BULLETIN

de la

Société Belge d'Ophtalmologie

Numéro 160 - Fascicule 1

LES EFFETS NOCIFS DES MÉDICATIONS GÉNÉRALES SUR L'APPAREIL VISUEL

par

G. HERMANS
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Bruxelles, Dir. Prof. P. Danis.)
J.R. LE JEUNE et R. VAN OYE
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Gand, Dir. Prof. J. François.)
M. WATILLON et A. ROBE-VANWYCK
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Liège, Dir. Prof. R. Weekers.)
L. DRALANDS et Ph. GARIN
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Louvain, Dir. Prof. M. Appelmans.)
Coordinateur J. MICHIELS.

Paraît 4 fois l'an

BRUXELLES
IMPRIMERIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE (S.A.)
67, RUE DE L'ORIENT, 67

1972

LES EFFETS NOCIFS DES MÉDICATIONS GÉNÉRALES SUR L'APPAREIL VISUEL

par

G. HERMANS
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Bruxelles, Dir. Prof. P. Danis.)
J.R. LE JEUNE et R. VAN OYE
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Gand, Dir. Prof. J. François.)
M. WATILLON et A. ROBE-VANWYCK
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Liège, Dir. Prof. R. Weekers.)
L. DRALANDS et Ph. GARIN
(Clinique Ophtalmologique de l'Université de Louvain, Dir. Prof. M. Appelmans.)
Coordinateur J. MICHIELS.

Médicaments	*Conjonctive*	*Cornée*	*Uvée*	*Pupille*	*Troubles de la réfraction*	*Accommodation*	*Cristallin*	*Rétine*	*Vaisseaux rétiniens*	*Nerf optique*		*Ophtalmotonus*		*Ptosis*	*Motilité extrinsèque*		*Nystagmus*	*Sensibilité cornée*	*Perception colorée*	*Hallucinations visuelles*	*Divers*
										Œdème	*Névrite*	↑	↓		*Diplopie*	*Motilité conjuguée*					
Amphétamines				Mydriase		Parésie															
I.M.A.O.						Rare					+								Dyschromatopsie		Vision trouble (rare)
Thymoanaleptiques				Mydriase		Parésie						+ (Gl. aigu)								+	
Hypnotiques — Barbituriques				Mydriase (intox.)									+	+	+		+				
— Non barbituriques				Mydriase (intox.)									+	+	+	Parésie de la convergence				+	Allergie
Phénothiazines	Imprégnation	Imprégnation		Miosis ou Mydriase		Parésie Spasme	Imprégnation	Rétinite pigmentaire	Hypotension				±	+	+	Crises oculogyres					Diminution de la sécrétion lacrimale
Tranquillisants mineurs (benzodiazépines)													±								
Méprobamate				Miosis Mydriase									±		+						Idiosyncrasies
Anticonvulsivants — Hydantoïnes															+	Paral. latéralité	+				
— Dione															(Syndr. myasthéniforme)						Eblouissement
Dinitrophénol							Cataracte														
Analgésiques majeurs — Codéine - Morphine				Miosis																	
Antihistaminiques				Mydriase																	
Anti-inflammatoires — Dérivés pyrazolés					(Vision trouble)			Hémorragies													
— Dérivés de la 4-aminoquinoléine (APS)		Dépôts épithéliaux Œdème Nerfs épaissis				Parésie (40% des cas)	Cataracte Sous-caps. post.	Dépigmentation maculaire	Rétrécissement (stade ultime)						(Rare)				Axe vert-rouge		ERG-EOG souvent diminués
— Dérivés salicylés				(Mydriase)							+				+ (rare)		+ (rare)		Altérations	+	(Cécité type cortical) (Amaurose)
— Dérivés de l'indol		Dépôts épithéliaux (rare)						Dépigmentation maculaire													
Anti-Goutteux — Colchicine															+ (?)						
Cardio-vasculaires — Glucosides cardiotoniques				Mydriase ou Miosis		Parésie					+		+		+				Chromatopsies variées	+	Myopathies (muscles squelettiques)
— Nitrites et nitrates				Mydriase					Amaurose transitoire			+ ou +								Colorées	
— Amiodarone		Dépôts épithéliaux																			
— Réserpine et dérivés	Injection conjonctivale			Miosis				Hémorragies					+	+	+ (?)	Crises oculogyres					
— Hydrazinophtalazines	Conjonctivite folliculaire				(Vision trouble)																Œdème des paupières Larmoiement
— Ganglioplégiques				(Mydriase)		Parésie			Amaurose transitoire				+	+							Diminution de la sécrétion lacrymale
— Sympathicoplégiques : guanétidine	Injection conjonctivale			Miosis									+	+							
Diurétiques — Diurét. osmotiques													+								
— Diurét. acidifiants													+								
— Inhibiteurs anhydrase carbonique					Myopie			(Œdème macula)					+								
— Diurét. salurétiques					Myopie												Rare		(Xanthopsie)		
— Spironolactone					Myopie																
Dialyse rénale		Calcifications					Cataracte					+ Durant la dialyse									
Métaux Or	Chryséose	Chryséose																			
Mercure					(Myopie)	Rare	(Imprégnation)				(Rare)										
Thallium							±				+			+	+						
Arsenic (composés organiques) penta et trivalent	Hyperhémie		(Iritis)		(Myopie)				+		+				+						Surtout les composés pentavalents
Iodure	Irritation																				(Exophtalmie)
Bromure				Mydriase											±						Blépharites
Système digestif Parasympathicolytique				Mydriase		Parésie						+ (Gl. aigu)									
Parasympathicomimétique				(Miosis)		Spasme															
Primpéran															Crises oculogyres						
Hormones Cortisone ACTH					Myopie		Cataracte			+		+									(Exophtalmie) Prédispose infections : mycoses; virus
Thyroïdienne																					Exophtalmie
Parathyroïdienne		Calcifications																			
Insuline (+ sulfamides hypoglycémiants)					Hypermétropie																
Anovulatoire									Thromboses ?	+ ?											
Vitamines A										+ (H. I. C.)											Exophtalmie
D	Calcifications	Calcifications																			
Antiseptiques intestinaux 8-hydroxyquinoléines								Œdème macul.			+										P.Ev. absents
Nitrofuranes															+ VI furaltadone III nitrofurantoïne		+ Furaltadone				Paral. faciale (furaltadone)
Acide nalixidique										+ (rare)									Lumières colorées		Photophobie Contour des objets flous
Sulfamidés					Myopie	Paralysie	Cataracte (rare)	Hémorragies		+	+	(+)			+					+ (sulfaphénylpyrazol) Dysmorphopsie	Syndrome pemphigoïde (Lyell) (Sulfam. retard)
Antibiotiques — Pénicillines	Allergie			Mydriase (rare)		Paralysie (rare)										+ (rare)				++ (Procaïne-pénicilline; probénécid-pénicilline)	Syndrome pemphigoïde
— Tétracyclines	Allergie				Myopie					+ (H. I. C.)									+ (↓ par chlortétracycline		Syndrome pemphigoïde (rare)
— Chloramphénicol								Hémorragies			+						+			+	
— Oligosaccharides				Aréflexie (néomycine)																	
— Polymyxines				Mydriase										Syndrome myasthéniforme (Colistine)			+ (Colistine)				
— Griséofulvine								Œdème macul.		+									Chloropsie	+	
— Amphotéricine B								Baisse de la vue													
— Nystatine											+ (1 cas)										
— Divers	Ictère (novobiocine)																		+ (virginimycine)		Syndrome pemphigoïde (novobiocine)
Tuberculostatiques — Isoniazide											+				±		+			±	Syndrome pellagroïde
— Streptomycine	Allergie										+ (?)				±		+				
— Ethambutol										+	+				±						
Anthelminthiques — Antimoine (dérivés)				Mydriase				Exsudats et hémorragies maculaires			+										
— Diéthylcarbamazine																					Perte des cils et sourcils
— Dithiazanine																					Sclérotiques bleues
— Emétine	Hyperhémie			Mydriase				Hyperhémie puis ischémie			+										Larmoiement, photophobie
— Hexachloroparaxylène																				+	
— Kosso				Mydriase							+										
— Lucanthone																					Sclérotiques jaunes
— Métrifonate								« Vision trouble »													Mouvements oculaires douloureux
— Phtalopine		Kératite; opacités																			
— Pipérazine				Miosis		+					+				+		+			+	
— Thiabendazole																				+	
Antimalariques — Quinine								Œdème (transitoire)	Rétrécissement		(Atrophie)										
— De synthèse 8-aminoquinoléines				Mydriase (plasmocid)				Réduction acuité visuelle (Pamaquine)			+ (Plasmocid)						+ (Plasmocid)				
Dérivés acridine	Coloration grise	Dépôts cornéens; œdème																	Xanthopie Chloropsie Cyanopsie		Sclérotiques jaunes
Cytostatiques — Alkylants	Hyperhémie (ypérite)		Uvéite (ypérite)		Myopie (?) (ypérite)		Opacités (ypérite)	Œdème (trénimon)				+ (Ypérite)									
— Antimétabolites																	+ (Fluoro-uracil)				Infections oculaires virales et mycotiques
— Inhibiteurs de la métaphase													++ (Vincristine) (Vinblastine)	+ (III) (Vincristine) (Vinblastine)				↓ (vincristine)			Lagophtalmie (vincristine)
— Divers								Macula : migration pigmentaire (sparsomycine)										Paresthésies ou anesthésie du n.V (stilbamidine)			Œdèmes des paupières / Photophobie / Sensation de brûlures (stilbamidine)
Médic. immunité Vaccins Sérums			Uvéite allergique +					Maladie sérique						+ +	+ Manifestations d'encéphalite +	+ +	+ +				Choc anaphylactique
Disulfiram											+										

PREFACE

Cinq rapports de la Société Belge d'Ophtalmologie introduisent celui que nous présentons. En 1946, MM. De Jaeger et Weekers envisagent les sulfamides et la pénicilline en ophtalmologie ; en 1952, Michiels traite des antibiotiques autres que la pénicilline en ophtalmologie. Les rapports de Potvin en 1954 sur l'allergie en ophtalmologie, celui de Lebas en 1960 sur les syndromes oculo-cutanés, et celui de Massa, De Vloo et Jamotton, en 1966 sur les hémopathies, mentionnent le rôle éventuel des médicaments dans l'éclosion de manifestations oculaires pathologiques.

Conscient de l'étendue du terrain à défricher, le Comité Directeur de la Société Belge d'Ophtalmologie a confié l'élaboration du rapport sur l'« effet nocif des médications générales sur l'appareil visuel » à une équipe interuniversitaire.

Proposé comme coordinateur de ce travail d'équipe, je tiens à remercier le Comité Directeur de la marque de confiance qu'il m'a témoignée. J'y suis particulièrement sensible.

Tous les collaborateurs, angoissés par l'ampleur du travail, ont trouvé chez leurs Maîtres encouragement et dévouement. Ils tiennent à exprimer toute leur gratitude aux chefs de Service de nos Universités les Professeurs M. Appelmans, P. Danis, J. François et R. Weekers.

La famille des médicaments est prolifique. Chaque année, plusieurs centaines de produits sont lancés sur le marché. Beaucoup d'entre eux ne résistent pas au filtre du temps, en raison de leur toxicité ; ou bien leur efficacité s'estompe mystérieusement au fil des ans, ou bien ils sont supplantés par de nouveaux produits, présentés comme plus efficaces et moins toxiques ou d'administration plus aisée.

Bien que le sujet du rapport soit limité à la sphère visuelle, la prospection déborde largement du cadre ophtalmologique. Il est nécessaire de préciser des notions de pharmacodynamie. Nous les réduisons aux faits essentiels qui permettent de mieux apprécier les aspects très variés que revêt la toxicité des médicaments, et de rendre la lecture du rapport moins ardue.

Nous tenons à remercier tout particulièrement notre collègue, C. Harvengt, Professeur de Pharmacologie, pour l'amabilité avec laquelle il a consacré des heures précieuses à la lecture des manuscrits. L'étendue de ses connaissances nous fut indispensable pour l'élaboration de ce rapport.

Nos sincères remerciements s'adressent aussi à tous ceux qui nous ont aidés de leur expérience ou en nous adressant des documents : les Professeurs Babel de Genève, Bourlond de Louvain, Givner de New York, Henkes de Rotterdam, Franchimont de Liège, O-Kinda de Okahama-Shi, Rouher et Solé de Clermont-Ferrant, le Docteur Hanssens de Gand, le Docteur Leval-Rutten et Messieurs Demonceau et Meuwissen de Liège.

Le Professeur Offret de Paris nous a aimablement conviés aux Tables Rondes qu'il a organisées sur la Toxicité oculaire des médicaments et les Immuno-dépresseurs. Nous l'en remercions vivement.

Les rapporteurs ont été heureux de s'appuyer sur les travaux de pionniers ; en particulier de Grant « Toxicology of the Eye » en 1962, de Meyler et ses collaborateurs qui éditent tous les deux ans un volume important sur les « Side effects of the Drugs », de Henkes dont la monographie sur la toxicité oculaire des médicaments est très utile aux praticiens, de Voisin et Auvert dont le rapport documenté sur les complications oculaires des médications générales fut présenté à la Société d'Ophtalmologie de Paris en 1965, et de Walsh et Hoyt qui ont réalisé la synthèse dans le volume sur la neuro-ophtalmologie.

L'Institut Chibret, avec Mademoiselle Delattre, a mis à notre disposition son riche service de Documentation.

A tous nous exprimons notre gratitude.

Devant l'abondance de la matière, pouvons-nous être assurés de l'indulgence des esprits critiques pour les lacunes et oublis. Nous tentons de délimiter le cadre du sujet dans l'introduction. Pour plus de clarté, nous individualisons chapitres et paragraphes avec leur propre bibliographie.

Nous tâchons de ne pas dévier de notre fil conducteur, un livre destiné au clinicien. C'est la mission assignée à tous les rapporteurs de la Société Belge d'Ophtalmologie. Nous espérons ne pas y faillir.

J. M.

INTRODUCTION

Les **médicaments** sont des produits utilisés ou pouvant être utilisés en vue d'étudier ou de modifier un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré. Ainsi défini par l'O.M.S. le **médicament** est administré dans un triple but : **préventif, diagnostique** et **curatif.**

— τοξικος, c'est la flèche et τοξικον φαρμακον c'est le poison à flèche. Et φαρμακον ,c'est la drogue, aussi bien médicament que poison... poison dérivé du mot potio qui a légué à la langue française les mots : potion, boisson, poison.

Poison, toxique, médicament sont éthymologiquement confondus depuis l'antiquité. Une drogue est médicament ou poison suivant qu'elle guérit, ou qu'elle tue. **Et entre ces deux extrêmes s'ouvre le vaste éventail de la toxicité.**

Le sujet du rapport est limité aux **médicaments.** Nous excluons les produits toxiques, non prescrits en médecine humaine, par exemple l'alcool méthylique et le thallium de la mort au rat, dont la toxicité pour le nerf optique est connue, ainsi que les accidents survenus au cours des pulvérisations insecticides, les maladies professionnelles, l'intoxication par l'oxyde de carbone, etc...

