
LES ANOMALIES OCULOMOTRICES DUES AUX MÉDICAMENTS

*VAN NECHEL C.**

ABSTRACT

Many medicines, mainly with neurological purpose, interfere with the oculomotricity. The biochemistry of the oculomotor systems and thus, the mechanisms of action of these drug interferences are not completely clarified. Most medicines impair the eye movements at the level of their fine adjustment by feed-back loops implying the cerebellum. Quite often, the interferences remain asymptomatic, restricted to a saccadic pursuit, hypometric saccades or an end-point nystagmus. Sometimes however, symptoms of dizziness or oscillopsia appear, due to loss of the vestibulo-ocular reflexes efficiency. A diplopia or a blurred vision by double outline could be suggestive of an ocular motor paresis or a loss of the binocular fusion due to drugs action.

RÉSUMÉ

De très nombreux médicaments, pour la plupart à vocation neurologique, interfèrent avec l'oculomotricité. La biochimie des systèmes oculomoteurs et donc, les mécanismes d'action des facteurs médicamenteux d'interférence ne sont pas complètement élucidés. De nombreux médicaments altèrent les mouvements oculaires au niveau de leur ajustement fins par des systèmes de rétrocontrôle impliquant le cervelet. Le plus souvent cette interférence reste asymptomatique, se manifestant par une poursuite oculaire saccadée, des saccades hypométriques ou un nystagmus du regard excentré. Quelquefois cependant des symptômes de vertiges ou d'oscillopsies apparaissent par altération de l'efficacité des réflexes vestibulo-oculaires. Une diplopie ou une vision floue par double contour traduisent une parésie oculomotrice ou une perte de la fusion binoculaire.

KEY WORDS :

oculomotor anomalies, drugs.

MOTS-CLÉS :

médicaments, pathologie oculomotrice.

.....

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

INTRODUCTION

La motricité oculaire comporte trois grands aspects: la stabilisation du regard sur une cible par le système de fixation-poursuite oculaire et les réflexes vestibulo-oculaires, la projection d'une cible visuelle sur les maculae par les saccades oculaires, et les mécanismes de fusion binoculaire motrices. Chacun de ces systèmes oculomoteurs possède une composante sensorielle, visuelle ou vestibulaire, et une composante motrice. Ces deux composantes sont interfacées par de multiples structures neurologiques qui font appel à de très nombreux neuro-médiateurs. Il sort du cadre de cette présentation de détailler la nature et la fonction, pas toujours connue, de ceux-ci. Ces différents aspects de l'oculomotricité ont cependant en commun une grande capacité de s'adapter aux modifications qui surviennent tout au long de la vie tant au niveau des récepteurs sensoriels qu'à celui de la mécanique orbitaire. Cette adaptation résulte de boucles de rétro-contrôle ajustant en continu l'efficacité des systèmes oculomoteurs. Ces lieux d'ajustements fins des mouvements oculaires, impliquant souvent le système cérébelleux, sont donc des points de grande sensibilité à des facteurs extérieurs et notamment médicamenteux.

LES RÉFLEXES VESTIBULO-OCULAIRES (RVO)

Ces réflexes ont pour but de stabiliser le regard lors des mouvements de tête. Ils doivent être en permanence calibrés, pour que la réponse motrice corresponde exactement à l'information sensorielle fournies par les labyrinthes. Ainsi, les réflexes vestibulo-oculaires doivent générer un mouvement oculaire de même amplitude, de même vitesse et de direction strictement opposée aux mouvements de tête pour éviter toute oscillopsie lors de ces derniers. Cependant, des modifications interviennent au cours de la vie tant au niveau du système moteur et de mécanique orbitaire, qu'au niveau des récepteurs sensoriels. Le coefficient d'élasticité des éléments orbitaires change durant la vie. L'interposition d'un verre correcteur modifie, par effet prismatique, l'angle de l'axe optique lors de la rotation des yeux. Ainsi, la rotation la tête de 10 degrés vers la droite en présence d'une correction positive impose un mouvement oculaire vers la gauche de plus de 10 degrés. Le gain du réflexe vestibulo-oculaire c'est-à-dire le rapport entre l'amplitude du mouvement de tête et l'amplitude du mouvement des yeux doit dès lors être supérieur à 1. Toute erreur à ce niveau induit un glissement de l'image sur la rétine et une sensation d'oscillopsies. Ce glissement de l'image sur la rétine est l'entrée sensorielle de la boucle de rétro-contrôle qui ajuste le gain des réflexes vestibulo-oculaires.

