patiente senior démontrant un test de Schirmer nettement abaissé [flèches] après trois minutes, et se plaignant de xérophtalmie. L'anamnèse a permis d'établir que la symptomatologie a débuté environ une semaine après la mise simultanée sous β-bloquant (Carvédilol), antiangoreux (Molsidomine) et antagoniste calcique (Amlodipine). Il est plausible que le β-bloquant ait fait se décompenser une situation d'insuffisance relative de sécrétion lacrymale préexistante. L'établissement du lien de causalité bénéficierait de l'interruption de cette classe de molécules *(dechallenge)* puis de sa réintroduction *(rechallenge)*, mais seulement dans la mesure où la situation générale de la patiente permet ces adaptations de traitement.





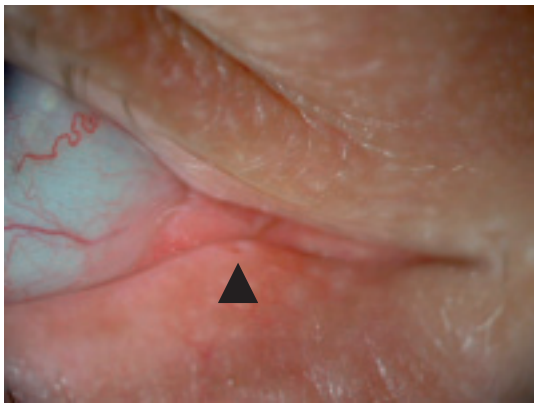


Figure 2: Patient de 63 ans, traité pour néoplasie prostatique depuis environ 18 mois par polychimiothérapie, comprenant du Docétaxel, et présentant un épiphora. L'examen clinique a montré des voies lacrymales encore perméables, mais un ectropion des méats lacrymaux inférieurs [flèche], ainsi qu'une obstruction diffuse des collets des glandes de Meibomius [flèches] et une perte prononcée des cils. Le traitement bilatéral qui a comporté une intubation bi-canaliculo-nasale associé à une chirurgie d'ectropion du méat lacrymal inférieur a permis d'éliminer l'épiphora.

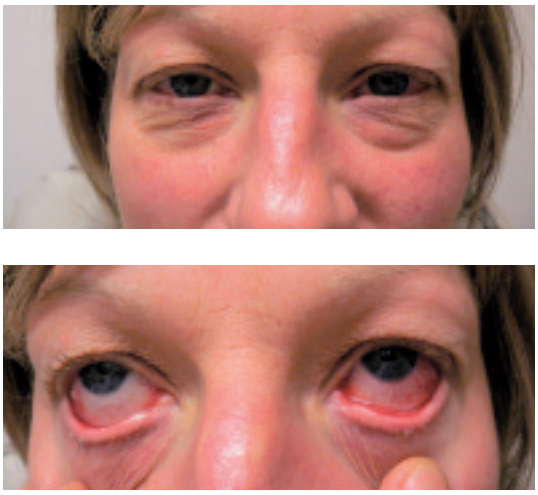


Figure 3: Patiente de 35 ans, ayant présenté un syndrome de Stevens-Johnson 4 ans auparavant, suite à la prise d'un seul comprimé d'Ibuprofen. Outre une xérophtalmie prononcée (due à la destruction du parenchyme des glandes lacrymales principales et accessoires, et des cellules à goblet), l'examen montre une atteinte définitive de la peau péri-orificielle et de la conjonctive sous forme de brides cicatricielles (symblépharon) et de remaniements irréguliers de l'épithélium conjonctival, ainsi que la présence diffuse de multiples cils distichiasiques [flèches] (émergeant des collets de glandes de Meibomius ayant subi un phénomène de métaplasie induite par l'inflammation chronique). Toutes ces atteintes conduisent à une kérato-conjonctivite chronique sévère, irréductible et invalidante.

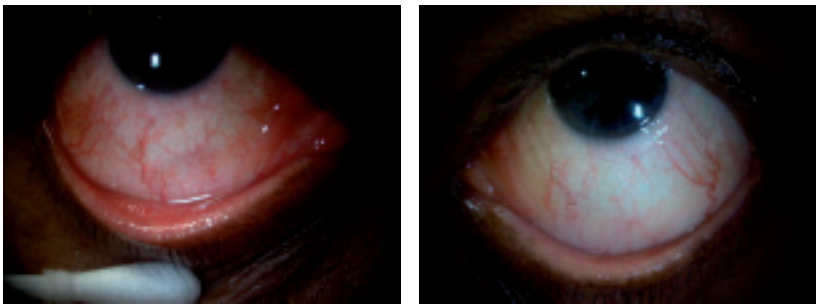


Figure 4: Patient de 52 ans présentant une hyperhémie conjonctivale suite à la prise orale de Tadalafil prescrit pour trouble de l'érection. Bien qu'elle soit chronique, cette hyperhémie (en A) gêne peu le patient et, en consultation, cède à l'instillation de phényléphrine et mydriaticum (en B).