* * *

La **toxicité** n'est pas une propriété absolue, mais toute relative et tout médicament introduit dans notre organisme est susceptible de causer des désordres passagers ou durables, pour reprendre les termes de Claude Bernard. Ce sont ces **désordres oculaires passagers ou durables** qui font l'objet de ce rapport. Ils embrassent ce que l'on appelle, improprement peut-être, les affections oculaires iatrogènes ou pharmacogénétiques. Outre la toxicité, au sens restreint, c'est-à-dire la toxicité directe pour les membranes oculaires, nous envisageons les effets secondaires ou effets seconds, les « side effects » des auteurs anglo-saxons. Il y a d'une part les manifestations oculaires liées directement aux propriétés pharmacologiques du produit et inhérentes à l'efficacité thérapeutique, par exemple, la mydriase et la paralysie de l'accommodation par les médicaments parasympathicolytiques.

En second lieu, il y a les **manifestations allergiques** et immunitaires qui peuvent être déclenchées par tous les médicaments. Troisièmement, l'utilisation de plus en plus fréquentes des immunodépresseurs accroît le nombre des **infections iatrogènes**. Enfin, l'œil participant à la vie de l'organisme, il sera le siège de **manifestations secondaires,** liées à la toxicité du produit pour d'autres organes par exemple le rein, le foie, ou pour le sang, agranulocytoses, thrombopénies, etc...

I. — La toxicité d'un médicament dépend de nombreux facteurs.

a) Le facteur le plus tangible pour le médecin est celui de la **posologie.** Poison, toxique, médicament se traduisent en langage pharmacologique par dose léthale, dose toxique, dose thérapeutique. Nous savons tous que la posologie varie en fonction de l'âge ou plus souvent du poids corporel et du mode d'administration.

Notre rapport se limite aux médicaments administrés par voie générale, orale, sous cutanée, intra-musculaire, intra-veineuse. Nous ne mentionnerons qu'occasionnellement l'injection intra-rachidienne. Rappelons aussi que des applications de pommades dermatologiques peuvent avoir un effet général par résorption du principe actif : l'onguent mercuriel a été beaucoup utilisé en ophtalmologie.

b) Aussi, plus que le mode d'administration, c'est **la vitesse de résorption** du produit qui conditionne la concentration sanguine. Celle-ci varie considérablement dans des conditions pathologiques variées.

Déjà en 1898, Crickett signale un cas d'amblyopie toxique à la suite d'application d'iodoforme sur un ulcère carcinomateux. Des procédures ont été entamées contre des médecins pour intoxication mercurielle mortelle après badigeonnage au mercurochrome de larges surfaces de peau cruentées chez des brûlés graves.

De même, des antiseptiques intestinaux, non résorbés par une muqueuse saine, peuvent l'être si celle-ci est enflammée ou ulcérée.

c) **La vitesse d'élimination** du médicament est tout aussi importante. Les métaux, l'or, l'arsenic restent longtemps fixés dans l'organisme. Un sujet âgé, dont la fonction rénale est perturbée, est prédisposé à l'intoxication, par effet cumulatif. Le danger de névrite optique par streptomycine et éthambutol est accru en cas d'insuffisance rénale. Vitesse de résorption et retard d'élimination viennent nuancer la notion de dose thérapeutique, dose usuelle, par effet cumulatif. Chez le vieillard, la pénicilline est mieux résorbée à cause de la faible

acidité gastrique et moins bien éliminée à cause du déficit fonctionnel des reins.

Aussi, la durée de demi-vie biologique d'un médicament dans l'organisme est plus importante que la dose administrée. Elle est définie par le temps nécessaire pour que la moitié de la dose administrée reste fixée dans l'organisme. Chez l'urémique, la durée de demi-vie de la pénicilline passe de 30 minutes à 3 ou 4 heures !

Mais c'est entre les processus de résorption et d'élimination que se situe le nœud du problème de la toxicité, en fonction de la **nature du produit,** son **métabolisme** dans l'organisme, son **interférence sur les propriétés physico-chimiques du sang,** et sur le **biochimisme cellulaire** qui définit en fin de compte la **cytotoxicité.**

1° Les produits sont **véhiculés** par le sang. Le transporteur habituel est la sérum-albumine sur laquelle se fixe la plupart des médicaments. Sous cette forme combinée, ils ne sont ni actifs, ni toxiques. Mais ils peuvent être chassés du véhicule par un autre « voyageur » et ce déplacement entraîne parfois des conséquences sérieuses. C'est ainsi que l'acide acétylsalicylique (Aspirine ®) déplace les coumariniques. Administrer de l'Aspirine ® à un sujet soumis aux anticoagulants expose à un syndrome hémorragique grave !

2° Si la **formule chimique** de nombreux médicaments est connue, leur **métabolisme dans l'organisme** est souvent énigmatique. C'est pourtant un facteur essentiel sur lequel Brodie a insisté lors d'une récente conférence à Louvain.

Le foie est le laboratoire pharmacologique central de notre organisme. Les microsomes des hépatocytes sont bourrés de ferments : hydrolases, oxydases, déméthylases, etc...

a) Une fois le médicament capté par l'hépatocyte, le nombre des microsomes augmente. L'activité fermentaire s'accroît, mais pas sélectivement. Celle de tous les ferments microsomiaux est exaltée quand un seul ferment est sollicité.

   Ce fait entraîne deux conséquences. D'une part, la vitesse du catabolisme d'un médicament dans le foie croît au fur et à mesure des nouvelles administrations, ce qui explique l'accoutumance.

   D'autre part, l'action d'un médicament peut être entravée par l'association d'un autre : un sujet soumis aux barbituriques doit recevoir des doses comparativement très élevées de coumariniques, pour que l'action anticoagulante se manifeste.

b) Les réactions chimiques sont responsables de la libération de métabolites toxiques ou, inversément, assurent la **détoxication** du médicament. L'hydantoïne (Mésantoïne ®) est transformée par déméthylation en Nirvanol dont la toxicité pour la moelle osseuse est bien connue.

Inversément, la phénylbutazone (Butazolidine ®) est transformée par oxydation en oxyphénylbutazone (Tandéril ®), moins toxique.

c) Des **carences fermentaires,** congénitales, héréditaires en fonction de l'âge, de la race, ou acquises à la suite d'affection hépatique par exemple, ralentissent les processus de métabolisation de certains médicaments et accroissent le risque de toxicité.

La carence en glucuronyl-transférase chez le jeune enfant le rend particulièrement sensible à l'intoxication au chloramphénicol.

Les sujets de race blanche et noire sont des acétyleurs lents de l'isoniazide (Rimifon ®) comparativement aux Japonais et aux Esquimaux, par carence relative en N-acétyl-transférase. La carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et glutathion réductase des G.R. des riverains de la Méditerranée et en particulier des Sardes, est responsable de l'anémie hémolytique par dérivés du nitrofurrane (Furadantine ®) et des sulfamidés antibactériens.

3° Pour apprécier la toxicité d'un médicament, il faudrait en outre préciser **son interférence sur le biochimisme humoral et tissulaire.**

Les médicaments peuvent inhiber **les ferments.** Les oculistes savent que le Diamox ® bloque l'anhydrase carbonique et réduit le tonus oculaire. L'inhibition résulte parfois d'une **action compétitive** due à la similitude de structure chimique entre les médicaments et le ferment. C'est ainsi que s'expliquent les manifestations de carence en vitamines B_6 après administration d'isoniazide (Rimifon ®).

4° Les progrès réalisés par la biochimie et les révélations du microscope électronique au cours de ces dernières années a apporté des précisions sur la **cytotoxicité** des médicaments : dégranulation des cellules β des îlots de Langerhans sous l'influence des sulfamides hypoglycémiants, fixation du chloramphénicol sur les ribosomes, et des inhibiteurs de la mono-aminoxydase sur les mitochondries, fragilisation des lysosomes par des substances liposolubles, par exemple la vitamine A, stabilisation des lysosomes par les glucocorticoïdes et la colchicine qui leur confère, sans doute, leur propriété anti-inflam-

matoire. Mais l'interprétation et les conséquences de ces actions délétères sur les organites intracellulaires sont loin d'être élucidées.

La cytotoxicité de certains produits est, d'autre part, mise à profit pour le traitement des tumeurs malignes, mais aux grands maux les grands toxiques !...

II. — L'affinité de certains produits pour les constituants du sang ou des tissus peut entraîner la formation de complexes antigéniques. Nous dévoilons un nouvel aspect de la « toxicité » : **les réactions allergiques et immunitaires.**

On sait que l'injection d'un produit antigénique, en particulier de nature protéique, sérum ou vaccin déclenche une réaction de défense immunitaire, immédiate ou retardée.

Mais il y a des médicaments qui, à eux seuls, ne déclenchent pas de réponse immunitaire, mais peuvent le faire une fois liés à une grosse molécule, le plus souvent une protéine constitutionnelle de l'organisme.

La réponse vis-à-vis du complexe antigénique peut aboutir à l'auto-aggression. L'α-méthyldopa (Aldomet ®) est responsable d'anémie hémolytique avec réaction de Coombs positive.

Le purpura, après absorption de Sédormid ® actuellement retiré du commerce est l'exemple cité dans beaucoup de manuels classiques. Il est attribuable à l'absorption du médicament haptène par les plaquettes sanguines. La mobilisation du système immunitaire aboutit à la destruction du complexe antigénique.

Et les oculistes savent que nombre de médicaments, en particulier les sulfamides antibactériens sont incriminés dans l'éclosion du syndrome de Stevens-Johnson, ou les toxicodermies bulleuses type Lyell.

La dihydralazine (Néprésol ®) est accusée d'être à l'origine de plusieurs cas de lupus érythémateux, affection spécifique du genre humain, jamais reproduite chez l'animal.

III. — Sans être nouveau, le problème de l'**infection iatrogène** est devenu plus aigu au cours des dernières décennies. Les antibiotiques ont engendré un déséquilibre de la flore microbienne et le développement de souches résistantes. Ils contribuent à l'essor des affections virales et mycotiques. Les immunodépresseurs et les glucocorticoïdes, d'un emploi de plus en plus courant, sont venus aggraver la situation en réduisant la résistance du terrain récepteur.

Sans pouvoir citer toutes les publications qui ont abordé ce problème inquiétant, les rapporteurs attirent l'attention sur cette prédisposition aux infections que confèrent certains médicaments.

IV. — Tout en limitant le sujet à la sphère oculaire, les rapporteurs distinguent entre la toxicité **directe** et **indirecte.**

Toxicité directe : c'est celle de la quinine et de l'éthambutol pour le nerf optique, des dérivés de la quinine pour la rétine et la cornée, de la cortisone pour le cristallin, etc...

Toxicité indirecte : c'est le retentissement oculaire d'une toxicité générale ou affectant d'autres organes. Les rapporteurs sont amenés à signaler les modifications sanguines qui ont un retentissement sur l'œil, l'agranulocytose, la thrombocytopénie se traduisant par des exsudats et hémorragies au niveau de la rétine.

Les modifications physico-chimiques du sang peuvent être à l'origine de thromboses veineuses par augmentation de la coagulabilité, d'opacifications du cristallin ou de dépôts de calcium dans la cornée. La néphrotoxicité aboutit à des manifestations d'hypertension artérielle...

V. — La biochimie nous permet d'expliquer certains faits et même des différences raciales, il y a encore beaucoup d'impondérables, les **réactions individuelles.** Elles ne font que renforcer la notion de relativité de la toxicité. Chaque organisme porte en lui un capital héréditaire et acquis, qui lui confère une façon personnelle de réagir vis-à-vis d'un médicament.

Le sujet auquel on administre un médicament, peut être sensibilisé vis-à-vis du produit par un contact antérieur. Le fait est classique pour les injections de sérum. Mais d'autre fois le clinicien est surpris par l'**idiosyncrasie.**

De plus, c'est souvent un organisme malade qui est soumis aux médications. Il est souvent impossible de prévoir la réaction d'un terrain pathologique. Et l'oculiste est même confronté avec le dilemme d'imputer les lésions oculaires au médicament ou à la maladie. On se souvient de la polémique au sujet de la toxicité de la streptomycine pour le nerf optique en cas de méningite tuberculeuse.

VI. — **Les associations médicamenteuses** auxquelles sont soumis de nombreux malades viennent brouiller le jeu déjà complexe de la

toxicité et en rendent l'étude clinique et le travail des rapporteurs encore plus ardu.

Les associations médicamenteuses peuvent être bénéfiques, par potentialisations des effets qui permettent de réduire les doses ou d'écourter les cures.

L'administration simultanée de plusieurs bactériostatiques antituberculeux est d'un intérêt thérapeutique indiscutable. Mais un médicament peut tout aussi bien réduire l'efficacité d'un autre produit : la vitamine B_6, α-pyridoxine inhibe l'action du L-dopa, anti-parkinsonien récent.

Certaines associations favorisent l'éclosion de manifestations toxiques. Les manifestations oculaires de la chryséose apparaissent plus précocement si les sels d'or sont associés à la corticothérapie. Les inhibiteurs de la monoaminoxydase déclenchent l'hypertension s'ils sont associé aux amphétamines et même à des aliments riches en tyramine comme les vieux fromages et les vieux vins, ou l'hypotension avec collapsus grave s'ils sont associés aux neuroleptiques (phénotiazines...).

On comprend qu'il est impossible d'envisager les associations médicamenteuses, certains sujets absorbant 10 à 20 médicaments différents! Nous nous limiterons à mettre en garde contre des associations particulièrement néfastes pour l'œil.

* * *

Nous avons tenté d'esquisser le panorama du rapport en révélant les différents aspects que revêt la toxicité oculaire des médicaments administrés par voie générale.

On comprendra qu'il nous est impossible de tracer des limites à un sujet illimité... par le nombre des médicaments qui croît chaque jour, par le nombre et l'importance des publications de la littérature ophtalmologique et pharmacologique mais aussi celle des différentes disciplines médicales, et enfin par les multiples facettes de la toxicité oculaire.

Aussi n'envisageons nous que les médicaments prescrits en médecine humaine. Nous nous proposons de faire œuvre utile au clinicien, en évitant autant que possible d'exposer les innombrables travaux expérimentaux qui précèdent, accompagnent ou suivent la mise sur le marché de produits médicamenteux.

Ils sont indispensables, mais si de grandes différences raciales et individuelles s'affirment chez les hommes, à fortiori les réactions vis-à-vis des médicaments peuvent-elles être différentes chez l'homme et l'animal d'expérience. Le symposium international de pharmacologie clinique, qui a tenu ses assises à Bruxelles les 4 et 5 décembre 1970, témoigne de toutes les précautions dont s'entourent les chercheurs dans le choix de l'animal idéal en fonction du produit étudié mais aussi de l'organe dont ils éprouvent les réactions. Nous restons néanmoins convaincus que l'expérience clinique est en fin de compte le critère essentiel et elle doit être longue, car pour beaucoup de produits, les inconvénients se découvrent, s'affirment et se confirment au fil des années.

CHAPITRE I

LES PSYCHOTROPES

Georges HERMANS (Bruxelles)

Les psychotropes représentent un ensemble de substances chimiques qui ont un tropisme psychologique et sont capables de modifier l'activité mentale. Ce sont les *psychoanaleptiques* ou stimulants psychiques (p. 15 à 38), les *psycholeptiques* ou sédatifs psychiques (p. 38 à 85) et les *psychodysleptiques,* ou perturbateurs psychiques ou hallucinogène (p. 85 à 88).

I. LES PSYCHOANALEPTIQUES

Les psychoanaleptiques ou stimulants psychiques peuvent être divisés en trois groupes.

A. *Les stimulants de la vigilance* ou psychotoniques : la stimulation est caractérisée par une augmentation de la vigilance, avec diminution du besoin et de la durée du sommeil, et par un effet excitant sur l'activité intellectuelle et l'activité en général.

