L'UVÉE ET LE CRISTALLIN: TOXICITÉ DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS

*LEFEBVRE P.**

ABSTRACT

The development of pharmaceutical industry brings us constantly new therapeutic agents. Whatever their delivery method, all these agents can potentially damage the ocular tissues. The WHO has established criteria to statue on the level of certainty between the drug and its adverse reaction. This article reviews the inflammatory lesions of the uvea and the lesions of the crystalline lens, which can be caused by the currently available medications. It develops the new pharmacologic agents and insists on the older ones sometimes already reported in the Bull. Soc. belge Ophtalmol in 1972, whose toxicity on the uvea or on the crystalline lens was then poorly known or rarely mentioned in the literature.

RÉSUMÉ

Le développement de l'industrie pharmaceutique nous offre un raffinement continuel d'agents thérapeutiques novateurs dont le mécanisme d'action est très spécifique. Quel que soit leur mode d'administration, systémique, périoculaire ou topique, ces médicaments ont un potentiel toxique parfois important sur les tissus oculaires. L'OMS a défini des critères afin d'établir le degré de certitude du lien de causalité entre l'agent pharmacologique et l'effet toxique qui s'ensuit. Cet article passe en revue les atteintes inflammatoires de l'uvée d'une part ainsi que les répercussions sur le cristallin d'autre part, qui peuvent être occasionnées par l'arsenal thérapeutique disponible à ce jour. Il développe les agents pharmacologiques récents, et actualise les agents plus anciens parfois décrits dans le Bulletin de la Société belge d'Ophtalmologie de 1972 dont la toxicité sur l'uvée ou sur le cristallin était alors méconnue ou rarement rapportée dans la littérature.

KEY WORDS:

uveitis, lens, drug, toxicity.

MOTS-CLÉS:

uvéite, cristallin, médicament, toxicité.

.....

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

I. LES UVÉITES INDUITES PAR DES MÉDICAMENTS

La rédaction de ce texte est majoritairement basée sur la revue de la littérature par Cano Parra J. et Diaz Llopis M., publiée en 2005 dans les Archives de la Société espagnole d'Ophtalmologie (5).
Les uvéites induites par des médicaments représentent moins de 0,5% des uvéites et sont indépendantes de l'âge, du sexe ou d'un type HLA (16).
Des critères ont été posés pour établir le degré de certitude du lien de causalité entre le médicament et la toxicité induite. L'OMS définit un lien de causalité certain, probable, ou possible selon les définitions reprises précédemment, au chapitre "Classification des effets secondaires".
Le Tableau 1 reprend la liste des différents médicaments potentiellement inducteurs d'uvéite en fonction de leur lien de causalité.

Tableau 1 : *Liste des médicaments potentiellement inducteurs d'uvéite en fonction de leur lien de causalité*

Lien de causalité certain
Administration systémique
Les bisphosphonates
Le topiramate
Administration topique
Le métipranolol
Lien de causalité probable
Administration systémique
Le cidofovir
La rifabutine
Les sulfonamides
L'uvéite de reconstitution immunitaire par HAART
Administration topique
Les corticoïdes
Le latanoprost
Administration intra-oculaire
L'agent conservateur de l'acétate de triamcinolone en intravitréen
Lien de causalité possible
Administration systémique
L'étanercept
L'ibuprofène
Le TINU syndrome et les AINS
La moxifloxacine
La quinidine
La diéthylcarbamazine
L'iopamidol
Les contraceptifs oraux
L'interleukine 3 et l'interleukine 6
Le cobalt
Administration topique
Le bimatoprost
La brimonidine
Le travoprost
Les anticholinestérasiques
L'amphotéricine B
Les anesthésiques locaux
Les autres bêta-bloquants : timolol, betaxolol, levobunolol
La streptokinase, l'urokinase, et l'activateur tissulaire du plasminogène
Vaccins
BCG
Grippe
PPD

Le mécanisme étiopathogénique serait une toxicité directe du médicament ou de ses métabolites, ou indirecte (médiée par complexes immuns ou par une stimulation non spécifique du sys-

tème immunitaire, par la libération d'antigènes par des micro-organismes tués par l'agent pharmaceutique, ou par des mécanismes en relation avec la mélanine) (27). En pratique, ce mécanisme reste souvent méconnu, de par la majorité des observations cliniques sans confirmation histologique. Certains mécanismes relèvent d'une idiosyncrasie tandis que d'autres sont dus à un usage incorrect du médicament, d'interactions médicamenteuses, de prescription ou de dosage inadéquat.