Figure 5: Patiente de 61 ans traitée pour une leucémie lymphoïde aiguë par une deuxième cure d'Imatinib (Glivec®), et présentant un œdème marqué des paupières (et des membres inférieurs). Cet œdème est plus important le matin que le soir. Les patins de la monture y laissent leur empreinte. La première cure, environ 6 mois auparavant, n'avait pas entraîné un tel œdème.

NOTES

(1) Lorsque une DCI est également commercialisée sous une ou plusieurs formes génériques, seul le nom commercial du produit original est repris, et mentionné en «exemple».
(2) En italique figure la version anglaise des entités.
(3) Lexique

A.M.M.	date d'Autorisation de Mise sur le Marché
anti CD-20	anticorps marquant l'épitope CD-20 porté par des lymphocytes B
aPG	analogues des prostaglandines
bcr-abl	*breakpoint cluster region (chromosome 22) translocated onto ABL oncogene (chromosome 9)*
BUT	*tears break-up time*
c-Kit	*proto-oncogene coding for a transmembrane kinase*
DCI	dénomination commune internationale
EBV	*Epstein-Barr virus*
FPS	facteur de protection solaire
I.V.	intraveineux
MALT	*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*
n.d.	non déterminé
O.M.S.	Organisation Mondiale de la Santé
PIO	pression intra-oculaire
PDE-5	phosphodiestérase-5
PDGFR	*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*
PTLD	*Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder*
SJS	*Stevens-Johnson Syndrome*
TEN	*Toxic Epidermal Necrolysis*
UV	ultra-violets

(4) Quelques adresses de sites relatifs aux substances traitées :

http://www.pharma.be	Site du Compendium des Spécialités Pharmaceutiques 2005. Association Générale de l'Industrie du Médicament (AGIM)
http://www.cbip.be	Site du Répertoire Commenté des Médicaments 2006. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
http://www.eyedrugregistry.com	Site du Registre National Américain des Effets Secondaires Oculaires d'Origine Médicamenteuse
http://www.biam2.org/accueil.html	Site de la BIAM (Banque de Données Automatisée sur les Médicaments) banque française de données pharmacologiques, associée au Répertoire Vidal
http://www.roche.fr/cancer-traitement/dosage-roaccutane.htm	Site de la firme Roche
http://www.taxotere.com/professional/home.do	Site du Taxotere®
http//www.gleevec.com/info/page/safety_info	Site du Glivec®

ANNEXES : RÉSUMÉ DU CONTENU DES NOTICES DU COMPENDIUM [COMPENDIUM], ET DES CRITÈRES DE CERTITUDE ÉTABLIS PAR L'O.M.S.

1. Plaquenil®

Au niveau oculaire et cutané, le compendium ne cite que la rétinopathie, et anomalies cornéennes (œdème, opacités) entraînant halos, vision floue, photophobie, ou trouble de l'accommodation ; éruption et modification de pigmentation de la peau et des muqueuses, alopécie, photosensibilité, SJS.

2. Nivaquine®

La notice du compendium cite au niveau oculaire : troubles transitoires vues, opacifications cornéennes régressant à l'arrêt, rétinopathie irréversible ; cutané : éruption, urticaire, chute cheveux, dépigmentation ou pigmentation ardoisée peau et muqueuses (ongles ++), exacerbation du psoriasis.

3. Cordarone®

La notice du compendium cite au niveau oculaire : dépôts cornéens très fréquents, réversibles endéans les 6 à 12 mois après l'arrêt, limités au tiers inférieur aux doses habituelles (1 à 2 comprimé par jour), mais plus étendus pour des doses de plus de 3 comprimés par jour, et responsables de halos. La notice recommande, en cas de survenue d'une plainte de vision floue, d'exclure une neuropathie optique, et de réévaluer le traitement par amiodarone. Au plan cutané, une photosensibilité est très fréquente, et la survenue de zones de pigmentation cutanée liliacée ou grise-ardoisée, lentement réversible à l'arrêt, est fréquente, tandis qu'un rash, ou un érythème en cas de radiothérapie, et de l'alopécie surviennent très rarement.

4. Acide nicotinique

- Pour l'Ucemine®, la notice reprend seulement : troubles visuels, sans précision.