B. *Les stimulants de l'humeur* ou thymoanaleptiques, ou encore antidépresseurs : la stimulation est caractérisée par une action élective sur les états dépressifs, sur l'humeur altérée par la dépression.

C. *Stimulants divers :* De nombreux produits ont une action psychotonique, soit par action analeptique sur le système nerveux central, soit secondaire à une autre action pharmacodynamique.

A. - LES STIMULANTS DE LA VIGILANCE OU PSYCHOTONIQUES

Les médicaments utilisés dans le but de stimuler la vigilance sont dans la majorité des cas des amphétamines. Quelques autres substances ont toutefois la même propriété (lévophacétopérone, méthylphénidate, pipradol).

Les amphétamines (tableau I) stimulent le système nerveux central à des niveaux variables, augmentent l'activité verbale et motrice de

Tableau I

LES AMPHETAMINES

(seules l'amphétamine, la dextro-amphétamine, la lévo-amphétamine et la méthamphétamine sont des stimulants de la vigilance)

1. *Amphétamines*	Benzédrine ® Corydrane ® Ortédrine ®
2. *Dextro-amphétamine* (D—amphétamine)	Biphétamine ® Coffadyn ® (sel) Corydrane ® (composant) Dexamed ® (sel) Dexamyl ® (+ barbiturique) Dexédrine ® Proptane ® (sel)
3. *Lévo-amphétamine* (L—amphétamine)	Actédron ® Allodène ® Benzédrine ® Bétafen ® (sel) Elastonon ® Fénédrine ® Isoamyne ® Isomyn ® Léodrin ® Maxiton ® Mécodrin ® Ortédrine ® Oxydrine ® Pharmédrine ® (sel) Phénédrine ® Sympamétine ® Sympamine ®
4. *Méthamphétamine* (Desoxy-Ephédrine)	Adipartrol ® Amphédroxyne ® Desoxyfed ® Desoxyne ® Desyfed ® Dexoval ® Efroxine ® Eufodrine ® Isophène ® Méthédrine ® Méthylisomyn ® Pervitin(e) ® Psykoton ® Syndrox ®
5. *Phentermine*	Ionamin ® Panbesy-Nyscaps ® Wilpo ® Mirapront ®
6. *Chlorphentermine*	Avicol ® Lucofen(e) ®
7. *Benzamphétamine*	Didrex ®
8. *Oxamphétamine*	Parédrine ®
9. *Fenfluramine*	Pondéral ® Pondérax ®

Au sein des tableaux les médicaments, ayant une incidence oculaire décrite, sont en italique.

l'homme, ont une action euphorisante, diminuent la sensation de fatigue et ont un effet anorexigène. Il s'y associe une action sympathicomimétique essentiellement vasculaire.

Parmi les multiples dérivés de l'amphétamine, certains sont utilisés avant tout pour leur action stimulante (*amphétamine, dextro-amphétamine, lévo-amphétamine, méthamphétamine*) d'autres pour leur action anorexigène (*phentermine, chlorphentermine, fenfluramine*). Aucun de ces médicaments ne peut être administré à un patient prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase car une hypertension grave, parfois mortelle, peut en résulter. Ces substances interfèrent aussi avec l'action hypotensive de la guanéthidine et de ses dérivés.

Les manifestations cliniques secondaires attribuables aux amphétamines sont l'insomnie, l'excitation, l'euphorie, la sécheresse de la bouche et la tachycardie. A doses plus élevées, ce médicament provoque de l'agitation et de la sudation.

L'accoutumance aux amphétamines conduit à augmenter la dose ingérée jusqu'à 1 ou 2 g par jour.

Une dépendance psychologique et physique peut se développer, elle est de mauvais pronostic, en raison d'un pourcentage élevé de rechutes.

Le sevrage entraîne de la perte d'énergie, de l'apathie, de la somnolence, des céphalées, une dépression modérée et même du délire.

Des psychoses souvent de type paranoïaque, avec **hallucinations visuelles,** auditives et sensorielles existent après abus prolongé d'amphétamines.

Les MANIFESTATIONS OCULAIRES sont à rattacher, soit à l'action sympathicomimétique, soit à une stimulation du système nerveux central, soit à une origine indéterminée.

— L'**action sympathicomimétique** est nettement plus importante pour l'*amphétamine racémique,* la *lévo-amphétamine,* la *phentermine* et la *fenfluramine* que pour la dextro-amphétamine, la benzamphétamine et la methamphétamine. Dans les intoxications aiguës l'action sympathicomimétique se traduit par la **dilatation des pupilles** (Shorvon, 1945 ; Herman et Nagler, 1954 ; Patuck, 1956 ; Shanson, 1956 ; Connel, 1958 ; Rubin, 1964 ; Munro et coll., 1966) et la **parésie de l'accommodation** (Waud, 1938 ; Connel, 1958 ; Grant, 1962).

Des études expérimentales réalisées chez le chat montrent que la mydriase due à l'amphétamine et aux substances similaires résulte

d'une action centrale et d'une action périphérique sur les terminaisons sympathiques post-ganglionnaires de l'iris (Marley, 1961).

La prise conjointe d'*amphétamine* et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (*isocarboxazide*) a été suivie d'un épisode aigu d'hypertension artérielle avec **obstruction de l'artère centrale de la rétine** par hémorragie au sein d'une plaque athéromateuse préexistante. Le décès est survenu par collapsus (Dahrling, 1965).

Fait curieux, Scuderi (1947) décrit une **vasodilatation rétinienne** après prise d'amphétamine.

— Les **manifestations oculaires d'origine centrale** sont multiples ; les amphétamines influencent les phénomènes de rivalité rétinienne chez le sujet normal, les phénomènes de suppression chez le sujet strabique, la fréquence critique de fusion et enfin la relation accommodation-convergence.

L'injection sous-cutanée de 10 à 15 mg d'amphétamine modifie les **phénomènes de rivalité rétinienne :** lorsque des images légèrement différentes sont présentées aux deux yeux au moyen d'un haploscope, alternativement une partie de l'une ou de l'autre des images est supprimée. Les amphétamines augmentent la fréquence de l'alternance des deux images (Tysk, 1965).

D'après Baranowska et coll. (1968), la d-amphétamine à la dose de 5 à 10 mg réduit le **scotome fonctionnel de l'œil strabique.** Ce phénomène est mis en évidence par comparaison, en lumière polarisée, entre la valeur planimétrique du scotome avant et 45 minutes après l'administration du médicament. La diminution de surface déterminée chez 10 sujets est de 44 %.

La **fréquence critique de fusion** est augmentée 3 heures après la prise de *d-amphétamine* ou d'*amphétamine racémique* (Turner, 1965 ; Smart et Turner, 1969). La chlorphentermine et la fenfluramine, qui ne stimulent que peu ou pas le système nerveux central, n'influencent pas la fréquence critique de fusion (Hill et Turner, 1964 ; Smart et coll., 1967).

Le **rapport convergence accommodative/ accommodation** (CA/A) est le quotient entre le changement de phorie horizontale, exprimée en dioptries prismatiques et le changement de stimulus d'accommodation exprimé en dioptries. La valeur normale du rapport est de 3/1 à 5/1 : un effort d'accommodation de 1 dioptrie entraîne une variation de la position de repos des yeux de 3 à 5 dioptries prismatiques dans le sens

de l'ésophorie. Les amphétamines (d-amphétamine ou amphétamine racémique) augmentent la convergence accommodative pour un effort d'accommodation donnée. Il en résulte une tendance à l'ésophorie en vision rapprochée (Westheimer, 1963). A 5 m la position des yeux est modifiée dans le sens de l'exophorie.

La physiopathologie de la modification de la relation accommodation-convergence et de l'équilibre binoculaire dans la vision de près semble, dans l'étude de Westheimer (1963), attribuable à une augmentation centrale de la syncinésie accommodation-convergence (il est à noter que celle-ci est diminuée par la prise de barbituriques). Il est toutefois impossible d'exclure une parésie discrète de l'accommodation, même en l'absence de variation du diamètre pupillaire ou de l'amplitude accommodative totale, et cette légère parésie de l'accommodation, par l'effort accommodatif qu'elle exige, pourrait être responsable de l'augmentation de la convergence accommodative. L'origine de la modification de la relation accommodation-convergence peut enfin être double, centrale et accommodative.

— Dans le **glaucome à angle ouvert,** un traitement de courte durée par de la d-amphétamine à la dose de trois fois 5 mg par jour n'influence pas la pression intra-oculaire de façon significative (Peczon et Grant, 1964) ; Thiel (1952) rapporte cependant le cas d'un sujet monophtalme avec épisodes de vision trouble et halos colorés depuis dix mois. L'œil, myope de 14 dioptries, a un angle camérulaire large mais avec des goniosynéchies. L'injection sous-cutanée d'un centimètre cube de *méthamphétamine* augmente le tonus oculaire de 30 à 65 mm Hg en 2 heures. La courbe nycthémérale de ce patient n'a cependant pas été étudiée en l'absence d'épreuves de provocation.

Dans les yeux à chambre étroite, avec manifestation prodromique de glaucome aigu, la méthamphétamine peut déclencher ou précipiter la crise (Thiel et Hollwich, 1955).

Levy et Burger (1955) ont étudié les **modifications périmétriques** après d-amphétamine **chez 13 patients glaucomateux** chroniques simples. Quelques minutes après l'injection du produit les champs visuels sont élargis, les déficits fasciculaires réduits, l'**adaptation** à l'obscurité est meilleure. Les modifications associées de l'**électro-rétinogramme** consistent en un raccourcissement du temps de culmination et une augmentation de l'amplitude de l'onde B. Ces manifestations résulteraient d'une action élective de la d-amphétamine sur les bâtonnets. Toutefois, elles ne surviendraient que chez le sujet glaucomateux, fait mal explicable.

Notons enfin qu'une molécule voisine de la fenfluramine, mais avec le groupement CF3 en para (*P 1727*) provoque une **rétinopathie** chez le chien (Delahunt et coll., 1963), peut-être par ischémie rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

BARANOWSKA, George, T., OSIEJ, H. et PRZEZDOMSKA, A. — L'influence de la psychédrine sur les scotomes fonctionnels chez les strabiques. *Arch. Opht.*, 1968, 28, 163-166.

CONNELL, P.H. — *Amphetamine psychosis.* Maudsley monograph n° 5. Chapman and Hall, 1958 (London).

DAHRLING, B.E. — The histopathology of early central artery occlusion. *Arch. Ophthal.*, 1965, 73, 506-510.

DELAHUNT, C.S., O'CONNOR, R.A., YEARY, R.A. et KUWABARA, T. — Toxic retinopathy following prolonged treatment with dl-(p-Trifluoromethylphenyl) Isopropylamine Hydrochloride (P-1727) in experimental animals. *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1963, 8, 298-305.

GRANT, M. — *Toxicology of the eye.* Ch. C. Thomas, Springfield, 1962.

HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik.* Stafleus Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij N.V., Leiden, 1968.

HERMAN, M. et NAGLER, S.H. — Psychose due to amphetamine. *J. Nerv. Ment .Dis.*, 1954, 120, 268-272.

HILL, R.C. et TURNER, P. — Fenfluramine and critical flicker frequency. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1967, 19, 337-338.

LEVY, J.P. et BURGER, A. — Action de l'amphétamine dextrogyre (Maxiton) sur la pathologie glaucomateuse. *Bull. Soc. Opht. France,* 1955, 55, 650-660.

MARLEY, E. — The significance of mydriasis produced by amphetamine sulphate. *Psychopharmacologia,* 1961, 2, 243-257.

MEYLER, L. — *Side effects of drugs.* Excerpta Medica Foundation, 1963.

MEYLER, L. — *Side effects of drugs.* Excerpta Medica Foundation, 1966.

MUNRO, J.F., SEATON, D.A. et DUNCAN, L.J.P. — Treatment of refractory obesity with fenfluramine. *Brit. Med. J.*, 1966, 2, 624.

PATUCK, D. — Acute dexamphetamine sulphate poisening in a child. *Brit. Med. J.*, 1966, 670-671.

PECZON, J.D. et GRANT, W.M. — Sedatives, stimulants, and intraocular pressure in glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1964, 72, 178-188.

RUBIN, R.T. — Acute psychotic reaction following ingestion of phentermin. *Amer. J. Psychiat.*, 1964, 120, 1124.

SCUDERI, G. — Action de la sympamine sur la pression artérielle rétinienne. *Rass. It. Ottal.*, 1947, 16, 1-2, 17-40.

SHANSON, B. — Amphetamine Poisening. *Brit. Med. J.*, 1956, 1, 576.

SMART, J.V. et TURNER, P. — Influence of urinary pH on the degree and duration or action of amphetamine on the critical fusion frequency in man. *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, 1966, 26, 468-472.

THIEL, R. et HOLLWICH, F. — Auge-Zwischenhirn-Reflexe und Augendruck. *Buech. Augenarzt,* 1955, 23, 166-209.

THIEL, R. — Über die Entstehungsursache des primären Glaukoms. Neue Untersuchungen über die zentral-nervöse Regulation des Augendruckes und über Altersveränderungen des Augengewebe in Glaukom. *Buech. Augenarzt,* 1952, 21, 9-52.

TURNER. — Effect of mixture of dexamphetamine and amylobarbitone on critical flicker frequency. *J. Pharm. Pharcol.*, 1965, 17, 341-349.

TYSK, L. — Some effects of stimulants and depressants on central inhibition as manifested in retinal rivalry. *Acta Psychiat. Scand.*, 1965, 40, 160-170.

UYEDA, A.A. et FUSTER, J.M. — The effect of Amphetamine on Tachitoscopic performance in the monkey. *Psychopharmacologia,* 1962, 3, 463-467.

WAUD, S.P. — The effects of toxic doses of Benzyl Methyl-Carbinamine (Benzedrine) in man. *J. Amer. med. Ass.*, 1938, 110, 206-207.
WESTHEIMER, G. — Amphetamine, Barbiturates and accommodation-convergence. *Arch. Ophthal.*, 1963, 70, 6, 830-836.

B. - LES STIMULANTS DE L'HUMEUR

(Thymo-analeptiques ou Anti-dépresseurs)

Chez l'animal, la diminution de la concentration cérébrale en noradrénaline et en 5-hydroxytryptamine se traduit par un état de dépression, et l'augmentation de la concentration cérébrale par une excitation. Ces découvertes sont à la base du traitement médical de la dépression.

Ces amines existent, à l'état inactif, au niveau de l'extrémité des fibres nerveuses sympathiques, accumulées soit en profondeur non directement mobilisables mais à proximité d'un enzyme susceptible de les désaminer (la monoamine oxydase), soit sous forme d'une accumulation distale près des récepteurs adrénergiques. Ces deux endroits d'accumulation sont en équilibre. Lors de la stimulation nerveuse, la noradrénaline est libérée au niveau de la partie distale de la fibre, puis refixée dans le neurone. Seule une minime partie, qui est extraneuronale, est catabolisée par le catéchol-O-méthyl-tranférase.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (I.M.A.O.), accroissent le taux de 5-hydroxy-tryptamine et de noradrénaline en profondeur.