Les informations issues des labyrinthes des oreilles internes aboutissent aux noyaux vestibulaires par une voie glutamatergique. Les neurones vestibulaires secondaires stimulent les motoneurones oculomoteurs qui activent, via l'acétylcholine, les muscles orbitaires. Une copie des informations vestibulaires chemine dans les voies olivo-cérébelleuses pour permettre cet ajustement constant du gain des réflexes vestibulo-oculaires. Le rôle respectif des différents médiateurs (GABA, glycine, histamine, dopamine, sérotonine, norépinéphrine) et des différents types de récepteurs est loin d'être totalement élucidé et ne saurait être discuté dans le cadre de cette présentation. Retenons seulement que le dérèglement des réflexes vestibulo-oculaires induit une dérive lente des deux yeux dans une même direction, la phase lente d'un nystagmus. Ces nystagmus pourront être verticaux, horizontaux ou de direction variable en fonction de la position, selon l'arc réflexe préférentiellement atteint. Les caractéristiques des membranes excitables avec leurs canaux sodium, potassium et calcium, les médiateurs impliqués, et particulièrement l'inhibition GABA-ergique utilisée pour l'ajustement cérébelleux du gain, permettent de comprendre l'apparition fréquente de nystagmus sous l'effet de médicaments antiépileptiques. Ceux-ci agissent en effet soit sous forme d'agonistes GABA-ergiques (phénobarbital, valproate sodique, felbamate, gabapentine, topiramate), d'antagonistes glutamatergiques (felbamate, topiramate), de bloqueurs de canaux sodiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, valproate sodique, felbamate, lamotrigine, topiramate, oxcarbazépine) ou de bloqueurs de canaux calciques (ethosuccimide, felbamate, gabapentine, lamotrigine, topiramate, oxcarbazépine). Le lithium qui n'a

Tableau 1 : Altérations médicamenteuses des réflexes vestibulo-oculaires (RVO).

<i>DIPHANTOÏNE (8)</i>	<i>Nystagmus vertical inférieur Augmentation de la constante de temps des RVO Déficit d'inhibition des RVO</i>
<i>CARBAMAZEPINE</i>	<i>Nystagmus vertical inférieur (8)</i>
<i>BARBITURIQUES</i>	<i>Nystagmus vertical inférieur ou supérieur</i>
<i>TOPIRAMATE</i>	<i>Nystagmus verticaux (3)</i>
<i>BACLOFEN</i>	<i>Réduction de la constante de temps des RVO (8)</i>
<i>BENZODIAZEPINES (8)</i>	<i>Réduction de la constante de temps des RVO Réduction du gain des RVO</i>
<i>LITHIUM</i>	<i>Nystagmus vertical inférieur (2,8)</i>

pas de vocation anti-épileptique mais est utilisé dans les troubles dépressifs bipolaires et les clusters headaches, induit aussi des nystagmus par son action sur les canaux sodium. Le Tableau 1 reprend les altérations des réflexes vestibulo-oculaires les plus souvent décrites sous l'action de médicaments. Le déficit d'inhibition des RVO se manifeste aussi par des oscillopsies lors des mouvements de tête et est mis en évidence par l'incapacité de stabiliser les yeux lorsqu'un mouvement de tête accompagne celui d'une cible visuelle en mouvement. La manifestation la plus spectaculaire de l'augmentation de la constante de temps des RVO est le nystagmus périodique alternant qui est un nystagmus spontané changeant de direction avec une période régulière, le plus souvent proche de 2 minutes. Le baclofen réduit cette constante de temps et constitue donc un traitement efficace de ce nystagmus périodique alternant.

LE SYSTÈME DE POURSUITE ET FIXATION OCULAIRE

Lors de la poursuite oculaire ou de la fixation oculaire, le glissement de l'image de la cible visuelle sur la rétine induit un mouvement oculaire de même amplitude pour conserver cette projection sur la macula. Plusieurs structures hémisphériques occipitales, pariéto-occipitales et frontales détectent la position et le mouvement de la cible, et génèrent la commande motrice requise pour maintenir la cible visuelle sur la macula. Cette commande aboutit aux noyaux dorsaux du pont dans le tronc cérébral qui envoie une copie au cervelet. Celui-ci a, à nouveau, un rôle déterminant via un rétro-contrôle en boucle fermée pour permettre d'obtenir un mouvement oculaire de même vitesse, amplitude et direction que le déplacement de la cible visuelle. Toute discordance entre l'amplitude du mouvement de la cible et l'amplitude du mouvement oculaire induit une dérive progressive des yeux, un retard de poursuite et donc des saccades de rattrapage. Outre le rôle essentiel du cervelet et de ses médiateurs principaux que sont le GABA et la glycine, de nombreuses autres structures cérébrales agissent sur cette calibration en faisant appel à l'histamine, la dopamine, la sérotonine, et la norépinéphrine. Ceci laisse pressentir de très nombreuses interférences de médicaments à vocation neurologique. La clinique montre en effet qu'une poursuite oculaire saccadée est extrêmement peu spécifique et peut être la conséquence de l'utilisation de n'importe quel médicament psychotrope parmi lesquels les benzodiazépines, les antidépresseurs, les neuroleptiques, et les antiépileptiques sont les plus fréquemment en cause.