5 Rétinoïdes

Dans une revue des effets secondaires oculaires des rétinoïdes en fonction des critères de certitude de l'OMS, on estime certain que l'Isotrétinoïne peut causer, outre les anomalies oculaires tératogènes décrites plus haut : une atrophie des glandes de Meibomius avec une sécrétion anormale et une augmentation de l'osmolarité lacrymale, une sécheresse oculaire, un inconfort, de la photophobie, une intolérance aux lentilles de contact, une blépharo-conjonctivite ou une kératite, des opacités cornéennes, une baisse d'acuité visuelle, une myopie. Au niveau du segment postérieur, la relation causale est certaine pour la baisse d'adaptation à l'obscurité, et probable pour la dyschromatopsie (réversible) et l'héméralopie définitive (22). D'une manière générale, les effets secondaires oculaires sont survenus dans les jours jusqu'à quelques années après la mise en route du traitement. Il est recommandé d'arrêter le traitement à la première manifestation visuelle ou d'une baisse de vision nocturne (22).

6. Taxotere®
Au niveau oculaire, la notice du produit mentionne : de très rares cas de troubles visuels transitoires (photopsies, scotomes) réversibles, de rares cas d'épiphora compliqué ou non de conjonctivite, sur obstruction naso-lacrymale, semblant plus fréquent (jusqu'à 21% d'obstruction et 12% de conjonctivite) en cas d'association avec d'autres anticancéreux.

7. 5-Fluoro-uracile
- Le Fluracedyl® n'est pas repris dans le compendium.
- Pour la Fluroblastine®, la notice mentionne : épiphora et sténose lacrymo-nasale, troubles visuels non spécifiés et photophobie, peu fréquents. Au niveau muco-cutané, entre autres, stomatite et alopécie réversible sont bien établis.

8. Diphosphonates
Les notices ne mentionnent pas spécifiquement cet effet secondaire, mais bien l'inflammation.

9. Topamax®
Concernant les effets secondaires oculaires, la notice ne cite que vision anormale et diplopie, très souvent, en traitement adjuvant chez l'adulte ; et vision anormale et bouche sèche, souvent, en monothérapie chez l'adulte.

10. Ridaura®
La notice cite des effets secondaires le plus souvent gastro-intestinaux et muco-cutanés, parmi lesquels : éruption cutanée, prurit, stomatite et conjonctivite, pouvant indiquer l'arrêt du traitement.

11. Inhibiteurs COX-2
La notice reprend ces entités : vision floue, peu fréquente ; et érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, et nécrolyse épidermique toxique très rares.

12. Diphosphonates
Les autres effets secondaires oculaires comprennent, de façon certaine de la vision trouble, et possiblement, de la xanthopsie (vision jaune) et hallucination visuelle, névrite optique, paralysie de nerf crânien, diplopie, ptosis (27). Le profil général des effets secondaires comporte essentiellement des dérèglements gastro-intestinaux, des myalgies et arthralgies, des céphalées, et des altérations hématologiques et biochimiques. Au niveau oculaire, les notices reprennent le plus souvent la possibilité d'une sclérite ou épisclérite, uvéite, syndrome de Stevens-Johnson, ou nécrolyse épidermique toxique :
- Alendronate (per os) (Fosamax® ; Fosavance®, AMM 2005) : sclérite et uvéite, SJS et TEN ;
- Pamidronate (I.V.) (Aredia®) : cas isolés de conjonctivite, uvéite, sclérite et épisclérite, xanthopsie ;
- Pamidro-Cell® (I.V.) : peu fréquent : uvéite, iritis, sclérite, épisclérite, conjonctivite ; très rare : xanthopsie, infection orbitaire ;
- Résidronate (per os) (Actonel®) : amblyopie (c'est-à-dire troubles visuels) 1.6%, lésion cornéenne 1.6%, sécheresse oculaire 1.6%, iritis rares ;
- Acide Ibandronique (per os) (Bondronat®) : sécheresse buccale ;
- Clodronate (per os, I.V.) (Bonefos®) pas d'effet secondaire oculaire ni muqueux ;
- Tiludronate (per os) (Skelid®) pas d'effet secondaire oculaire ;
- Acide zolédronique (I.V.) (Zometa®, AMM 2001) : fréquent : conjonctivite ; peu fréquent : vision trouble, mais aussi stomatite et bouche sèche ; très rare : uvéite et épisclérite.