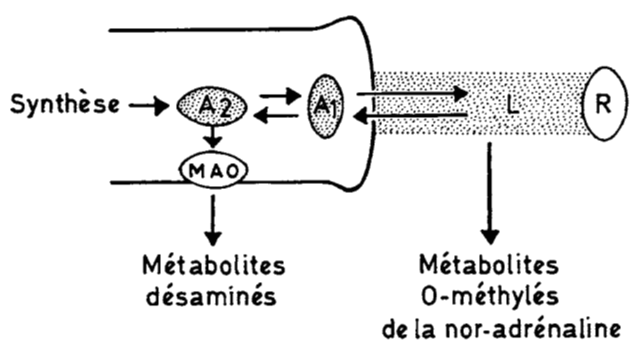


Figure 1

Modèle simplifié d'une extrémité nerveuse sympathique montrant les lieux d'accumulation des monoamines.
A1 : lieu d'accumulation distal (amines directement mobilisables).
A2 : lieu d'accumulation profond (amines non directement mobilisables).
R : récepteur adrénergique.
L : monoamines libres.
MAO : monoamines oxydase.
(Traduit de *To-Days 's Drugs*, 1, 163, British Medical Association, Londres, 1970.)

L'équilibre avec les endroits d'accumulation distaux, n'est maintenu que par une quantité accrue des amines libérables lors de la stimulation nerveuse (voir fig. 1).

Les thymo-analeptiques tricycliques agissent en inhibant la reprise de la noradrénaline (et des autres amines) au niveau des endroits d'accumulation distaux, et permettent ainsi à cette substance d'agir pendant une période plus longue au niveau des récepteurs adrénergiques (voir fig. 1.).

I. — LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE (I.M.A.O.)

Les I.M.A.O. comprennent un ensemble de médicaments (tableau II), qui inhibent de façon réversible ou irréversible les monoamines oxydases. Ces ferments interviennent dans la dégradation métabolique des catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine...). Il en résulte une augmentation de la quantité de noradrénaline, de dopamine et de diverses autres amines dans le cerveau, le cœur, les intestins, le sang...

Chez l'homme il semble que la 5-hydroxy-tryptamine et (ou) la tryptamine soient (soit) particulièrement responsable(s) du résultat thérapeutique comme le suggèrent les expérimentations qui montrent que la prise de tryptophane, précurseur de ces deux amines potentialise l'action anti-dépressive des I.M.A.O.

TABLEAU II

LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE

Les inhibiteurs de la MAO peuvent être divisés en trois groupes selon qu'il comportent un groupement hydrazide, hydrazine ou amine.

A. HYDRAZIDES	
Iproniazide	Marsilid ®
Nialamide	Niamid ®, Surgex ®
Isocarboxazide	Energer ®, Marplan ®
Pivazide	Tersavid ®
Iproclozide	Sursum ®
B. HYDRAZINE	
Hydrazino-2-Octane	Nimaol ®, D 15-14
Phénelzine	Nardelzine ®, Nardil ®
Phéniprazine	Cavodil ®, Catran ®, Catron ®, JB 516, Hm 11
Phénoxypropazine	Drazine ®
Mébanazine	Actamol ®
C. AMINES	
Tranylcypromine	Parnate ®, Tylciprine ®
	Parstilin ® (en association avec trifluopérazine)
Pargyline	Eutonyl ®
Methyl-2-Piperidino 3-Pyrazine	Modaline ®

Les COMPLICATIONS GENERALES induites par la prise d'I.M.A.O. ne sont pas exceptionnelles ; elles résultent le plus souvent de l'incompatibilité entre ces médicaments et de nombreuses substances pharmacologiques et alimentaires. Ce sont des accidents vasculaires soit par hypotension modérée, ou ce qui peut être beaucoup plus grave, des périodes d'hypertension artérielle paroxystique.

Indépendamment de ces problèmes vasculaires, l'action de nombreux stupéfiants tels la péthidine et les dérivés morphiniques, est potentialisée par les I.M.A.O. Ce n'est cependant pas l'inhibition de la monoamine oxydase qui est responsable de ce phénomène mais une inhibition parallèle d'une oxydase non spécifique.

Les I.M.A.O., entre autres la *mébanazine* (par ex. Actamol ®) potentialiseraient l'action de l'insuline et des sulfamides hypoglycémiants.

A. *Episodes d'hypotension.*

Des épisodes d'hypotension peuvent survenir avec tous les I.M.A.O. ; ils sont usuellement le résultat soit d'un surdosage, soit de l'association à des hypotenseurs artériels.

La corrélation entre les incidents orthostatiques et l'**abaissement de la pression de l'artère centrale de la rétine** est soulignée par Gayral (1966).

B. *Hypertension paroxystique.*

Les crises d'hypertension paroxystique constituent l'un des accidents les plus redoutables du traitement par les I.M.A.O., à cause de leur soudaineté et leur gravité. Elles ont été observées initialement chez des patients traités par de la *tranylcypromine* (Parnate ®). La fréquence des crises varie selon les auteurs entre 2,3 et 20 %.

Clark, 1961	3/30
Brown et Waldron, 1962	6/150
Lees et Burke, 1963	11/60
McDonald, 1963	11/600
Mann et Laing, 1963	9/100
Cooper et coll., 1964	20 % (sur 137 cas)

Ces crises ont été observées avec d'autres I.M.A.O. telles la *phénelzine,* le *nialamide,* l'*iproniazide*...

Parmi 21.582 patients traités en Grande-Bretagne par des I.M.A.O., 2,08 % ont accusé des céphalées et 0,27 % ont présenté une hypertension maligne ; le taux de mortalité est estimé à 1/100.000 (Schire, 1969).

Les poussées hypertensives ne sont liées ni à l'âge, ni au sexe, ni à la durée du traitement, ni à une pathologie pré-existante. Le tableau clinique est dominé par des céphalées violentes qui débutent brutalement, sans prodrome et durent de quelques minutes à quelques heures ; il s'y associe parfois d'autres manifestations comme la raideur de la nuque, la pâleur, les douleurs thoraciques et les tremblements.

A ce tableau clinique s'ajoute, dans de nombreux cas, de la **photophobie** (Mann et Laing, 1963 ; Cooper et coll., 1964 ; Leonard et coll., 1964 ; Dillon et Leopold, 1965). Outre la photophobie, d'autres symptômes oculaires ont pu être observés : une **mydriase bilatérale** (Council on Drugs, 1963 ; Council on Drugs, 1964 ; Leonard et coll., 1964 ; Horler et Wynne, 1965), ou **unilatérale** (Dorell, 1963), une **vision trouble** (Council on Drugs, 1964), une **cécité totale** (Miller, 1963), une **thrombose d'artère centrale** (Dahrling, 1965) et enfin des **mouvements incoordonnés des yeux** (Leonard et coll., 1964) ou du **nystagmus** (Horler et Wynne, 1965).

L'association des céphalées paroxystiques, de la raideur de nuque et de la photophobie évoque l'irritation méningée.

Dans les cas où les crises aiguës avec céphalées paroxystiques mènent à la mort, des lésions cérébrales ont pu être constatées : hémorragies intra-crâniennes, hémorragies sous-arachnoïdiennes, hyperhémie et œdème de la protubérance et de la moelle.

Les crises d'hypertension paroxystique, avec céphalées, surviennent le plus souvent après l'ingestion soit d'aliments riches en certaines amines, soit de médicaments sympathicomimétiques, ou susceptibles de libérer la noradrénaline dans le courant sanguin.

1. Les aliments riches en tyramine, en histamine ou en dihydroxyphénylethylamine, comme les vieux fromages fermentés (camembert...), certains vins (tels le Bourgogne et le Chianti), la charcuterie, les grosses fèves et le Bovril, peuvent induire des crises hypertensives.
2. Les substances sympathicomimétiques comme la noradrénaline, l'adrénaline, l'éphédrine et les amphétamines ne devraient jamais être administrées aux patients recevant des I.M.A.O. ; toutefois la prise d'amphétamines per os ne provoque que rarement des accidents.
3. La réserpine et la tétrabénazine données à des sujets traités par les I.M.A.O. peuvent déclencher des crises d'agitation, plus rarement des crises hypertensives.

4. La prise conjointe d'I.M.A.O. et de dérivés de l'imipramine peut entraîner les manifestations les plus dramatiques : convulsions, hyperthermie, hypertension artérielle paroxystique, insuffisance circulatoire grave avec troubles de conduction cardiaque pouvant aboutir à la mort.

Quelques observations cliniques d'accident hypertensif nous paraissent particulièrement intéressantes par leur incidence oculaire.

Une période de **cécité** probablement d'origine corticale a été décrite chez une femme de 46 ans, traitée par de la *tranylcypromine*. 30 minutes après l'ingestion de fromage, des céphalées brutales avec nausées et vomissements apparaissent ; la patiente note que les objets situés dans son champ visuel deviennent très petits et semblent très éloignés. Puis survient la cécité. Elle présente, une heure plus tard, une crise d'épilepsie. A son réveil, le lendemain matin, l'acuité visuelle est redevenue normale (Miller, 1963).

Une **mydriase aréflexique** a été observée chez une femme entrée dans le coma au cours d'un traitement chronique associant de la *tranylcypromine* (3 fois 10 mg) à de la *trifluopérazine* (3 fois 1 mg) et de la *dichloralphénazone (2 comprimés)*. Le décès est survenu après 12 heures. L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence diverses lésions hémorragiques intra-cérébrales (Leonard et coll., 1964).

Un patient de 58 ans traité par de la *pargyline* à la dose de 75 mg/jour développe dans les 10 minutes qui suivent l'injection d'*aramine* (Métaraminol ®) un épisode d'hypertension à 30 cm/Hg avec céphalées très violentes, douleurs thoraciques, puis perte de connaissance, raideur de nuque, hypertonie des membres inférieurs, augmentation des réflexes tendineux et cutanés plantaires en extension. Les **pupilles** sont **dilatées,** ne réagissant pas à la lumière ; il existe un **nystagmus horizontal lent**. La ponction lombaire ramène un liquide clair. La guérison complète survient en 8 heures (Horler et Wynne, 1965).

Un patient de 49 ans, prenant pour une dépression de fortes doses d'*amphétamine* en injection intra-veineuse et de l'*iso-carboxazide* a présenté au cours d'une crise hypertensive une **obstruction de l'artère centrale** de la rétine, par hémorragie au sein d'une plaque athéromateuse pré-existante. Ce patient meurt en collapsus cardio-vasculaire, probablement à cause des divers médicaments hypotenseurs administrés (Dahrling, 1965).

Les COMPLICATIONS OCULAIRES sont essentiellement des **névrites optiques.** Elles ont été observées avec divers inhibiteurs de la monoamine oxydase : l'*iproniazide* (Alexander et Berkeley, 1959), le *nialamide* (Poire et coll., 1968 ; Sourdille, 2 cas, 1968 ; Stenkula et Wranne, 1968, après traitement initial à la *phéniprazine*), l'*isocarboxa-*

zide (Holt et coll., 1960 ; Sourdille, 1 cas, 1968), l'*hydrazino-2-Octane* (Delay et coll., 1 cas, 1962, republié par Joseph et Berkmann, 1963 ; Garde, 1965; Joseph et Berkmann, 3 cas, 1965; Sourdille, 2 cas, 1964; Paufique et coll., 4 cas, 1966; Abravanel, 4 cas, 1965) et la *phéniprazine* (Alexander et Berkeley, 1959 ; Kinross-Wright, 1959 ; Gillepsie et coll., 1959 ; Arvidson et coll., 1961 ; Ideström et Kahan, 1961 ; Jones, 1961 ; Frandsen, 1962 ; Ytteborg, 1962 ; Robson et Sullivan, 1963 ; Wranne, 1964 ; Palmer, 1963, 4 cas ; Simpson et coll., 1963 ; Wortis, 1964 ; Stenbeck, 1966 ; Stenkula et Wranne, 1966 ; Thomsen, 1963 ; Kalt et coll., 1965).

La névrite optique comme manifestation secondaire isolée au cours du traitement par la *phéniprazine* (Catron ®) a été décrite pour les premières fois par Alexander et Berkeley (1959), Kinross-Wright (1959) et par Gillespie et coll. (1959).

Six patients parmi les 21 sujets recevant de la *phéniprazine* à une dose importante variant entre 18,5 à 25 mg par jour, développent, dans un délai entre trois et vingt-trois semaines, une dyschromatopsie, aisément mise en évidence au test d'Ishihara. Ces patients accusent un trouble visuel qui ne peut être objectivé ni par la mesure d'acuité visuelle, ni par le relevé périmétrique. Quelques jours après l'arrêt du traitement il y a récupération partielle du déficit de la perception colorée. La restauration d'un sens chiomatique normal est cependant inconstante et, dans les cas favorables ne se produit qu'après quelques semaines. La reprise du traitement, à posologie réduite, s'accompagne dans un cas sur quatre d'une récidive de la dyschromatopsie (Gillepsie et coll., 1959).

Depuis ces observations, de très nombreux cas de névrite optique ont été décrit lors de la prise d'I.M.A.O., quel que soit le produit ingéré.

Aucune notion de terrain ne semble devoir être retenue.

Le **déficit visuel** dépend de la dose quotidienne ingérée et de la durée du traitement. Pour la phéniprazine, ceci est particulièrement bien mis en évidence par les observations de Gillepsie et coll. (1959) et confirmé par celles de Palmer (1963) et de Simpson (1963).

Le symptôme initial le plus fréquent est une **dyschromatopsie** isolée ou associée à un **déficit visuel.** Il peut apparaître après quelques semaines, mais plus souvent après des mois ou des années de traitement. Au début, le patient ne se plaint que d'un trouble de la discrimination rouge-vert, par exemple une difficulté à reconnaître les feux de signalisation ou une impossibilité à cueillir les fraises dans les champs. Ce

déficit chromatique, que ce soit au stade initial ou lorsque la névrite optique est grave, est très incomplètement étudié.

La lecture de planches pseudo-isochromatiques, dont la nature n'est pas précisée, montre un déficit de gravité variable : « léger trichromatisme anormal » (Palmer, 1963, obs. I) ; « vision colorée très défectueuse » (Palmer, 1963, obs. II ; Wranne 1964, obs. I et II) ; « cécité rouge-vert » (Palmer, 1963, obs. IV) ; « déficit de la perception du rouge » (Ytteborg, 1966, obs. I) ; « achromatopsie totale » (Palmer, 1963, obs. I ; Simpson, 1963 ; Joseph et Berkman, 1965, obs. I ; Paufique et coll., 1966, obs. I et IV).

L'examen au Panel D 15 de Farnsworth montre des confusions selon l'axe rouge-vert de type deutéranope (Joseph et Berkman, 1965, un cas ; Ardouin et coll., 1967, un cas) ou protanope (Joseph et Berkman, 1965, un cas).

Wranne (1964) a décrit un cas où une difficulté à différencier le bleu clair, le gris et le brun précédait un déficit rouge-vert typique (difficulté à reconnaître les lumières du trafic routier).

Joseph et Berkman (1965) rapporte un cas de xanthopsie.

Dans les cas d'achromatopsie, enfin, la perception du bleu et du jaune est récupérée avant celle du rouge et du vert (Joseph et Berkman, 1965).

La prévention des accidents névritiques graves est peut-être réalisable par la recherche d'un déficit de la discrimination chromatique ; pour Poire et coll. (1968) les planches de Haitz seraient très utiles.

L'**acuité visuelle** est variable, elle atteint parfois 10/10 même si le patient signale une « vue brouillée ». Plus souvent elle est diminuée mais supérieure à 1/10 ou à 1/20. Ce n'est qu'exceptionnellement en cas de poursuite du traitement par les I.M.A.O., que le déficit visuel aboutit à la cécité (Sourdille, 1964).