Lien de causalité certain

Administration systémique

Les bisphosphonates (5,11,13-16,22,27,33)

- Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse. Ils sont utilisés dans l'ostéoporose, dans les cancers ostéolytiques, la maladie de Paget. On trouve dans cette classe le pamidronate (Aredia®, Merck-pamidronate®, Pamidronaat mayne®), le risedronate (Actonel®), l'étidronate (Osteodidronel®), le clodronate (Bonefos®, Ostac®), l'alendronate (Fosamax®), le tiludronate (Skelid®), l'acide zolédronique (Aclasta®, Zometa®), l'acide ibandronique (Bondronat®).
- La toxicité oculaire se manifeste par des uvéites, des (épi)sclérites et des conjonctivites.
  - o L'épisclérite se résout par traitement ophtalmologique corticoïde topique sans nécessiter l'arrêt des bisphosphonates.
  - o La sclérite représente l'effet toxique majeur en terme de menace visuelle, et impose l'arrêt du médicament. Sa durée d'installation varie selon le type de bisphosphonate et la voie d'administration. La sclérite apparaît dans 82% des cas dans les 48 heures qui suivent l'administration IV de pamidronate.
  - o L'uvéite se voit avec le pamidronate (IV) ou le risedronate (per os) mais n'est pas rapportée avec l'étidronate et le clodronate. L'uvéite est antérieure et le plus souvent bilatérale, elle apparaît 24 à 48 heures après l'injection intraveineuse de 30-120mg de pamidronate, elle peut être légère ou sévère, récidivant lors de la diminution des corticoïdes topiques. Elle peut s'accompagner de fièvre et d'un état pseudogrippal.
- Le mécanisme est inconnu.

Le topiramate (5,12,13,15,16,27)

- Le topiramate (Topamax®) est utilisé dans l'épilepsie, les migraines, et pour perdre du poids.
- La toxicité oculaire se manifeste par un glaucome aigu (le plus souvent bilatéral), une myopie aiguë bilatérale (-8,75D), une effusion suprachoroïdienne, et/ou une sclérite. La sclérite survient dans 4,65% des cas, pour 100% de glaucome aigu. Le traitement de l'élévation de pression intra-oculaire réside en l'arrêt du topiramate – avec l'accord du médecin prescripteur – et en l'administration de cycloplégiques topiques. L'acétazolamide per os et les bêta-bloquants sont utiles. L'iridotomie au laser Yag n'est pas bénéfique si le glaucome est uniquement associé au topiramate. Les miotiques sont contrindiqués puisqu'ils créent un bloc pupillaire relatif.
- Le mécanisme est inconnu mais il existe une inflammation du cristallin et du corps ciliaire, produisant une augmentation de la courbure du cristallin et un spasme accommodatif. La sclérite survient probablement par une inflammation de contiguïté.

Administration topique

Le métipranolol (3,5,16,27,32)

- Le métipranolol (Beta-ophtiole®, Normoglaucon®) est un bêta-bloquant non sélectif diminuant la production d'humeur aqueuse.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite ipsilatérale antérieure granulomateuse avec précipités rétrocornéens en graisse de mouton mais sans nodules iriens. Elle s'observe après 12 mois de traitement. Elle se résout après 1 à 6 semaines avec l'arrêt du métipranolol et un

traitement topique corticoïde et cycloplégique. La réintroduction du métipranolol donne dans tous les yeux après 14 jours environ, une uvéite antérieure granulomateuse hypertonisante avec blépharo-conjonctivite et dermatite périorbitaire.
- Le mécanisme est inconnu.

Lien de causalité probable

Administration systémique

Le cidofovir (IV ou IVT) (5,16,27,34)
- Le cidofovir (Vistide®) est un inhibiteur de l'ADN polymérase virale, efficace dans le traitement intraveineux ou intravitréen de la rétinite à Cytomégalovirus chez les patients atteints d'un SIDA.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite antérieure bilatérale non granulomateuse légère à modérée synéchiante avec une hypotonie parfois sévère. L'hypotonie ne survient qu'en présence d'une iritis. L'intensité de l'uvéite dépend de la dose de cidofovir. A la dose recommandée de 20μg en injection intravitréenne, l'hypotonie est transitoire dans 14% des yeux et sévère avec perte irréversible de la vision dans 3% des yeux. A des doses moindres, on perd en efficacité mais l'iritis et l'hypotonie sont moins fréquentes. La majorité des uvéites se résolvent après 2 semaines de traitement par cycloplégiques et corticoïdes topiques sans discontinuer le cidofovir. En cas de récurrence ou d'hypotonie persistante il convient d'arrêter le cidofovir.
- Le mécanisme de l'hypotonie est une atteinte primaire de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire avec atrophie secondaire du corps ciliaire. La cause exacte de l'iritis et de l'hypotonie reste incomprise.