Pendant cette tâche de fixation-poursuite oculaire, toute intrusion d'une nouvelle cible visuelle pourrait induire une saccade de refixation parasite. Il existe donc un système d'inhibition d'intrusions saccadiques composés de cellules pauses au sein du tronc cérébral. Le dysfonctionnement de ce système inhibiteur, dont la biochimie n'est pas bien connue, induit des mouvements oculaires anormaux non-nystagmiques comme le flutter oculaire ou l'opsoclonus. De tels mouvements sont décrits comme des effets secondaires possibles de tout antidépresseurs tricycliques ou du lithium. Des crises oculogyres avec déviation tonique vers le haut des deux yeux sont le

plus souvent consécutives à la prise de médicaments dérivés des phénothiazines (neuroleptiques, métoclopramide), de la carbamazépine ou du lithium et décrits plus récemment avec les antiépileptiques de troisième génération telles que le topiramate, la gabapentine et également avec la cyclosporine A.

Enfin, des spasmes de convergence peuvent interférer avec la fixation oculaire et sont parfois décrits comme un effet secondaire de la diphanthoïne. Les différents médicaments entraînant une instabilité de fixation sont repris dans le tableau 2.

Tableau 2: *Instabilités de fixation d'origine pharmacologique.*

<i>NYSTAGMUS DU REGARD EXCENTRÉ</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>DIPHANTOÏNE (7)</i> • <i>CARBAMAZÉPINE (7)</i> • <i>BARBITURIQUES (7)</i> • <i>LITHIUM (8)</i> • <i>SÉDATIFS</i>
<i>SPASMES de CONVERGENCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>DIPHANTOÏNE (6)</i> • <i>TOPIRAMATE (3,4)</i>
<i>CRISES OCULOGYRES</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PHENOTHIAZINES (métoclopramide, neuroleptiques)</i> • <i>CETIRIZINE (inhibiteur H1) (3,5)</i> • <i>TOPIRAMATE, GABAPENTIN (7)</i> • <i>CARBAMAZÉPINE (7)</i> • <i>LITHIUM</i> • <i>CYCLOSPORINE A</i>
<i>OPSOCLONUS (8)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>TRICYCLIQUES</i> • <i>LITHIUM</i>

LES SACCADÉS OCULAIRES ET LE REGARD EXCENTRÉ

Les saccades ont comme caractéristiques d'être des mouvements oculaires de grande vitesse et précision, et donc particulièrement sensibles à toute perte de performance au niveau de leur site générateur. Le degré d'excentration de la cible visuelle est quantifié par le système visuel perceptif et doit induire une saccade oculaire de direction et d'amplitude adéquate. Le vermis cérébelleux joue, à nouveau, via les voies olivo-cérébelleuses, un rôle essentiel dans la calibration de celles-ci. Ce seront donc les mêmes médicaments antiépileptiques mais également les amphétamines qui interagiront avec la vitesse et la précision des saccades (Tableau 3). Le lithium et la méthadone peuvent aussi induire des dysmétries des saccades oculaires.

Tableau 3: *Altérations des saccades par interférence médicamenteuse.*

<i>Ralenties (8)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Benzodiazépine (réduit la vitesse maximale sans hypométrie)</i> • <i>Carbamazépine</i> • <i>Barbituriques</i> • <i>Amphétamines</i>
<i>Dysmétriques</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lithium (spongiose cérébelleuse)</i> • <i>Méthadone (hypométrie sans ralentissement)</i>

Ensuite, le maintien des yeux en position excentrée fait appel à des structures neurologiques groupées sous le nom d'intégrateur des mouvements oculaires, chargé de maintenir un niveau de stimulation constant des motoneurones pour conserver la position excentrée du regard. La perte d'efficacité de cet intégrateur induit un nystagmus du regard excentré "gaze evoked nystagmus" dont la caractéristique est une phase lente dirigée vers la position primaire quelle que soit la position excentrée des yeux. Ce sont en effet les éléments élastiques de l'orbite qui ramènent les yeux en position primaire. Cette phase lente dirigée vers la position primaire distingue donc fondamentalement ces nystagmus des nystagmus par altération des RVO, décrits ci-dessus, et qui

présentent une phase lente dirigée dans une même direction quelle que soit la position du regard. Ce sont à nouveau les médicaments actifs sur les synapses inhibitrices au niveau du système nerveux central qui induisent ce type de nystagmus (diphanthoïne, carbamazépine, barbituriques, lithium, et sédatifs).