Les **altérations périmétriques** sont peu systématisées ; rétrécissement concentrique avec élargissement de la tache aveugle (Wranne, obs. I, 1964) ou avec scotome caecocentral (Ardouin et coll., 1967), rétrécissement du champ visuel temporal supérieur unilatéral (Wranne, obs. 2, 1964) ou homonyme inférieur droit (Ytteborg, obs. 2 et 3, 1962 ; obs. I, 1964), déficit central (Ytteborg, obs. 2, 1962 ; Simpson et coll., 1963 ; Joseph et Berkman, obs. 2, 1965 ; Paufique et coll., obs. 4, 1966), déficit paracentral nasal inférieur (Joseph et Berkman, obs. 3, 1965), déficit caecocentral (Frandsen, cité d'après Palmer, 1963 ; Ytte-

borg, obs. 1 et 3, 1962 ; Paufique et coll., 1966 ; Ardouin et coll., 1967). Dans de nombreux cas, malgré le déficit visuel et la dyschromatopsie, aucun scotome central n'est mis en évidence.

A l'examen ophtalmoscopique la **papille** est **décolorée.**

Ardouin et coll. (1967) ont réalisé le seul examen **électrorétinographique** chez une patiente de 67 ans traitée depuis 2 ans par divers I.M.A.O., et qui développa une névrite optique.

Ils notent :

1. En ambiance photopique :
   — en stimulation rouge, une diminution d'un tiers de l'amplitude de l'onde b1 ;
   — en stimulation blanche, l'amplitude de b1 est diminuée d'un tiers tandis que l'onde a est relativement bien conservée, donnant ainsi au tracé une polarité négative.
2. En adaptation à l'obscurité :
   — en stimulation rouge :
      — à la trentième seconde, l'amplitude de b1 est diminuée de moitié environ ;
      — à la quinzième minute, l'onde b2 accuse une diminution également de moitié ;
   — en stimulation blanche :
      — à la première minute d'adaptation à l'obscurité, le tracé est subnormal (a et b diminués des deux tiers) ;
      — à la quatorzième minute, tandis que l'onde a présenté une amplitude normale, b1 est diminué de plus d'un tiers et b2 de moitié.

52 jours après l'arrêt des I.M.A.O. le tracé ERG est inchangé : diminution d'amplitude du même ordre de grandeur, avec polarité à prédominance négative ;

102 jours après l'arrêt des I.M.A.O. la diminution de l'onde b1 est plus accusée aussi bien en stimulation rouge que blanche.

6 mois après l'arrêt de la thérapeutique aux I.M.A.O. l'ERG est inchangé.

Ce tracé ERG est atypique pour une névrite optique.

Un seul **examen anatomo-pathologique** a été réalisé :

Chez une femme de 54 ans, Jones (1961) met en évidence des zones bilatérales d'inflammation focale et des foyers de dégénérescence au niveau des bandelettes optiques s'étendant jusqu'aux corps genouillés

externes. La coloration au Soudan IV, sur coupes à congélation montre la présence de globules de graisse libre dans les bandelettes optiques. A la coloration de Heidenhain, de la démyélinisation est mise en évidence dans ces mêmes régions, de même qu'un foyer d'infiltrat périvasculaire à cellules rondes.

Ces lésions anatomiques sont à mettre en rapport avec les déficits périmétriques homonymes mis en évidence par Wranne (1964, obs. 2) et Ytteborg (1962, obs. 2 et 3).

A cette névrite optique peut s'associer de la **nyctalopie** (Joseph et Berkman, 1965) ou une **mydriase unilatérale** (Joseph et Berkman, obs. 3, 1965).

Le **pronostic** est variable. Ces névrites optiques ont la réputation d'être réversibles. Il y aurait récupération progressive de l'acuité visuelle, puis plus lentement de la discrimination colorée après l'arrêt du traitement. Cette réputation de réversibilité semble dangereusement optimiste, car si dans certains cas l'évolution de la névrite optique est favorable, la récupération fonctionnelle est souvent incomplète et les séquelles fréquentes, en particulier dans les cas où l'intoxication est prolongée. La pâleur des papilles, de même que l'atrophie optique est définitive (Gillespie et coll., 1959 ; Frandsen, 1962 ; Ytteborg, 1962 ; Simpson, 1963 ; Wranne, 1964 ; Paufique et coll., 1966 ; Sourdille, 1968). Le déficit périmétrique serait peu régressif (Wranne, 1964).

La **reprise d'une thérapeutique** par le même I.M.A.O. à une dose moins forte est parfois inoffensive (Palmer, 1963, obs. I), mais le plus souvent il y a récidive ou aggravation du déficit visuel (Gillepsie et coll., 1959), même lorsque le traitement est repris quelques années plus tard avec un autre I.M.A.O. (Stenkula et Wranne, 1966). Dans de nombreux cas enfin la névrite optique survient chez des patients traités par plusieurs I.M.A.O.

La **physiopathologie** reste mal connue. Pour Wranne (1964) la pâleur des disques optiques suggèrerait une lésion des cellules ganglionnaires de la rétine. Celles de la souris, riches en composés monoaminés (Eranko et Merenmies, 1961), seraient particulièrement sensibles aux I.M.A.O. Les lésions inflammatoires et dégénératives au niveau des bandelettes (Jones, 1961) et l'existence dans certains cas d'un déficit périmétrique homonyme semblent en désaccord avec cette hypothèse.

Pour Jones (1961), Joseph et Berkman (1965) et Paufique et coll. (1966) la toxicité serait due à un trouble du métabolisme de la vitamine B_6 (pyridoxine). C'est sous sa forme active, la codécarboxylase

(pyridoxal 5 phosphate ou P5P) que la vitamine B_6 jouerait un rôle dans les processus de transamination et de décarboxylation des acides aminés.

La toxicité particulière de certains I.M.A.O. pour les voies optiques résulte probablement du fait que certains I.M.A.O. bien tolérés sur le plan général sont prescrits fréquemment à doses élevées ou en cure prolongée.

Des **troubles de l'accommodation** n'ont été qu'exceptionnellement observés avec l'*iproniazide* (Abaza et Rutlisberger, 1960), le *nialamide* (Appelmans et coll., 1963) et la *mébazine* (Barker et coll., 1965).

Walsh et Hoyt (1969) décrivent un cas avec **vision trouble, miosis** et **ptosis,** mais sans préciser le produit incriminé.

Barker et coll. (1965) ont observé de la **photophobie** avec la *mébanazine.*

II. — LES THYMO-ANALEPTIQUES TRICYCLIQUES

La classe des thymo-analeptiques tricycliques comprend un ensemble de médicaments (tableau III) dont l'action antidépressive ne s'expli-

Tableau III

LES THYMO-ANALEPTIQUES TRICYCLIQUES

A. DERIVES DE L'IMIPRAMINE	
Imipramine	Tofranil ®
Désipramine	Pertofran ®
Chlorimipramine	Anafranil ®
Opipramol	Insidon ®
Triméprimine	Surmontil ® (médication bivalente dont la structure chimique participe à la fois à celle de l'imipranine et à celle de la lévo-promazine)
B. DERIVES DU DIBENZOCYCLOHEPTADIENE	
Amitriptyline	Adepril ®, Elavil ®, Horizon ®, Laroxyl ®, Limbitrol ® (associé au chlordiazépoxyde Librium ®), Redomex ®, Saroten ®, Triptanol, Triptizol ®
Nortriptyline	Allegron ® Nortrilen ®
Protriptyline	Concordin ®
C. DERIVES DU DIBENZO-DIAZEPINE	
Dibenzépine	Noveril ®
D. DERIVES DIVERS	
Dimetacrine	Istonil ®
Doxepine	Sinequan ®
Iprindole	Galatur ®
Melitracène	Dixéran ®
Etryptamine	Monase ®

que pas par une inhibition de la monoamine oxydase, mais par une inhibition de la reprise de la noradrénaline au niveau des neurones adrénergiques après sa libération lors de la stimulation nerveuse (voir fig. 1, p. 21).

Les COMPLICATIONS GENERALES liées à la prise des dérivés tricycliques, utilisés dans le traitement des dépressions ou de la schizophrénie, sont l'hypotension, les paresthésies, la faiblesse, les vertiges et la sécheresse de la bouche, parfois des manifestations extra-pyramidales et de l'ataxie. L'état de vigilance et d'attention peut être réduit par la prise d'*opipramol,* d'*amitriptyline* ou de *doxépine ;* ces médicaments sont dès lors contre-indiqués chez les conducteurs automobiles.

L'affinité de ces médicaments pour le système nerveux périphérique, notamment au niveau de l'appareil circulatoire justifie des examens cardio-vasculaires au cours du traitement. L'interruption du traitement avec ces dérivés tricycliques doit être décidée dès l'apparition de troubles cardiaques. Une extrême prudence s'impose en présence de décompensation cardiaque ou d'hypertension.

Ces produits ne peuvent pas être administrés en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase ni au cours des trois semaines consécutives à l'arrêt de ces produits. Ces anti-dépresseurs tricycliques inhibent l'action hypotensive de la guanéthidine (Isméline ®) de la bétanidine (Estabal ®) et du débrisoquin (Déclimax ®) et ne peuvent être associés à des inhibiteurs des bêta récepteurs adrénergiques (Propanolol, Inderal ® par exemple).

La SYMPTOMATOLOGIE OCULAIRE lors de la prise de thymoanaleptiques est liée à l'**activité anticholinergique** de ces médicaments : l'*imipramine* (Appelmans et coll., 1963 ; Council on Drugs, 1963 ; Kielholz et coll., 1963 ; Solursh, 1963 ; Hollister, 1964 ; Kuhn, 1964 ; Roberts et Miller, 1964 ; Shaw, 1964 ; Frejaville, 1967 ; Rossellet et Faggioni, 1968), la *désipramine* (Azima et coll., 1962 ; Mann et Heseltine, 1963 ; Hekimian et Friedhoff, 1963 ; Markette et Harris), l'*opipramol* (Kiloh et coll., 1963), la *triméprimine* (Rossellet et Faggioni, 1968), l'*amitriptyline* (Appelmans et coll., 1963 ; Council on Drugs, 1963 ; Davis et Allaye, 1963 a et 1963 b ; Solursh, 1963 ; Mc Conaghy et coll., 1965 ; Todorov, 1965 ; Lowe, 1966 ; Rossellet et Faggioni, 1968) et la *protriptyline* (Mc Conaghy et coll., 1965 ; Gilbert, 1967).

En cas d'intoxication aiguë à l'amitriptyline les pupilles, parfois normales (Goulding, 1965), sont le plus souvent en mydriase aréflexique

ou réagissant très lentement à la lumière (Davis et Allaye, 1963 a et 1963 b). Il en est de même pour l'imipramine (Frejaville, 1967), mais la **mydriase** est surtout importante pour les doses faibles ou moyennes (Frejaville, 1967).

A dose thérapeutique, il peut exister une « **vision trouble** » (Solursh, 1963 ; Markette et Harris, 1964 ; McConaghy et coll., 1964 ; Todorov, 1965), une **parésie de l'accommodation** (Kielholz et coll., 1963 ; Voisin et Auvert, 1964 ; Nouri et Cuendet, 1971) ou des **crises de glaucome aigu ou subaigu** chez les sujets prédisposés par une chambre antérieure peu profonde avec un angle irido-cornéen très étroit (Appelmans et coll., 1963 ; Council on Drugs, 1963 ; Voisin et Auvert, 1964; Todorov, 1965 ; Lowe, 1966 ; Rosselet et Faggioni, 1967 ; Rosselet et Faggioni, 1968 ; Riise, 1970 ; Nouri et Cuendet, 1971). Une origine diencéphalique de l'hypertension oculaire ne peut être exclue dans certains cas (Appelmans et coll., 1963).

Blumberg et Klein (1961) ont observé un cas d'hypertension intracrânienne bénigne (pseudo-tumor cerebri) avec **œdème papillaire** et **rétinien** et **diplopie** chez un patient prenant de *l'imipramine,* de la *thioridazine* et de la *chlorpromazine.*

Des **hallucinations visuelles** surviennent occasionnellement chez les patients traités à l'*imipramine.* Les observations de Cameron (1959) Delay et Deniker (1959), Kielholz et coll. (1963), Post (1959), Stoller (1960), Hanson (1961), Kramer (1963), Kane et Keller (1965) et de Klein (1965) permettent d'en préciser le tableau clinique.

Ces hallucinations associées à un léger obscurcissement de la conscience surviennent à la demi obscurité, au moment de s'endormir ou en s'éveillant au cours de la nuit ; elles persistent le plus souvent lors de la fermeture des yeux. Elles peuvent rester au stade élémentaire, non élaboré : anneau pourpre, toile d'araignée, tâche de lumière se résolvant en un cercle... Dans d'autres cas, elles deviennent après quelques jours plus élaborées : des animaux, des yeux, des têtes, des figures humaines, etc... Il peut y avoir de la **micropsie.** L'apparition des hallucinations est liée à la dose d'imipramine ingérée et est facilement contrôlable par réduction de la posologie. Il est probable qu'elles se développent avec prédilection chez les sujets prédisposés à la dépersonalisation et à la déréalisation.

Les mêmes phénomènes apparaissent avec l'*amitriptyline,* pour une dose quotidienne supérieure à 150 mg (Lehmann et coll., 1958 ; Hudgens et coll., 1966...).

Le moment d'apparition des hallucinations et leur structure formelle sont assez proches de celles induites par les hallucinogènes tels que la mescaline et le L.S.D.

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA, A. et RUTLISBERGER, P.A. — L'iproniazide et les autres inhibiteurs de la monoamine oxydase dans le traitement de l'angine de poitrine. *Presse Médicale,* 1960, 68, 1049-1052.

ABRAVANEL, A. — A propos de quatre cas de névrite optique observés au cours de traitement par les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase. *Thèse* Paris, 1965.

ALEXANDER, L. et BERKELEY, A.W. — The inert psychostenic reaction (anhedonia) as differentiated from classic depression and its response to iproniazid. *Ann. New York Acad. Sc.,* 1959, 80, 669.

APPELMANS, M., MICHIELS, J. et VERDONCK, M. — Troubles neurovégétatifs de l'appareil visuel au cours du traitement par les psychotropes. *Bull. Soc. Belge Ophtal.,* 1963, 135, 399-412.

ARDOUIN, M., URVOY, M., RAOUL, Th., HERVE, M.C. — Etude électrorétinographique d'un cas d'intoxication par les I.M.A.O. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1967, 67, 920-924.

ARVIDSSON, I., BLOMQUIST, HULTEN-GYLLENSTEN, I.L. et STENBECK, H. — Ögenskador under Catranmedication. *Opusc. med. (Stockh.),* 1961, 6, 65.

AZIMA, H., SILVER, A. et ARTHURS, D. — Effects of G-33040 (Ensidon) and G-35020 (Pertofrane) on depressive states. A comparative multi-blind study. *Canad. med. Ass. J.,* 1962, 87/23, 1224-1228.

BARKER, J.C., JAN, I.A. et ENOCH, M.D. — A controlled trial of mebanazine ('Actomol'). *Brit. J. Psychiat.,* 1965, 11, 1095-1100.

BLUMBERG, A.J. et KLEIN, D.F. — Severe papilledema associated with drug therapy. *Amer. J. Psychiat.,* 1961, 118, 168-170.

BRACHFED, J., WIRTSHAFTER, A. et WOLFE, S. — Editorial hypertensive reactions to monoamine oxydase inhibitors. *J. Amer. med. Ass.,* 1964, 1, 578.

Brit. Med. J. — To day's drugs, drug for depression. Principles of treatment. *Brit. Med. J.,* 1963, 1, 173.

Brit. Med. J. — Editorial : Hypertensive reactions to Monoamine oxydase inhibitors. *Brit. Med. J.,* 1964, 1, 578-579.