La rifabutine (5,16,26-28,38,45)
- La rifabutine (Mycobutin®) est un bactéricide utilisé dans les infections à Mycobactérium avium et contre des Gram positifs et négatifs, contre la tuberculose pulmonaire et les maladies inflammatoires intestinales.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite en général unilatérale antérieure légère apparaissant 2 semaines à 9 mois après l'introduction du médicament, le plus souvent chez des patients immunocompromis. Des formes bilatérales sont décrites, éventuellement sévères avec un hypopion ou des opacités vitréennes allant de la simple pars planite à une vitrite dense empêchant l'accès au fond d'œil. L'intensité de l'uvéite dépend en fait de la dose de rifabutine. L'uvéite atteint une fréquence de 6 à 8% chez les patients atteints d'un SIDA recevant 600mg par jour de rifabutine, contre 28% si la dose est doublée. A la dose de 300mg par jour donnée pour une maladie inflammatoire intestinale, on ne rapporte pas d'uvéite. Le taux sanguin de rifabutine est majoré en cas de prise concomitante de macrolides ou d'azolés, favorisant l'apparition d'une uvéite. On recommande en cas d'association aux macrolides, de ne pas dépasser la dose de 300mg par jour de rifabutine. Le traitement de l'uvéite induite repose sur l'arrêt de la rifabutine et l'administration de cycloplégiques et de corticoïdes topiques ou systémiques en fonction de la sévérité de l'uvéite.
- Le mécanisme serait une toxicité indirecte par la lyse des mycobactéries intra-oculaires.

Les sulfonamides (5,16,27,30,43)
- Les sulfonamides s'utilisaient dans le traitement des infections du tractus urinaire, devenues aujourd'hui résistantes. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®, Co-trimoxazole EG®, Cotrim-ratiopharm®, Eusaprim®) est indiquée dans le traitement de la toxoplasmose, de la maladie des griffes du chat, et en prophylaxie du Pneumocystis carinii chez les patients atteints d'un SIDA.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite antérieure stricte, uni- ou bilatérale, survenant endéans les 24 premières heures à 8 jours après l'initiation du traitement. Une réaction cuta-

née peut être associée, allant d'un érythème multiforme mineur au syndrome de Stevens-Johnson.
- Le mécanisme est peut-être une immunogénicité directe ou une vasculite nécrosante, tout comme dans le syndrome de Stevens-Johnson.

L'uvéite de reconstitution immunitaire par HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) (5)
- L'uvéite de reconstitution immunitaire se voit chez les patients HIV+ avec une rétinite à Cytomégalovirus pour laquelle ils reçoivent un traitement, et qui sont traités par HAART. Cette uvéite apparaît lorsqu'ils récupèrent un taux de lymphocytes > 50 cellules/µg, qui permet de suspendre le traitement d'entretien anti-CMV.
- La toxicité oculaire se manifeste par l'apparition d'une vitrite, d'un œdème maculaire, par la formation d'une membrane épirétinienne ou la survenue d'une cataracte. L'uvéite par reconstitution immunitaire est 3,8 fois plus fréquente avec le cidofovir qu'avec les autres modalités thérapeutiques intraveineuses ou intravitréennes anti-CMV.
- Le mécanisme inflammatoire est soit dû à la réactivation du système immunitaire contre des antigènes viraux résiduels intrarétiniens, soit lié à une réplication virale toujours présente mais à un faible niveau.

Administration topique

Les corticoïdes (5,16,27)
- Les corticoïdes sont fréquemment utilisés en instillation topique en ophtalmologie.
- Une toxicité oculaire peut se manifester par une uvéite antérieure non granulomateuse ipsilatérale, qui apparaît entre 2 et 5 jours après l'arrêt des corticoïdes. Elle est 10 fois plus fréquente chez les mélanodermes et se voit plus volontiers chez les personnes plus âgées, sans prévalence de sexe. L'évolution est favorable en 2 à 9 semaines de traitement par corticoïdes et cycloplégiques.
- Le mécanisme est inconnu.

Le latanoprost (5,8,16,27,39)
- Le latanoprost (Xalatan®) est un analogue de prostaglandine F2 utilisé pour abaisser la pression intra-oculaire.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite antérieure et un œdème maculaire cystoïde.
  - o L'uvéite se développe après 1 jour à 3 semaines et est d'intensité modérée à sévère. Elle est plus fréquente en cas d'antécédent d'uvéite (23%) qu'en cas de glaucome sans uvéite (1%). Elle cède à l'arrêt du latanoprost en association ou non à l'usage de corticoïdes topiques.
  - o L'œdème maculaire cystoïde peut être évité si on attend 5 semaines après une chirurgie oculaire non compliquée avant de le réintroduire.
- Le mécanisme est une rupture de la barrière hémato-oculaire.