LE PERTE DE FUSION ET PARALYSIE OCULOMOTRICE

De très nombreux médicaments interagissent avec le versant moteur de la stabilisation oculaire. Le Tableau 4 reprend les principales interactions. L'ophtalmoplégie internucléaire est une perte de conjugaison des mouvements entre les deux yeux avec, lorsque le tableau est complet, un nystagmus de l'oeil en abduction et un ralentissement de l'oeil controlatéral en adduction, mais bien plus souvent, un tableau clinique limité au ralentissement des saccades d'adduction d'un oeil. Ce tableau clinique résulte d'une perte d'efficacité de la connexion via le faisceau longitudinal médian entre le noyau de l'oculomoteur externe et le noyau de l'oculomoteur interne controlatéral.

Tableau 4: Perte de fusion et parésies oculomotrices d'origine médicamenteuse.

<i>Partielle ou Totale</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diphantoïne (7)</i> • <i>Carbamazépine (7)</i> • <i>Barbituriques (7)</i> • <i>Baclofen (ophtalmoplégie)</i> • <i>Phénothiazines (O.I.N)</i> • <i>Gabapentin</i> • <i>Lamotrigine</i> • <i>Topiramate</i> • <i>Vigabatrine</i> • <i>Tricycliques (O.I.N)</i> • <i>Lithium (O.I.N., ophtalmoplégie)</i> • <i>Bêta-Bloquant (diplopie, O.I.N)</i> • <i>Biphosphonates (Aredia, Fosamax)</i> • <i>Rétinoïde (Accutane)</i> • <i>Methadone (ophtalmoplégie)</i>
<i>Déficit de Convergence</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Barbituriques</i> • <i>Amphétamines (rapport AC/A augmenté)</i>
<i>Paralysie de la Divergence</i>	<i>Benzodiazépines (1)</i>

O.I.N.: ophtalmoplégie internucléaire.

Dans ce paragraphe des atteintes du flanc moteur, il faut avoir à l'esprit le nombre important de médicaments qui peuvent aggraver une symptomatologie de myasthénie oculaire. Des médicaments aussi usuels que l'aspirine peuvent l'aggraver chez certains patients. La règle est de considérer que l'aggravation d'une myasthénie oculaire concomitante à la prise d'un médicament doit induire une fenêtre thérapeutique pour évaluer le rôle de ce médicament.

RÉFÉRENCES

- (1) ARAI M., FUJII S. – Divergence paralysis associated with ingestion of diazepam. *J Neurol* 1990; 237: 245-246.
- (2) CORBET J.J., JACOBSON D.M., THOMPSON H.S., HART M.N., ALBERT D.W. – Downbeating nystagmus and other ocular motor defects caused by lithium toxicity. *Neurology* 1989; 39: 481-487.
- (3) 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.
- (4) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T. – Drug-related adverse effects of clinical importance to the ophthalmologist. *Am Acad Ophthalmol* October 16, 2005: 3-5.

- (5) FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T. – Drug-related adverse effects of clinical importance to the ophthalmologist. *Am Acad Ophthalmol* November 17, 2003 available on www.eyedrugregistry.com.
- (6) GUILOFF R.J., WHITELEY A., KELLY R.E. – Organic convergence spasm. *Acta Neurol Scand* 1980; 61: 252-259.
- (7) HADJIKOUTIS S., MORGAN J.E., WILD J.M. AND SMITH P.E.M. – Ocular complications of neurological therapy. *Eur J Neurol* 2005; 12: 499–507.
- (8) LEIGH R.J., ZEE D.S. – Diagnosis of central disorders of ocular motility. In: *The neurology of eye movements*. 3rd ed. Leigh RJ, Zee DS. Eds. Oxford University Press. 1999: pp 405-616.

.....

Correspondance et tirés à part:

*Dr C. VAN NECHEL
Service d'Ophtalmologie
Hôpital Erasme
Route de Lennik, 808
B- 1070 Bruxelles
Téléphone: 02/555.45.14
Fax: 02/555.67.37
E-mail: cvnechel@ulb.ac.be*