BROWN, D.D. et WALDRON, D.H. — An unusual reaction due to tranylcypromine. *Practitioner,* 1962, 189, 83-86.

CAMERON, D., EWEN. — *Canad. Psychiat. Ass. J.,* 1959, 4, 160.

CASSANO, G., SJOSTRAND, S., PLACIDI, G. et HANSSON, E. — Eye distribution of (35S) chlorpromazine, (14C) amitriptyline (35S) thiopentone and (14C) phenobarbitone in the cat. *Exp. Eye Res.,* 1968, 7, 196-199.

CLARK, J.A. — Side effects of tranylcypromine. *Lancet,* 1961, 1, 618-619.

COOPER, A.J., MAGNUS, R.V. et ROSE, M.J. — An hypertensive syndrome with tranylcypromine medication. *Lancet,* 1964, 1, 527-529.

COUNCIL ON DRUGS. — New drugs and developments in therapeutic. Antidepressants. *J. Amer. Med. Ass.,* 1963, 183/11, 951-952.

COUNCIL ON DRUGS. — Drugs evaluated by the council on drugs. *J. Amer. Med. Ass.,* 1963, 185, 300.

COUNCIL ON DRUGS. — Paradoxical hypertension from tranylcypromine sulfate. *J. Amer. Med. Ass.,* 1963, 186/9, 854.

COUNCIL ON DRUGS. — Reevaluation of tranylcypromine sulfate (Parnate sulfate). *J. Amer. Med. Ass.,* 1964, 189, 763-764.

DAHRLING, B.E. — The histopathology of early central retinal artery occlusion. *Arch. Ophthal.,* 1965, 75, 506-510.

DAVIES, D.M. et ALLAYE, R. — Amitriptyline poisening. *Lancet, 1963, 2,* 543.

DAVIES, D.M. et ALLAYE, R. — Amitriptyline poisening. *Lancet, 1963, 2,* 643.

DELAY, J. et DENIKER, P. — Efficacy of Tofranil in the treatment of various types of depression. A comparison with other antidepressants drugs. *Canad. Psychiat. Ass. J.,* 1959, 4 (suppl.), 100-112.

DELAY, J., DENIKER, P., GINESTET, D., PERIER, M. et CONTE, C. — Essai préliminaire d'un nouvel inhibiteur de la monoamine oxydase-l'hydrozino-2-octane (D.1.515) comme anti-dépresseur. *L'encéphale,* 1962, 51, 517-530.

DENBER, H.C.B. — Note on the treatment of depression. *Canad. Psychiatr. Ass. J.,* 1966, (suppl.), 141-145.

DE SMEDT, R., GAMBETTI, P. et CLAES, C. — Aspects neurologiques et neuropathologiques de l'intoxication par la nialamide. *J. Neurol. Sc. (Amst.),* 1965, 2, 554.

DILLON, H. et LEOPOLD, R.F. — Acute cerebro-vascular symptoms produced by an antidepressant. *Amer. J. Psychiat.,* 1965, 121, 1012-1014.

DORRELL, W. — Tranylcipromine. *Lancet,* 1963, 1, 388.

DRUG THER. BULL. — Hypertensive attacks with MAO inhibitors. *Drug Ther. Bull.,* 1964, 2, 28.

DRUG THER. BULL. — Insidon a new anti-depressant. *Drug Ther. Bull.,* 1964, 2, 36.

DRUG WARNING. — *Int. Med. Dig.,* 1964, 80, 22.

DUBOIS, J.C. — Etat stuporeux suivi d'un délire hallucinatoire à thème mélancolique au cours d'un état dépressif traité par I.M.A.O. ; guérison par électrochoc. *Bordeaux Méd.,* 1968, 1, 3, 1654.

DUNLOP, E. — The choice of antidepressants in various types of depression. *Psychosomatics,* 1964, 5, 107-110.

ERANKO, O. et MERENNIES, E. — In vivo Inhibition of histochemically demonstrable Amino Oxydase in the retina of the mouse. *Acta Ophthal,* 1961, 39, 352-355.

FAGGIONI, R. et ROSSELET, E. — *I glaucomi iatrogeni.* Comm. présentée à la Soc. oftal. Ital. Firenze, 1967.

FELDMAN, P.E. — Trotriptiline hydrochloride (Triptil). *Psychosomatics,* 1964, 5/2, 96-101.

FRANDSEN, E. — Toxic Amblyopia during antidepressant treatment with Pheniprazine (Catran). *Acta Psychiat. Scand.,* 1962, 38, 1.

GARDE. — Les tranquillisants, les neuroleptiques et les antidépresseurs. *Lyon Médical,* 1965, 3, 188.

GAYRAL, L. — Note sur l'emploi des médicaments inhibiteurs de la monoamine oxydase. *Thérapie,* 1966, 21, 1175-1181.

GILBERT, M.M. — Clinical evaluation of a new antidepressant drug protriptyline. *Int. J. Neuropsychiat.,* 1967, 3, 36-39.

GILLESPIE, L., THERRY, L. et SJOERDSMA, A. — The application of a Monoamine-Oxidase Inhibitor, 1-Phenyl-2-Hydrazinopropane (JB-516), to the Treatment of Primary Hypertension. *Amer. Heart. J.,* 1959, 58, 1-12.

GOLDBERG, L.I. — Monoamine oxidase inhibitors. Adverse reactions and possible mecanism. *J. Amer. Med. Ass.,* 1964, 190, 456-462.

FREJAVILLE, J.P., NICAISE, A.M., PEBAY-PEYROULA, F. — Intoxication par l'imipramine. *Concours méd.,* 1967, 89, 49, 8351-8357.

GRATTROLA, F.R. et SCHIFFER, D. — Intossicazione acuta da psicofarmaco. Considerazioni anatomocliniche su un caso di tossicosi accidentale da tranycipromina-trifluoperazina. *Minerva Med.,* 1967, 58, 2665-2669.

HANSON, L.C.F. et PUNELL, N.G. — Behandlung depressiver Zustände im höhere Alter mit Imipramine (Tofranil). *Nervenarzt,* 1961, 32, 22-25.

HEKIMIAN, L. et FRIEDHOFF, A.J. — Action of large doses of desmethylimipramine on psychotic patients. *J. New Drugs,* 1963, 3, 367-374.

HOLLISTER, L.E. — Complications from psychotherapeutic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.,* 1964, 5/3, 322-333.

HOLT, J.P., WRIGHT, E.R. et HECKER, A.O. — Comparative clinical experience with five antidepressants. *Amer. J. Psychiat.,* 1960, 117, 533-538.

HORLER, A.R. et WYNNE, N.A. — Hypertensive crisis due to pargyline and metaraminol. *Brit. Med. J.*, 1965, 2, 460-461.
HUDGENS, R.W., TANNA, V.L., HARLEY, J.D. et LEARY, D.J. Jr. — Visual hallucinations with iminodibenzyl antidepressants. *J. Amer. Med. Ass.*, 1966, 198, 81-82.
IDESTRÖM, C.M. et KAHAN, E. — Monoamino-oxydasinhibitorer. *Nord. Med.*, 1961, 68, 201.
Int. Med. Dig. — Drug notes. Drug Warning. 1964, 80, 22.
JONES, O.W. — Toxic amblyopia caused by pheniprazine hydrochloride (JB-516, Catron). *Arch. Ophthal.*, 1961, 66, 29-36.
JOSEPH, E. et BERKMAN, N. — Complications oculaires dues aux inhibiteurs de la mono-amine-oxydase. *Presse Méd.*, 1965, 73, 1627-1629.
J. Amer. Med. Ass. — Editorial. Antidepressants. *J. Amer. Med. Ass.*, 1963, 183, 11, 951.
KANE, F.J. et KEELER, H.M. — Visual Hallucinosis while receiving imipramine.*Amer. J. Psychiat.*, 1965, 121, 611-612.
KESSENS, L. — Neue Wege in der medikamentöse Behandlung der Depressionen. *Med. Welt (Stuttg.)*, 1960, 4, 2737-2739.
KIELHOLZ, P. et BATTEGAY, R. — *Neuro-psychopharmacology*, 1959, 1, 609.
KIELHOLZ, P., LABHARDT, F., BATTEGAY, R., RUMMEL, W. et FEER, H. — Therapie der Depressionen und der depressiven Krankheitzustände. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1963, 88, 1617-1624.
KILOH, L.G., ROY, J.R. et CARNEY, M.W.P. — A pilot trial of G.33040 in the treatment of depressive illness. *J. Neuropsychiat.*, 1963, 5, 18-20.
KINROSS-WRIGHT, V.J. — Discussion de l'article de POMERANZE. Experience with J.B. 516 and other psychochemicals. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1959, 80, 840-842.
KLEIN, D.F. — Visual hallucination with imipramine. *Amer. J. Psychiat.*, 1965, 120, 911-914.
KRAMER, M. — Delirum as complication of imipramine therapy in the aged. *Amer. J. Psychiat.*, 1963, 120, 5, 502-503.
KUHN, R. — Fünf Jahre Medikamentösen Behandlung depressiver Zustände mit Iminodibenzylderivaten. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1964, 94, 590.
LEES, F. et BURKE, C.W. — Tranylcypromine. *Lancet*, 1963, 1, 13-16.
LEHMANN, H.E., CAHN, C.H. et DE VERTEUIL, R.L. — The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). *Canad. Psychiat. Ass. J.*, 1958, 3, 155-164.
LEONARD, J.W., GIFFORD, Jr. R.W. et WILLIAMS, Jr. G.H. — Tranylcypromine sulfate therapy. Occurence of severe paroxysmal headache. *J. Amer. Med. Ass.*, 1964, 187/12, 957-958.
LILJESTRAND, A. — Ocular side effects of new drugs. Some viewpoints. *Acta Ophth.*, 1966, 44, 283-289.
LIPKIN, D. et KUSNICK, T. — Pargyline hydrochloride poisening in a child. *J. Amer. Med. Ass.*, 1967, 201, 57-58.
LOWE, R.F. — Amitriptyline and glaucoma. *Med. J. Aust*, 1966, 53, 2, 509-510.
LUBY, E.D. et DOMINO, E.F. — Toxicity of large doses of imipramine and a MAO inhibitor in suicidal intent. *J. Amer. Med. Ass.*, 1961, 177, 68-69.
LUTZOW, A.V. et HOMMER, K. — Influence of some drugs on the ERG of the isolated Rabbit Retina. *Ophtalmologica Additamentum ad vol. 158*, 1969, 158, 647-652.
McCONAGHY, N., KINGSTON, W.R., STEVENSON, H.G., ATKINSON, I., COLE, E. et FENNESSY, L.A. — A controlled trial comparing amitriptyline and protriptyline in the treatment of out-patients depressives. *Med. J. Austr.*, 1965, 52, 2, 403-405.
McDONALD, R. — Tranylcypromine. *Lancet*, 1963, 1, 269.
MANN, A.M. et HESELTINE, G.F.D. — The desmethyl metabolite of imipramine (G 35020) in the treatment of depression : further clinical experience. *Canad. Med. Ass. J.*, 1963, 88/22, 1102-1107.

MANN, A.M. et LAING, W.A.R. — Tranylcypromine cephalgia. *Canad. Med. Ass. J.*, 1963, 89, 1115-1118.

MARKETTE, J.R. et HARRIS, T.H. — Desipramine in treatment of depressive illnesses. *Dis. Nerv. Syst.*, 1964, 25, 42-44.

MAXWELL, M.H., ROTH, S.I., GONICK, H.C. et KLEEMAN, C.R. — Clinical experience with the monoamine oxydase inhibitor, L.L.-serine-N^2 isopropylhydrazide (RO4-1038) in the treatment of hypertension. *Amer. Heart. J.*, 1963, 66/2, 151-163.

MIDWINTER, R.E. — Accidental overdosage of Parstelin. *Brit. Med. J.*, 1962, 2, 1755.

MILLER, R.B. — Tranylcypromine and cheese. *Brit. Med. J.*, 1963, 2, 1593.

NOTE. — Un nouvel inhibiteur de la mono-amino-oxydase : etryptamine acetate monase. *J. Neuropschiat., 2,* suppl. 1, 1961. Analysé dans *Gaz. Hôp. Paris*, 1962, 134, 6, 254.

NYMARK, M. et MOLLER NIELSEN, I. — Reactions due to the combination of monoamine-oxydase inhibitors with thymoleptics, pethidine or methylamphetamine. *Lancet*, 1963, 2, 524-525.

OVERALL, J.E., HOLLISTER, L.E., SHELTON, J., JOHNSON, M. et KIMBELL, I. Jr. — Tranylcypromine compared with dextroamphetamine in hospitalized depressant patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1966, 27, 653.

PALMER, C.A.L. — Toxic amblyopia due to pheniprazine. *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 38.

PATON, D.M. — Hazards of antihypertensive therapy. *S. Afr. Med. J.*, 1964, 38, 31.

PAUFIQUE, L., CHARLEUX, J., AIMARD, G., LEQUIN, M. et MICHAUD, P.M. — Alerte aux I.M.A.O. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1966, 66, 560-562.

Pharm. J. — Safety of drugs. Adverse reactions : monoamine oxidase inhibitors. 1964, 192, 187.

POIRE, R., ANTOINE, F., KUNTZ, G. et ALGA, B. — A propos d'un essai de dépistage systématique des névrites optiques dues aux I.M.A.O. *Presse Méd.*, 1968, 76, 591.

POST, F. — Imipramine in depression. *Brit. Med. J.*, 1959, 2, 1252.

PSYCHOSOMATICS. — The choice of antidepressants in various types of depression. *Psychosomatics*, 1964, 5/2, 107-110.

RIISE, D. — Glaucoma as a contraindication in the use of drugs with slight anticholinergic action. *Nord. Med.*, 1969, 81, 6, 176-178. Analyse in *Med. abst. bull.*, 1970, 275, 15-19, 1726.

ROBERTS, L.M. et MILLER, M.H. — Clinical use of the antidepressant drugs. *Wis. Med. J.*, 1964, 63, 233-240.

ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — The production of foetal abnormalilites in rabbits by imipramine. *Lancet*, 1963, 1, 638.

ROSSELET, E. et FAGGIONO, R. — Glaucome et médicaments psychotropes. Troisième Congrès Europ. Ophtal., Amsterdam, 1968. *Ophtalmologica Additementud ad vol. 158*, 1969, 462-468.

SARAUX, H. — Névrite optique par intoxication médicamenteuse. *Soc. Med. Hôp. et formations sanitaires des Armées*, 17-12-1971 (à paraître).

SCHIRE, I. — 1964 - non publié. Cité par *Brit. Med. J.*, 1964, 1, 1, 578-579.

SHAW, D.M. — Anti-depressants drugs. *Practitioner*, 1964, 192, 12-23.

SICUTERI, F. DEL BIANCO, P.L., FANCIULACCI, M. et ANSELMI, B. — Uno studio farmaco-clinico sull'azione ipotensiva e anticefalalgica della pargilina. *Settim. med.*, 1966, 54, 85.

SIMPSON, J.A., EVANS, J.I. et SANDERSON, I.D. — Amblyopia due to pheniprazine. *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 331.

SOLURS, L.P. — Reactions to amitriptyline (Elavil). Canad. Med. Ass. J., 1963, 89, 274.

SOURDILLE, J. — Névrite optique par inhibiteurs de la monoamine-oxydase (I.M.A.O.). *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1964, 64, 981-990.