Administration intra-oculaire

Le cidofovir, en administration intravitréenne
- Voir ci-dessus

L'agent conservateur de l'acétate de triamcinolone, en administration intravitréenne (5,17)
- La toxicité de ce médicament est décrite plus en détail dans le chapitre qui lui est consacré.
- L'acétate de triamcinolone (Kenacort®) est un corticoïde utilisé en intravitréen pour les uvéites auto-immunes réfractaires aux autres traitements, pour l'œdème maculaire du pseudophaque, l'œdème maculaire diabétique, ou qui suit une occlusion de veine rétinienne. L'agent conservant est l'alcool benzylique 0,9 %.

- La toxicité oculaire se manifeste par une endophtalmie non douloureuse, stérile avec pseudo-hypopion, qui apparaît dans les 3 jours qui suivent l'injection et qui se résout complètement en 2 semaines, avec des corticoïdes topiques sans associer d'antibiotiques ni faire de culture microbiologique. Il faut suspecter une endophtalmie infectieuse si elle apparaît après les 3 jours qui suivent l'injection ou si elle ne répond pas au traitement par corticoïdes seuls.
- Le mécanisme serait une toxicité liée à l'agent conservant de l'acétate de triamcinolone.

Lien de causalité possible (2,5,16,27,29,42)

La plupart des médicaments incriminés provoquent après un délai "raisonnable" une uvéite le plus souvent antérieure, qui pourrait cependant être liée à une maladie concomitante ou à d'autres médicaments.

Administration systémique

L'étanercept (42)
- L'étanercept (Enbrel®) est un anti-TNF alpha.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure.
- Le mécanisme est inconnu.

L'ibuprofène
- L'ibuprofène (Adulfen lysine®, Advil-mono®, Brufen®, Buprophar®, Dolofin®, Epsilon®, Ibumed®, Ibuprofen Sandoz®, Ibuprofen Teva®, Ibuprofene EG®, Junifen®, Malafen®, Nurofebryl®, Nurofen®, Optalidon nouvelle formule®, Perviam®, Spidifen®, Adulfen+codeine®, Extrapan®, Ibutop®, Provenol®) est un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par un cas d'uvéite antérieure.
- Le mécanisme est inconnu.

Le TINU syndrome et les AINS
- Le TINU syndrome est une néphrite tubulo-interstitielle qui peut être déclenchée par une infection ou par la prise d'antibiotiques ou d'AINS. Elle peut être associée à une uvéite.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure bilatérale qui répond bien au traitement local par corticoïdes.
- Le mécanisme est inconnu.

La moxifloxacine per os
- La moxifloxacine (Avelox®, Proflox®) est une quinolone.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par un cas d'uvéite antérieure bilatérale avec une dispersion pigmentaire sans hypertonie intra-oculaire.
- Le mécanisme est inconnu.

La quinidine
- La quinidine, un anti-arythmique, n'est plus commercialisée en Belgique (Cardioquine®, Longacor®, Quinidurule®, Quinimax®, disponibles en France.)
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure avec précipités rétrocornéens, flare et nodules de Koeppe.
- Le mécanisme serait une réaction d'hypersensibilité de type I-IV.

La diéthylcarbamazine
- La diéthylcarbamazine n'est pas commercialisée en Belgique (Notezine®, disponible en France). C'est un agent antiparasitaire utilisé par voie orale ou en lotion contre les filaires (loa-loa et Onchocerca volvulus).
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure.
- Le mécanisme est sans doute lié à la mort des parasites, à l'exposition d'antigènes étrangers et à la réaction immunologique qui s'en suit.

L'iopamidol
- L'iopamidol (Iopamiron®, commercialisé en France) est un produit de contraste iodé non ionique administré par voie intraveineuse.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure unilatérale, vitrite, papillite et hémorragies rétiniennes. Elle s'amende en une semaine avec une corticothérapie topique.
- Le mécanisme est inconnu.

Les contraceptifs oraux
- Les contraceptifs oraux sont très fréquemment utilisés (ménopause, régulation utérine, contraception).
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure ou postérieure avec vasculite, touchant les deux yeux.
- Le mécanisme est une rupture de la barrière hémato-aqueuse causée par une thrombophlébite du segment antérieur.