13. Inhibiteurs de la Phosphodiestérase-5
Les notices reprennent la plupart des effets secondaires oculaires :
- Sildénafil (Viagra®, AMM 1998) : très fréquent : céphalées ; fréquent : vertiges, troubles de la vision (augmentation de la perception de la lumière, vision trouble), dyschromatopsie, légère et transitoire ; très fréquent : rougeur de la face et congestion nasale ; peu fréquent ou rare : douleurs oculaires et yeux rouges ou injectés de sang, épistaxis.
- Tadalafil (Cialis®, AMM 2002) : très fréquent : céphalées ; fréquent : vertiges, bouffées vaso-motrices, congestion nasale ; peu fréquent : œdème palpébral, douleurs oculaires et hyperhémie conjonctivale.
- Vardénafil (Levitra®, AMM 2003) : très fréquent : rougeur de la face ; fréquent : vertige et congestion nasale ; peu fréquent : augmentation de la sécrétion lacrymale, troubles de la vision (incluant augmentation de la perception lumineuse), chromatopsie et conjonctivite ; rare : augmentation de la PIO.

14. Glivec®

Sont estimés possibles : paralysie oculomotrice, ptosis et blépharo-conjonctivite ; et improbables : glaucome, augmentation de pression intra-oculaire, œdème papillaire, vue anormale, hémorrhagies rétiniennes, photosensibilité (25). Cependant, la notice cite entre autres effets secondaires : très fréquent : céphalées ; fréquent : vertiges, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale, vue trouble ; peu fréquent : irritation oculaire, hémorragie conjonctivale, sécheresse oculaire, œdème orbitaire ; rare : œdème maculaire, œdème cérébral, œdème papillaire, hémorragie rétinienne ou du vitré, glaucome.

15. Analogues des prostaglandines

Les notices reprennent entre autres effets secondaires ceux qui ont été détaillés ici et d'autres, avec leur fréquence de survenue, mais sans le degré de certitude d'imputabilité. La mention de cils émergeant des collets des glandes de Meibomius (c'est-à-dire du distichiasis acquis, et non districhiasis, ainsi qu'il est erronément écrit) dans la notice du Latanoprost ne trouve pas d'explication dans la recherche sur Medline.

- Latanoprost (Xalatan®, AMM 1997) : très fréquent : augmentation de la pigmentation de l'iris, irritation oculaire (y compris sensation de corps étranger) ; modification des cils (pigmentation plus foncée, épaississement, allongement, augmentation du nombre) ; fréquent : hyperhémie légère à modérée de la conjonctive, kératite ponctuée passagère (la plupart du temps asymptomatique), blépharite, douleur oculaire ; peu fréquent : œdème palpébral ; rash cutané rare : iritis/uvéite, œdème maculaire, œdème et érosion symptomatique de la cornée, œdème périorbitaire, pigmentation de la paupière, réaction cutanée localisée au niveau des paupières, orientation inadéquate des cils pouvant parfois donner lieu à une irritation oculaire, augmentation, pigmentation, épaississement et allongement du duvet palpébral (surtout dans la population japonaise), rangée supplémentaire de cils dans l'orifice des glandes de Meibomius (distichiasis), asthme, exacerbation de l'asthme, dyspnée.
- Travoprost (Travatan®, AMM 2001) : très fréquent : hyperhémie oculaire, modification des cils incluant une augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et/ou du nombre de cils. Le mécanisme de ces modifications et ses conséquences à long terme sont actuellement inconnus ; fréquent : céphalées, prurit oculaire, gêne oculaire (brûlure ou picotements transitoires lors de l'instillation), douleur oculaire, œil sec, photophobie, sensation de corps étranger, réaction cellulaire, coloration de l'iris, effet Tyndall, et kératite ; peu fréquent : larmoiement,vision floue, conjonctivite, irritation oculaire, diminution de l'acuité visuelle, iritis, œdème des paupières, sensation d'œil collé, blépharite, spasme ciliaire, follicules conjonctivaux, papille conjonctivale, formation de croûtes sur le bord des paupières, fatigue oculaire et uvéite, coloration de la peau périorbitaire ; hypotension et bradycardie, asthme, coloration de la peau périorbitaire ; rare : œdème maculaire, pilosité ciliaire anormale, asthme, aggravation de l'asthme
- Bimatoprost (Lumigan®, AMM 2002) : très fréquent : hyperhémie conjonctivale, croissance des cils, prurit oculaire ; fréquent : maux de tête, conjonctivite allergique, asthénopie, blépharite, cataracte, œdème conjonctival, érosion de la cornée, écoulement oculaire, assombrissement des cils, érythème de la paupière, prurit de la paupière, douleur oculaire, sensation de corps étranger, augmentation de la pigmentation de l'iris, brûlure oculaire, sécheresse oculaire, irritation oculaire, photophobie, pigmentation de la peau périoculaire, kératite ponctuée superficielle, larmoiements, trouble visuel et baisse de l'acuité visuelle ; peu fréquent : blépharospasme, œdème maculaire cystoïde, œdème de la paupière, rétraction de la paupière, iritis, hémorragie rétinienne, uvéite, hirsutisme.