SOURS, J.A. — Peripheral edema and tachycardia during tranylcypromine therapy. *Amer. J. Psychiat.*, 1962, 119/6, 584-585.

STARK, J.E. et BETHUNE, D.W. — Amitriptyline poisening. *Lancet,* 1965, 2, 390.
STENBECK, A. — Ocular damage during Catron medication. *Acta Ophtal.,* 1966, 44, 381-385.
STENKULA, S. et WRANNE, I. — Can optic atrophy caused by pheniprazine treatment become aggravated by subsequent Nialamid treatment ? *Acta Ophthal.,* 1966, 144, 387-389.
STOLLER, A. — Tofranil. A new antidepressant drug. *Med. J. Austr.,* 1960, 47, 1, 412-414.
SUTNICK, A.I., WEISS, L.B., SCHINDLER, P.D. et SOLOFF, L.A. — Psychotic reactions during therapy with pargyline. *J. Amer. Med. Ass.,* 1964, 188, 610-611.
THALER, H. — Nialimid (Niamid) in der prophylaktischen Behandlung der Angina pectoris. *Wiener Klin. Wschr.,* 1960, 72, 797-800.
THOMSEN, N.J. — Optic neuritis after treatment with Catran. *Ugeskr. Laeg.,* 1963, 125, 1, 138-139. *Cr. Ophthal. Litt.,* 1963, 17, 238.
TO-DAY'S DRUGS. — Drugs for depression. Principles of treatment. *Brit. Med. J.,* 1963, 1/5324, 173-174.
TODOROV, A. — Les écueils actuels de l'ophtalmologie pour les médecins non ophtalmologues. *Méd. et Hyg., Genève,* 1965, 23, 681, 334-335.
TONKS, C.M. et LIVINGSTON, D. — Monoamineoxydase inhibitors. *Lancet,* 1963, 1, 1323-1324.
VOISIN, — Discussion de SOURDILLE. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1964, 64, 990.
VOISIN, J. et AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1965, 65, I à CXX.
WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical Neuro-Ophthalmology,* III, 2669. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1969.
WORTIS, J. — Psychopharmacology and physiological treatment. *Amer. J. Psychiat.,* 1964, 120, 7, 643-648.
WRANNE, I. — Pheniprazine amblyopia. *Acta Ophthal.,* 1964, 42, 235-242.
YTTEBORG, J. — Optic neuropathy during treatment with Catron. *Acta Ophthal.,* 1966, 44, 377-379.

C. - STIMULANTS DIVERS

Divers médicaments qui ne peuvent être classés parmi les stimulants de la vigilance ou les thymo-analeptiques ont été utilisés en thérapeutique pour stimuler le système nerveux central. Plusieurs d'entre eux n'ont plus qu'un intérêt historique, ou n'occasionnent des manifestations oculaires qu'en cas de surdosage.

La *caféïne :* voir chap. 9.

Le *camphre* est un analeptique cardio-respiratoire. En cas de surdosage, des troubles visuels transitoires ont été observés : **mydriase, papillotement** ou **obscurcissement de la vision** (Grant, 1962), **amblyopie** ou **strabisme** (Walsh et Hoyt, 1969).

L'*Ephédrine :* voir chap. 9.

Le *pentétrazol* (= métrazol, Cardiazol ®) est un stimulant du système nerveux central et, à forte dose, un convulsivant. Les convulsions

sont souvent précédées d'une aura avec **clignement fréquent des paupières** et parfois **mydriase.** Pendant la crise il peut exister un **blépharospasme,** une **mydriase aréflexique,** une **déviation conjuguée des yeux** ou un **strabisme.** Ces symptômes régressent rapidement. Lorsque le dosage est insuffisant pour déclencher une crise de grand mal il peut survenir une attaque de petit mal avec éventuellement des **hallucinations visuelles** des **scotomes scintillants,** de la **chromatopsie,** de la **xanthopsie,** de la **micropsie** ou de la **macropsie.**

Une **anesthésie cornéenne** ou **conjonctivale** persiste quelques minutes après la fin de l'épisode convulsif (Walsh et Hoyt, 1969).

Le *sulfate de strychnine* : l'intoxication aiguë par la strychnine abolit les phénomènes d'inhibition synaptique au niveau du système nerveux central. Cinq à dix minutes après l'absorption du produit surviennent des fasciculations musculaires puis des convulsions généralisées avec opisthotonos et rire sardonique. Il peut s'y associer une **contracture du releveur** de la paupière et une **déviation conjuguée des yeux** (Walsh et Hoyt, 1969).

BIBLIOGRAPHIE

GRANT, M. — *Toxicology of the eye.* Charles C. Thomas, Springfield, 1962.
WALSH et HOYT. — *Clinical Neuro-Ophthalmology.* Williams et Wilkins, Baltimore, 1969.

II. LES PSYCHOLEPTIQUES

Les psycholeptiques ou sédatifs psychiques peuvent être divisés en trois grands groupes :

A. *Les hypnotiques :* l'action de ces médicaments est caractérisée par une dissolution de la conscience vigile, jusques et y compris l'état de sommeil.

B. *Les neuroleptiques* ou *thymoleptiques* ou *tranquillisants majeurs :* ils induisent une diminution des tensions émotionnelles et la production d'un état d'indifférence et de neutralité affective sans pour cela induire un état narcotique.

C. *Les tranquillisants mineurs* ou *anxiolytiques :* ils diminuent les tensions émotionnelles et l'anxiété sans atteindre une puissance suffisante pour suspendre la motilité et sans avoir un effet hypnotique marqué.

A. LES HYPNOTIQUES

La plupart des hypnotiques et en particulier les barbituriques dépriment le système nerveux central et agissent sur la formation réticulée ; celle-ci est la structure du système nerveux central qui joue le rôle le plus important dans les phénomènes d'éveil et de sommeil. A faibles doses les hypnotiques induisent une sédation, à doses moyennes le sommeil et à fortes doses un état voisin de l'anesthésie. Certains nouveaux hypnotiques semblent agir en diminuant les stimuli arrivant au niveau de la formation réticulée (Nitrazepam, Mogadon ®).

I. LES BARBITURIQUES

Les barbituriques, dérivés de l'acide barbiturique, (tableau IV) sont utilisés comme sédatifs, hypnotiques, anesthésiques et anti-convulsivants.

Tableau IV

BARBITURIQUES

Allobarbital	Dial ®
Amobarbital	Amytal ®
Aprobarbital	Noctal ®
Barbital	Veronal ®, Medinal ®
Brallobarbital	Vesperone ®
Butobarbital	Soneryl ®, Supponeryl ®
Butalbital	Plexonal ®
Buthalital	Baytinal ®
Butallylonal	Pernocton ®, Pernoston ®
Butobarbital	Butisol ®, Sonéryl ®
Cyclobarbital	Phanodorme ®, Cyclosédal ®
Heptabarbital	Médomine ®
Hexobarbital	Evipan ®
Méthylphénobarbital	Prominal ®
Methohexital	Brietal ®
Pentobarbital	Nembutal ®
Phénobarbital	Gardenal ®, Luminal ®
Primidone	Mysoline ®
Propallylonal	Noctal ®, Nostal ®
Secobarbital	Seconal ®
Thialbarbital	Kemithal ®
Thiobutabarbital	Inactin ®
Thiopenthotal	Nesdonal ®, Penthotal ®
Thiobarbitone	Ibiton ®
Thioamytal	Surital ®

On peut les diviser en trois groupes en fonction de leur durée d'action :

— à longue durée d'action : *sédatifs :* méthylphénobarbital (Prominal ®), phénobarbital (Gardénal ®, Luminal ®, Véronal ®).

— à durée d'action moyenne ou courte : *hypnotiques :* amobarbital (Amytal®), Butobarbital (Butisol ®), pentobarbital (Nembutal ®), sécobarbital (Seconal ®)...

— à très courte durée d'action : *anesthésiques :* thiopental (Nesdonal ®, Pentothal ®), hexobarbital (Evipan ®)...

Les **troubles oculo-moteurs** dus à l'intoxication barbiturique varient de la légère perturbation de la vision binoculaire aux troubles du contrôle moteur lors de la fixation et du regard latéral.

A. Chez le sujet normal, une dose de barbiturique insuffisante pour interférer avec la vigilance peut :

1) induire un nystagmus dans le regard latéral ou vertical. Il s'agit usuellement d'un nystagmus à saccades avec une composante rapide dans le sens du regard. Le nystagmus est plus prononcé pour l'œil en abduction. La fréquence varie de 4 à 10 cycles par seconde chez un même sujet (Bender, 1946, Bergmann et coll., 1952). Un nystagmus s'observe à fortiori lors de la prise de doses toxiques (Somers, 1958, environ 500 mg/jour de *luminal*...).
2) déprimer ou abolir le nystagmus optocinétique (Bender, 1946, Bergmann et coll., 1952). Pour Rashbass et Russel (1961), ce phénomène est dû à l'altération des mouvements de poursuite.
3) réduire la vélocité des mouvements oculaires (Bergmann et coll., 1952) : l'aptitude d'un œil à suivre le mouvement lent d'un objet mobile est aboli ; l'œil se déplace par une suite de secousses irrégulières, en refixant chaque fois le test lumineux en mouvement (Rashbass, 1959, *Thiopenthotal* intraveineux, 100 mg).
4) altérer la convergence et la divergence, ce qui se traduit par une tendance à l'ésophorie pour la vision éloignée et à l'exophorie pour la vision rapprochée. L'amplitude de fusion est réduite et le punctum proximum de convergence s'éloigne (Westheimer et Rashbass, 1961, *amobarbital,* 350 mg ; Westheimer, 1963, *amobarbital,* 260 mg). Le trouble de la convergence se traduit par une diminution du rapport convergence accommodative/accommodation avec un relâchement apparent de la syncinésie accommodation convergence (Westheimer, 1963, *amobarbital,* 260 mg). La convergence peut même être abolie (Bergmann et coll., 1962).

Lors de l'intoxication aux barbituriques, les fins mouvements de fixation disparaissent avant l'apparition du nystagmus à ressort dans le regard latéral ; lorsque l'intoxication aux barbituriques évolue vers

la narcose, le nystagmus optocinétique puis, la phase rapide de nystagmus vestibulaire sont abolis. Si le patient est dans le coma, toute réaction à une stimulation visuelle est supprimée. Lors de la récupération, la motilité oculaire se normalise en sens inverse (Walsh et Hoyt, 1969).

B. Chez le sujet présentant un nystagmus congénital ou acquis, l'injection intraveineuse d'*amobarbital* est susceptible de :

1) provoquer la disparition rapide du nystagmus préexistant en position primaire ; au cas où il existe de l'oscillopsie, le patient est conscient de sa disparition (Bender, 1946 ; Bergman et coll., 1952).

2) modifier le nystagmus en position latérale (Bergman et coll., 1952).

Une **mydriase** avec diminution du réflexe photomoteur n'existe qu'au cours de l'intoxication.

Les barbituriques à action rapide et brève (*thiopenthotal,* Penthotal ®), administrés en quantité suffisante pour induire une anesthésie abaissent de façon spectaculaire la **pression intra-oculaire** chez le sujet normal et chez le sujet glaucomateux (Panzardi, 1947, Kornblueth et coll., 1959, Manna, 1960, Peczon et Grant, 1964). Par contre une dose sédative de *pentobarbital* (100 mg), unique ou répétée à quatre heures d'intervalle, au moment où la courbe nycthémérale permet de prévoir une élévation de la pression intra-oculaire, ne modifie la courbe tensionnelle que dans deux cas sur dix-huit. Dans ces cas favorables, la réduction de l'ophtalmotonus est discrète et inconstante (Peczon et Grant, 1964). L'action de doses sédatives de divers barbituriques à action relativement longue sur la pression intra-oculaire semble minime. L'interprétation des données est souvent sujette à caution en l'absence d'étude des fluctuations spontanées de la pression intra-oculaire.

Des épisodes d'**amaurose** ont été décrits après intoxication aux barbituriques (Hallaver, 1910, *barbital,* Gutmann, 1910, *barbital,* 4 g, Terrien, 1924, *barbital,* 2,5 g, Franceschetti et Doret, 1947, *barbital,* 19 comprimés). L'évolution peut se faire soit vers la cécité avec atrophie optique (Hallaver, 1910) soit vers la restitution ad integrum (Gutmann, 1910, Terrien, 1924).

En cas d'intoxication chronique par les barbituriques la **fréquence critique de fusion** objective est normale (Wadensten, 1956) mais, com-

me l'ont montré Ideström (1954) et Vanysek (1957), la FCF subjective est abaissée.

Les barbituriques peuvent être dans de nombreux cas à l'origine d'un **syndrome de Lyell** (Chap. 22).

La Primidone
(utilisée dans le traitement de l'épilepsie)

Les manifestations oculaires induites par la Primidone (Mysoline ®) résulteraient, du moins en partie, de la biotransformation de ce médicament à raison de 25 % en phénobarbital.

A la dose unique de 250 mg per os, cette substance n'influence pas la **pression intra-oculaire.** (Etude de deux cas, Peczon et Grant, 1964.)

Une femme de 25 ans, prenant de la primidone à la dose de 250 mg trois fois par jour (associée à de la mésantoïne) a présenté au sein d'un tableau de confusion mentale un **nystagmus horizontal** bilatéral et une **anisocorie** (Plaa et coll., 1958).

La prise accidentelle de trois comprimés de primidone peut être à l'origine d'un accident neurologique aigu avec hyperréflectivité généralisée, clonus, cutané plantaire en extension, signes cérébelleux, **ptosis unilatéral** et **strabisme** (Ajax, 1966).

II. LES HYPNOTIQUES NON BARBITURIQUES

De nombreux hypnotiques non barbituriques sont utilisés en clinique (tableau V) ; certains sont de synthèse récente.

Il n'est nullement prouvé que ces nouvelles substances présentent moins de risque que les barbituriques, en cas de surdosage ou d'intoxication chronique (accoutumance). L'inverse est même vrai pour certains de ces produits.

Des incidents neuro-ophtalmologiques n'ont été observés qu'avec quelques hypnotiques non barbituriques : la *glutéthimide,* le *méthylprylon,* l'*hydrate de chloral,* l'*ethchlorvynol,* le *méthyl pentynol,* la *paraldéhyde* et la *thalidomide.*

La *Glutéthimide* est un hypnogène qui possède une action anti-cholinergique pouvant déterminer une **mydriase** (Engelmeier, 1959, Huttenlocher, 1960, Greve et Schoenberg, 1961, Maher et coll., 1962, Henkens, 1968, Walsh et Hoyt, 1969). Ce médicament peut induire un **nystagmus ataxique** (Bush et Engelmeier, 1959, Huttenlocher, 1960, Greve et Schoenberg, 1961, Maher et coll., 1952, Lingl, 1966,

Tableau V

LES HYPNOTIQUES NON BARBITURIQUES

I. *Dérivés de la pipéridine-dione*	
dihydroprylon	Sédulon ®
glutéthimide	Doridène ®
méthylprylon	Noludar ®
pyrithyldione	Persédon ®
	Peroben ®
	Dormosan ®
II. *Carbamates*	
éthinamate	Valamine ®
hexapropymate	Mérinax ®
III. *Alcool et aldéhydes*	
hydrate de chloral	officinal
	Duphanox ®
ethchlorvynol	Placidyl ®
méthyl pentynol	N-Oblivon ®
paraldéhyde	officinal
IV. *Uréïdes à chaîne ouverte*	
ectylurée	Nostyn ®
	Pacétin ®
isopropylallylacétylurée	Sedormid ®
V. *Divers*	
carbromal	Adaline ®
methaqualone	Cateudyl ®
	Isonox ® (+ Etodroxizine)
	Noxal ®
	Noxybel ®
	Révonal ®
	Toquilone ®
Thalidomide	Contergan ®
	Softénon ®
Nitrazépam	Mogadon ® (voir tranquillisants mineurs).