L'interleukine 3 et l'interleukine 6
- L'interleukine 3 est une cytokine qui favorise la différenciation hématopoïétique et l'activation des monocytes, et l'interleukine 6 est une cytokine qui stimule la mitogenèse des cellules T et la différenciation des cellules B.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure bilatérale répondant aux corticoïdes per os.
- Le mécanisme est inconnu.

Le cobalt
- Le cobalt (Ol-amine®, Forticine®) est utilisé dans les tatouages.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite, qui s'améliore après élimination des tatouages.
- Le mécanisme est inconnu.

Administration topique

Le bimatoprost
- Le bimatoprost (Lumigan®) est un prostamide synthétique utilisé pour baisser la pression intra-oculaire.
- La toxicité oculaire peut se manifester par une uvéite antérieure ipsilatérale, granulomateuse ou non granulomateuse. Elle se résout à l'arrêt du traitement ou avec l'adjonction de corticoïdes topiques.
- Le mécanisme est inconnu.

La brimonidine
- La brimonidine (Alphagan®) est un alpha-2 mimétique utilisé pour abaisser la pression intra-oculaire.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure granulomateuse qui apparaît entre 11 et 15 mois après l'instauration de la brimonidine.
- Le mécanisme est inconnu.

Le travoprost
- Le travoprost (Travatan®) est un analogue de prostaglandine utilisé pour baisser la pression intra-oculaire.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite antérieure apparaissant après 5 jours de travoprost. Elle s'amende à l'arrêt du traitement et à l'instillation de corticoïde en topique.
- Le mécanisme est inconnu.

Les anticholinestérasiques (les "miotiques")
- Les anticholinestérasiques étaient utilisés dans le traitement du glaucome et de l'ésotropie accommodative. Ils ne sont plus commercialisés.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite antérieure modérée qui le plus souvent ne nécessite pas l'arrêt du traitement. Ils peuvent majorer une uvéite préexistante, menant à des

synéchies antérieures et/ou postérieures et à des précipités rétrocornéens fins. L'uvéite cède alors à l'arrêt du traitement.
- Le mécanisme est une augmentation de l'activité parasympathico-mimétique, induisant une congestion du tractus uvéal antérieur avec rupture de la barrière hémato-aqueuse, hyperhémie, spasme ciliaire et miosis.

L'amphotéricine B
- L'amphotéricine B (Abelset®, Ambisome®, Fungizone®) est un antifongique.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite.
- Le mécanisme est inconnu.

Les anesthésiques locaux
- Les anesthésiques locaux sont fréquemment utilisés en ophtalmologie.
- La toxicité oculaire s'est manifestée par une uvéite.
- Le mécanisme est inconnu.

L'injection de médicament en chambre antérieure ou dans le vitré
- L'injection de médicament en chambre antérieure ou dans le vitré est fréquemment pratiquée en milieu hospitalier.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite.
- Le mécanisme est une rupture de la barrière hémato-aqueuse ou de la barrière hémato-rétinienne.

a) Les antibiotiques
   - o Les antibiotiques sont injectés pour traiter les infections intra-oculaires
   - o La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite dont l'importance est fonction de la dose de médicament.
   - o Le mécanisme est une toxicité du médicament sur les tissus uvéaux.

b) La streptokinase, l'urokinase et l'activateur tissulaire du plasminogène
   - o La streptokinase et l'urokinase sont injectés en intra-oculaire pour dissoudre les membranes de fibrine et les hémorragies vitréennes.
   - o La toxicité oculaire se manifeste par un hypopion stérile sans chémosis ni douleur oculaire.
   - o Le mécanisme est une toxicité du médicament sur les tissus uvéaux.

Vaccins

BCG
- Le vaccin Bacille Calmette-Guérin est utilisé pour être immunisé contre la tuberculose et pour traiter le carcinome vésical in situ.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite antérieure bilatérale avec atrophie de l'épithélium pigmentaire de l'iris. Elle a été rapportée lors d'injections multiples pour traiter un mélanome malin. Le traitement topique permet la résolution de l'uvéite qui réapparaît lors de l'injection suivante de BCG.
- Le mécanisme invoqué est soit que le BCG est un adjuvant pour les uvéites induites par la mélanine, soit un effet toxique direct de la mélanine sur l'uvée.

Grippe
- Le vaccin contre la grippe est utilisé à grande échelle.
- La toxicité oculaire peut se manifester par une iritis, ou une neuropathie optique.
- Le mécanisme serait une vasculite des vaisseaux de petit calibre.

Le test cutané à la tuberculine (PPD)
- Le test cutané à la tuberculine PPD (purified protein derivative) est utilisé pour évaluer l'exposition à la tuberculose.
- La toxicité oculaire se manifeste par une uvéite antérieure et une vitrite, apparaissant 2 semaines après le test. Un cas a été décrit d'uvéite VKH-like.
- Le mécanisme serait une réaction d'hypersensibilité de type IV.

II. LA TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS SUR LE CRISTALLIN

1. Les médicaments qui induisent des changements réfractifs (12,15,35,41)
Les médicaments qui induisent un spasme accommodatif ou une congestion ciliaire ont un effet myopisant. Il s'agit du Topiramate (Topamax®), de la Sulfasalazine (Salazopyrine®) et autres sulfonamides, de l'isotrétinoïne (Iso supra lidose®, Isotretinoïne EG®, Isotretinoïne-Ratiopharm®, Roaccutane®) et de la Chlorthalidone (Tenoretic®, Hygroton®).
Une parésie de l'accommodation est retrouvée avec tous les médicaments qui exercent une action anti-cholinergique.

2. Les médicaments qui induisent une opacification du cristallin (1,4,6,9,10,15,18,20,21,23-25,36,40,44)

Administration systémique

Les statines
- Les statines (Atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine) sont des agents hypolipémiants, inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase.
- Leur utilisation au long cours n'est pas cataractogène.

Le tamoxifène
- Le tamoxifène (Doctamoxifene®, Merck-tamixifen®, Nolvadex®, Tamizam®, Tamoplex®, Tamoxifen Bexal®, Tamoxifen-Ratiopharm®, Tamoxifene EG®) est un anti-œstrogène.
- La toxicité oculaire ne se manifesterait que très rarement par une cataracte.

L'amiodarone
- L'amiodarone (Amiodearone Bexal®, Amiodarone EG®, Cordarone®, Merck-amiodarone®) est un anti-arythmique.
- La toxicité oculaire peut se manifester par une cataracte, mais celle-ci est rare.

L'allopurinol
- L'allopurinol (Allopurinol Bexal®, Allopurinol EG®, Allopurinol Ratiopharm®, Alpuric®, Docallopu®, Zyloric®, Comburic®) est un hypo-uricémiant.
- La toxicité oculaire peut se manisfester par une cataracte.

Certains diurétiques: la spironolactone, l'indapamide
- La *spironolactone* (Aldactone®, Docspirono®, Spironolactone EG®, Spironolactone Sandoz®, Spirotop®) – L'*indapamide* (Fludex®, Indapamide EG®, Bipreterax®, Preterax®, Coversyl plus®, Docindapa®, Indapamide kela®, Indapamide-Ratiopharm®, Merck-indapamide®)
- La toxicité oculaire peut se manisfester par une cataracte sous-capsulaire postérieure.

La déferoxamine
- La déferoxamine (Desferal®) est un agent chélateur du fer.
- La toxicité oculaire peut se manisfester par une cataracte.

Les corticoïdes
- Les corticoïdes sont largement utilisés en ophtalmologie.
- La toxicité oculaire se manifeste par une cataracte sous-capsulaire postérieure.

Administration intra-oculaire

La triamcinolone en intravitréen
- La triamcinolone est un corticoïde pouvant induire une cataracte précoce.
- Voir le chapitre qui lui est consacré.

3. Les médicaments pouvant rendre plus difficile la chirurgie de la cataracte (7,19,31,37)
L'Alfuzosine (Xatral®), la Tamsulosine (Omic®), et la Térazosine (Hytrin®) sont des alpha-blo-

quants utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. La Térazosine est également un antihypertenseur.
La toxicité oculaire se manifeste dans 63% des yeux par un floppy-iris syndrome gênant la chirurgie d'exérèse du cristallin. Cette affection chirurgicale connue a été baptisée syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ou IFIS (intraoperative floppy iris syndrome). Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par la combinaison d'un iris flasque qui ondule sous l'effet des courants d'irrigation peropératoires, d'un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation préopératoire par mydriatiques standards et d'un prolapsus potentiel de l'iris en direction des incisions de phako-émulsification ou de la sonde d'aspiration.
Le mécanisme est le suivant : la stimulation du système nerveux autonome orthosympathique alpha-adrénergique produit une contraction du muscle dilatateur de l'iris, menant à une mydriase. Ce muscle est inhibé en présence des alpha-bloquants administrés par voie systémique dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La phényléphrine topique instillée en vue de la phako-exérèse mène donc à une mydriase précaire. Le traitement réside en l'arrêt du médicament 1 à 2 semaines avant la chirurgie oculaire. L'instillation de phényléphrine en intracamérulaire n'offre qu'une aide de peu d'envergure.

RÉFÉRENCES

(1) BRADBURY B.D., LASH T.L., KAYE J.A., JICK S.S. – Tamoxifen and cataracts : a null association. Breast Cancer Res Treat 2004 ; 87 : 189-196.
(2) BRINGAS CALVO R., IGLESIAS CORTINAS D. – Acute and bilateral uveitis secondary to moxifloxacine. Arch Soc Esp Oftalmol 2004 ; 79 : 357-359.
(3) BURVENICH H. – Metipranolol associated granulomatous anterior uveitis : not so uncommon as thought. Bull Soc belge Ophtalmol 1995 ; 257 : 63-66.
(4) CACCAMISE W.C. SR. – Indapamide therapy and posterior subcapsular cataract : is there a causal relationship? Arch Ophthalmol 1993 ; 111 : 298-299.
(5) CANO PARRA J., DIAZ LLOPIS M. – Drug induced uveitis. Arch Soc Esp Oftalmol 2005 ; 80 : 137-149.
(6) CASTELLARIN A., PIERAMICI D.J. – Anterior segment complications following periocular and intraocular injections. Ophthalmol Clin North Am 2004 ; 17 : 583-590.
(7) CHANG D.F., CAMPBELL J.R. – Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg 2005 ; 31 : 664-673.
(8) FECHTNER R.D., KHOURI A.S., ZIMMERMAN T.J., BULLOCK J., FELDMAN R., KULKARNI P., MICHAEL A.J., REALINI T., WARWAR R. – Anterior uveitis associated with latanoprost. Am J Ophthalmol 1998 ; 126 : 37-41.
(9) FRAUNFELDER F.T., HANNA C., DREIS M.W., COSGROVE K.W. JR. – Cataracts associated with allopurinol therapy. Am J Ophthalmol 1982 ; 94 : 137-140.
(10) FRAUNFELDER F.T., MEYER S.M. – Ocular toxicology update. Aust J Ophthalmol 1984 ; 12 : 391-394.
(11) 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.
(12) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T., KEATES E.U. – Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. Ophthalmology 2004 ; 111 : 109-111.
(13) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T. – Adverse ocular drug reactions recently identified by the national registry of drug-induced ocular side effects. Ophthalmology 2004 ; 111 : 1275-1279.
(14) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T. – Bisphosphonates and ocular inflammation. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1187-1188.
(15) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T. – Drug-related adverse effects of clinical importance to the ophthalmologist. Am Acad Ophthalmol October 2005 : 3-5.
(16) FRAUNFELDER F.W., ROSENBAUM J.T. – Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. Drug Saf 1997 ; 17 : 197-207.
(17) GARAY-ARAMBURU G., BILBAO-URTIAGA A., CUESTA-GARCIA M., LARRAURI-ARANA A. – A case of triamcinolone-induced pseudo-endophthalmitis after vitrectomy. Arch Soc Esp Oftalmol 2005 ; 80 : 615-617.

(18) GIANNI L., PANZINI I., LI S., GELBER R.D., COLLINS J., HOLMBERG S.B., CRIVELLARI D., CASTIGLIONE-GERTSCH M., GOLDHIRSCH A., COATES A.S., RAVAIOLI A. – International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ocular toxicity during adjuvant chemoendocrine therapy for early breast cancer: results from International Breast Cancer Study Group trials. Cancer 2006; 106: 505-513.
(19) GURBAXANI A., PACKARD R. – Intracameral phenylephrine to prevent floppy iris syndrome during cataract surgery in patients on tamsulosin. Eye 2005 Nov 11; [Epub ahead of print].
(20) HARDING J.J., VAN HEYNINGEN R. – Drugs, including alcohol, that act as risk factors for cataract, and possible protection against cataract by aspirin-like analgesics and cyclopenthiazide. Br J Ophthalmol 1988; 72: 809-814.
(21) HARRIS M.L., BRON A.J., BROWN N.A., KEECH A.C., WALLENDSZUS K.R., ARMITAGE J.M., MACMAHON S., SNIBSON G., COLLINS R. – Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomised placebo controlled study. Br J Ophthalmol 1995; 79: 996-1002.
(22) HAVERBEKE G., PERTILE G., CLAES C., ZEYEN T. – Posterior uveitis: an under-recognized adverse effect of pamidronate: 2 case reports. Bull Soc belge Ophtalmol 2003; 290: 71-76.
(23) IKAHEIMO K., KETTUNEN R., MANTYJARVI M. – Visual functions and adverse ocular effects in patients with amiodarone medication. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80: 59-63.
(24) JAANUS S.D. – Drug-related cataract. Optom Clin 1991; 1: 143-157.
(25) JAANUS S.D. – Ocular side effects of selected systemic drugs. Optom Clin 1992; 2: 73-96.
(26) KHAN M.A., SINGH J., DHILLON B. – Rifabutin-induced uveitis with inflammatory vitreous infiltrate. Eye 2000; 14: 344-346.
(27) MOORTHY R.S., VALLURI S., JAMPOL L.M. – Drug-induced uveitis. Surv Ophthalmol 1998; 42: 557-570.
(28) MULLIEZ P., DECOSTER A., BACQUAERT J.P. – Rifabutin-induced uveitis in an immunocompetent subject. Rev Mal Respir 2004; 21: 1004-1005.
(29) NOEL C., DRACON M., DHONT J.L., LELIEVRE G., GOSSELIN B., JACQUET V., DEQUIEDT P., TACQUET A. – Acute interstitial nephritis and uveitis in the adult: 3 cases. Nephrologie 1986; 7: 195-197.
(30) NORTHROP C.V., SHEPHERD S.M., ABBUHL S. – Sulfonamide-induced iritis. Am J Emerg Med 1996; 14: 577-579.
(31) PARSSINEN O. – The use of tamsulosin and iris hypotony during cataract surgery. Acta Ophthalmol Scand 2005; 83: 624-626.
(32) PATEL N.P., PATEL K.H., MOSTER M.R., SPAETH G.L. – Metipranolol-associated nongranulomatous anterior uveitis. Am J Ophthalmol 1997; 123: 843-844.
(33) REY J., DAUMEN-LEGRE V., PHAM T., BERNARD P., DAHAN L., ACQUAVIVA P.C., LAFFORGUE P. – Uveitis, an under-recognized adverse effect of pamidronate. Case report and literature review. Joint Bone Spine 2000; 67: 337-340.
(34) ROUGIER M.B., NEAU D., VIALLARD J.F., RAGNAUD J.M., LACUT Y., KOROBELNIK J.F., LE REBELLER M.J. – Anterior uveitis and cidofovir. J Fr Ophtalmol 2001; 24: 491-495.
(35) SANTODOMINGO-RUBIDO J., GILMARTIN B., WOLFFSOHN J.S. – Drug-induced bilateral transient myopia with the sulphonamide sulphasalazine. Ophthalmic Physiol Opt 2003; 23: 567-570.
(36) SCHLIENGER R.G., HAEFELI W.E., JICK H., MEIER C.R. – Risk of cataract in patients treated with statins. Arch Intern Med 2001; 161: 2021-2026.
(37) SCHWINN D.A., AFSHARI N.A. – Alpha1-adrenergic antagonists and floppy iris syndrome: tip of the iceberg? Ophthalmology 2005; 112: 2059-2060.
(38) SKOLIK S., WILLERMAIN F., CASPERS L.E. – Rifabutin-associated panuveitis with retinal vasculitis in pulmonary tuberculosis. Ocul Immunol Inflamm 2005; 13: 483-485.
(39) SMITH S.L., PRUITT C.A., SINE C.S., HUDGINS A.C., STEWART W.C. – Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 668-672.
(40) SPONSEL W.E., RAPOZA P.A. – Posterior subcapsular cataract associated with indapamide therapy. Arch Ophthalmol 1992; 110: 454.
(41) STENNIS S.D. – Drug-induced myopia: a case report. Am J Optom Physiol Opt 1976; 53: 422-423.
(42) TABAN M., DUPPS W.J., MANDELL B., PEREZ V.L. – Etanercept (enbrel)-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature. Ocul Immunol Inflamm 2006; 14: 145-150.
(43) TILDEN M.E., ROSENBAUM J.T., FRAUNFELDER F.T. – Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis. Arch Ophthalmol 1991; 109: 67-69.
(44) VAN DEN BRULE J., DEGUELDRE F., GALAND A. – Drug-induced cataracts. Rev Med Liege 1998; 53: 766-769.

(45) VAUDAUX J.D., GUEX-CROSIER Y. – Rifabutin-induced cystoid macular oedema. J Antimicrob Chemother 2002 ; 49 : 421-422.

.....

Correspondance et tirés à part :

Dr P. LEFEBVRE
Service d'Ophtalmologie
Hôpital Erasme
Route de Lennik, 808
B- 1070 Bruxelles
Téléphone : 02/555.45.14
Fax : 02/555.67.37
E-mail : pierre.lefebvre@ulb.ac.be