Henkes, 1968) ou très exceptionnellement un syndrome pseudomyasthénique.

Une jeune femme de 29 ans a présenté des **épisodes de diplopie** après ingestion quotidienne de 1 g à 1,5 g de gluthétimide. La réversibilité de la diplopie, lors de l'injection de chlorure d'édrophonium suggérait le diagnostic de myasthénie grave. Toute diplopie a cependant disparu après l'arrêt de l'ingestion de glutéthimide (Salatich, 1965).

Dans certains cas d'intoxication aiguë il peut exister de l'**œdème papillaire** (Linton, 1966).

Le *Méthylprylon* peut en cas de surdosage déclencher une **mydriase** et un **nystagmus** (Henkes, 1968).

La *Carbamate de méthylpentynol* (N-Oblivon ®) est un alcool tertiaire avec des propriétés sédatives de courte durée. Il a été introduit en dentisterie pour réduire l'appréhension.

Cette drogue est susceptible de produire de l'ataxie et du **ptosis.** Elle est contre-indiquée pour les conducteurs d'un véhicule (To-Day's Drugs, 1963).

En cas d'intoxication on observe une **mydriase,** un **nystagmus** dans le regard latéral, de la **diplopie,** un **ptosis,** une perte du tonus des muscles faciaux, de la dysarthrie, du tremblement de la langue et de l'ataxie (Bartholomew et coll., 1958).

L'*Hydrate de chloral,* dérivé chloré de l'alcool éthylique, a été introduit en thérapeutique en 1896 : il reste l'un des hypnotiques les plus sûrs et les plus fidèles (To-Day's drugs, 1963).

Aux doses thérapeutiques les **mouvements oculaires** et en particulier la **convergence,** peuvent être perturbés. **Ptosis** et **miosis** ont été signalés (Grant, 1962).

Dans l'intoxication chronique au chloral, Margett (1950) a observé de la faiblesse musculaire, des myalgies, des modifications des réflexes, des convulsions épileptiformes, des vertiges, des céphalées, des **paralysies oculo-motrices** et la « **vision trouble** ». Des épisodes d'**amaurose transitoire** ont été décrits mais la relation causale n'est pas prouvée (de Schweinitz, 1896 et Lewin et Guillery, 1913).

Lors du surdosage on peut observer une **mydriase.**

Dans le délire dû au chloral, il peut exister des **hallucinations visuelles,** le plus souvent de type lilliputien (de Clerambault, 1942).

L'intolérance à l'hydrate de chloral n'est pas exceptionnelle. Elle se manifeste entre autre par un **oedème palpébral,** de l'**hyperhémie,** de l'**oedème conjonctival** et du **larmoiement** (Uhthoff, 1901, Lewin et Guillery, 1913 et Sattler, 1932).

Binet et coll. (1946) ont observé chez un patient comateux par intoxication au *chloralose* (association de chloral et de glucose) un **nystagmus** et du **ptosis.** Ils l'attribuent à un syndrome transitoire du noyau rouge.

Ethchlorvynol

Lors de l'intoxication chronique (1 à 3 g par jour), il peut exister de la **diplopie** associée à des céphalées, de l'ébriété, des vertiges, de la dysarthrie et de l'ataxie (Millhouse et coll., 1966) ou des convulsions suivies d' **hallucinations** auditives ou **visuelles** (Cahn, 1959). De même

lors de l'intoxication aiguë, Hudson et Walker (1961) ont observé chez une femme de 41 ans, de la **diplopie,** une **vision trouble** et de l'**anisocorie,** associées à de la faiblesse généralisée, du déséquilibre, des douleurs musculaires et de la confusion.

Lawton Smith rapporte deux cas de **névrite optique** en cours de traitement à l'ethchlorvynol.

Des **hallucinations,** le plus souvent **visuelles** et auditives, parfois associées à du grand mal, peuvent exister lors du sevrage (Cahn, 1959 ; Hudson et Walker, 1961 ; Aycrigg, 1964 ; Blumenthal et Reinhart, 1964).

La *Paraldéhyde* est un liquide incolore et à l'odeur aliacée. C'est un hypnotique et sédatif peu toxique.

Aux doses thérapeutiques elle induirait un **miosis** comparable à celui qui s'observe pendant le sommeil (Uhthoff et Metzger, 1931). La **mydriase** (Lewin et Guillery, 1913) existe en cas de surdosage.

Les **hallucinations visuelles** (Heiman, 1942) apparaissent en cas d'intoxication aiguë ou chronique (toxicomanie) mais sont plus fréquentes à la période de sevrage (Walsh et Hoyt, 1969).

Le réflexe de toux que provoque l'injection intraveineuse du médicament a été mis à profit pour déterminer le temps circulatoire. Walsh et Hoyt (1969) signalent un accident vasculaire cérébral consécutif à la dissémination de petits embols ou à un spasme de vaisseaux cérébraux.

Un sujet de race noire âgé de 39 ans et atteint d'artériosclérose avec hypertension et décompensation cardiaque présente peu après l'injection de paraldhéhyde un violent épisode de toux paroxystique avec **vision trouble** aux deux yeux. Le deuxième jour : **hémianopsie homonyme** gauche avec anesthésie de l'hémiface gauche et **abolition du réflexe cornéen.** Le déficit hémianopsique a persisté jusqu'au décès survenu trois mois plus tard.

Thalidomide

L'effet tératogène de la thalidomide (Softénon ®, Contergan ®) a été évoqué par Lenz en novembre 1961. Depuis cette communication verbale d'innombrables articles ont été consacrés à ce problème.

Cet hypnotique non barbiturique, synthétisé en 1956 est retiré du commerce depuis fin 1961. Son ingestion par une femme enceinte entre la quatrième et la huitième semaine de la grossesse provoquerait des malformations foetales dans 5 à 20 % des cas.

Les malformations congénitales observées sont multiples : anomalie des bras (amélie, phocomélie atypique avec absence de pouce, et parfois des autres doigts, aplasie du radius), déficit des os longs des jambes, en particulier du fémur et du tibia, absence de pavillon auriculaire, hémangiome du nez et de la lèvre supérieure, atrésie de l'œsophage, du duodénum ou de l'anus, anomalies cardiaques, aplasie de la vésicule biliaire, de l'appendice... (Lenz, 1962).

Le système nerveux n'est en général pas affecté et le pourcentage de débilité mentale ne semble pas plus important parmi ces enfants malformés qu'au sein d'une population normale.

AU POINT DE VUE OCULAIRE il existe deux types de malformations :

— des **malformations colobomateuses** le plus souvent associées à des malformations au niveau des membres et témoignage d'une atteinte foetale entre le 40 et 42e jour ;

— des **atteintes de la musculature oculaire et faciale** souvent associées à des malformations des oreilles, probablement par interférence dans le développement des structures nucléaires ou supranucléaires entre le 35 et 39e jour du développement foetal.

Les **anomalies de la motilité oculaire** sont très fréquentes touchant dans certaines séries 50 % des enfants (Zetterstroem, 1966).

L'atteinte de l'**abduction** prédomine (Lenz et Knapp, 1962 ; Miehlke et Partsch, 1963 ; Otto, 1963 ; Papst, 1963 ; Schmidt Mumm, 1963 ; D'Avignon et Barr, 1964 ; Cullen 1964 ; Cullen, 1966 ; Zetterstroem, 1966). Elle est le plus souvent bilatérale (Papst, 3 cas, 1963 ; Schmidt Mumm, 14 cas, 1963 ; Zetterstroem, 13 cas, 1966), parfois unilatérale (Papst, 4 cas, 1966 ; Otto, 2 cas, 1963 ; Zetterstroem, 4 cas, 1966 ; Rafuse, 2 cas, 1967).

La **paralysie faciale** est souvent associée à l'atteinte de l'abduction (Otto, 1 cas, 1963 ; Papst, 7 cas, 1963 ; Schmidt Mumm, 1966 ; D'Avignon et Barr, 1964 ; Unger, 1966 ; Rafuse et coll., 2 cas, 1967).

L'**ophtalmoplégie** peut être **totale**, **intrinsèque** et **extrinsèque** (Cullens, 1966).

D'autres troubles de la motilité oculaire ont été décrits : une **hypertropie** (Gilkes et Strode, 1963) une **exotropie** alternante (Rafuse et coll., 1967) ou une **paralysie du grand oblique** associée à une hydrocéphalie avec retard mental et surdité (Rafuse et coll., 1967).

Des **malformations colobomateuses** existent chez quelque 25 % des enfants présentant des lésions au niveau des membres. Elles tou-

chent l'**iris,** la **choriorétine** et la **papille** (Gillis, 1962 ; Gilkes et Strode, 1963 ; Honneger et Pape, 1963 ; Otto, 1963 ; Papst, 1963 ; Casanovas et Carbonell, 1964 ; Cullen, 1964 ; Zetterstroem, 1966) et s'accompagnent souvent de **microphtalmie** (Cullen, 1966 ; Schmidt Mumm, 1966 ; Zetterstroem, 1966) parfois avec **hypoplasie unilatérale de l'orbite** (Cullen, 1966). Dans un cas l'examen anatomo-pathologique a révélé une **dysplasie rétinienne** (Casanovas et Carbonnel, 1964). Un cas d'**anophtalmie** clinique a été publié par Cullen (1966).

D'autres malformations oculaires sont rapportées dans la littérature : **papille noire** (Dannheim, 1968), **mégalo-papille** (Zetterstroem, 1966), **pigmentation rétinienne** anormale (Cant, 1966), **aplasie bilatérale de la macula avec nystagmus** (Zetterstroem, 1966), **épicanthus** (Schmidt Mumm, 1966), **épiphora** bilatéral sans obstruction des voies lacrymales (Zetterstroem, 4 cas, 1966), **mégalocornée** (Schmidt Mumm, 1 cas, 1966), **cataracte** (Schmidt Mumm, 4 cas, 1966) et **uvéite** (Schmidt et Mumm, 3 cas, 1966).

BIBLIOGRAPHIE

AJAX, E. T. — An unusual case of primidone intoxication. *Dis. Nerv. Syst.* 1966, 27, 10, 660.

D'AVIGNON, M. et BARR, B. — Ear abnormalities and cranial nerve palsies in thalidomide children. *Arch. Otolaryng,* 1964, 80; 136-140.

AUBERTIN, E., AUBERTIN, J., VERIN, PH., APARICIO, M. — Syndrome de Lyell — Guérison avec séquelles oculaires. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.,* 1966, 73, 1, 61.

AYCRIGG, J. — Two cases of withdrawal from ethchlorvynol. *Amer. J. Psy chiatr.,* 1964, 120, 1201-1203.

BARANY, E.H. et HALLDEN, D. — Influence of some central depressant on reciprocal inhibition between two retinae as manifested in retinal rivalry. *Acta Physiol. Scand.,* 1947, 14, 296-316.

BARTHOLOMEW, A.A., CHAPPEL, P., MARLEY, E. et CHAMBERS, J.S.W — Methylpentynol carbamate and liver function. *Lancet,* 1958, 1, 346-347.

BENDER, M.B. — Effect of barbiturates on ocular movements (Nystagmus). *Confin. Neurol.,* 1946, 7, 144-147.

BENDER, M.B. et BROWN, C.A. — The character of the nystagmus induced by amytal in chronic alcoholics. *Amer. J. Ophthal.,* 1948, 31, 825-828.

BENDER, M.B. et GORMAN, W.F. — Vertical nystagmus on direct forward gaze with vertical oscillopsia. *Amer. J. Ophthal.,* 1949, 32, 967-972.

BENDER, M.B. et O'BRIEN, F.H. — The influence of barbiturate on various forms of nystagmus. *Amer. J. Ophthal.,* 1946, 29, 1541-1552.

BERGMAN, P.S., NATHANSON, M. et BENDER, M.B. — Electrical record ings of normal and abnormal eye movements modified by drug. *Arch. Neu rol. Psychiatr.,* 1952, 67, 357-374.

BINET, L., TANRET et CASTAIGNE, P. — Syndrome transitoire du noyau rouge à la suite d'une intoxication par le chloralose. *Bull. et Mém. Soc. Méd Hôp. Paris,* 1946, 62, 293.

BLUMENTHAL, M. et REINHART, M. — Psychosis and convulsion following withdrawal of etchlorvynol. *J. Amer. Med. Ass.,* 1964, 190, 154-155.

BUSCH, W. et ENGELMEIER, M.P. — Doriden-Rausch. *Nervenarzt,* 1959 30, 516-518.

CAHN, C.H. — Intoxication by ethchlorovynol (Placidyl). Report of four cases *Canad. Med. Ass. J.*, 1959, 81, 733-734.
CANT, J.S. — Minor ocular abnormalities associated with thalidomide. *Lancet* 1966, 1, 7447, 1134-113 .
CASANOVAS, J. et CARBONELL, M. — Malformaciones oculares en la embiopatia thalidomidica. *Arch. Soc. Oftal. hispamer,* 1964, 24, 947-955
CLERAMBAULT, G. (de) — Du diagnostic différentiel des délires de cause chloralique. Œuvre psychiatrique tl 145-210. *Presses Universitaires de France Paris,* 1942.
CULLEN, J.F. — Ocular defects in thalidomide babies. *Brit. J. Ophthal.*, 1964, 48, 3, 151-153.
CULLEN, J.F. — Teratogenic agents and thalidomide. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.*, 1966, 86, 101-113.
CULLEN, J.F. — Ocular and ocular muscle anomalies in thalidomide children. *Brit. Orthopt. J.*, 1967, 24, 2-14.
CULLEN, J.F. — Eye defects in thalidomide children. *Cong. intern. Ophthal., Mexico,* 8-14 mars 1970.
DANNHEIM, R. — Papillenveränderung bei Thalidomid-Dysmelie (« Schwarze Papille »). *Klin. Mbl. Augenh.*, 1968, 152, 1, 108.
DELCROIX, G. — Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell. *Thèse Lyon,* 1967.
EUZIERE, J., VIDAL, J., VIALLEFONT, H. et BERT, J.M. — Coma barbiturique avec xanthopsie passagère consécutive. *Rev. Oto-Neuro Ophtal.*, 1934 12, 344-346.
FINK, A.I. — Changes in the angioscotoma associated with the oral administration of Evipal. *Amer. J. Ophthal.*, 1946, 29, 1258-1262.
FRANCESCHETTI, A. et DORET, M. — Amaurose après intoxication aiguë aux barbituriques. *Rev. Oto-Neuro Ophtal.*, 1947, 19, 91-92.
GARDNER, P.L. — Heterophoria reaction to barbiturate as fonction of initial (habitual) phoria. *Arch. Ophthal.*, 1964, 72, 32-33.
GILKES, M.J. et STRODE, M. — Ocular anomalies in association with developmental limb abnormalities of drug origin. *Lancet,* 1963, 1, 1026-1027.
GILLIS, L. — Thalidomide babies : management of limb defects. *Brit. Med. J.* 1962, 2, 647-651.
GRANT, M. — *Toxicology of the Eye.* Charles C. Thomas, Springfield, 1962.
GREVE, W. (von), et SCHOENBERG. — Sucht und Entziehungserscheinungen bei barbituratfreien schlafmitteln. *Dtsch Med. Wschr.*, 1961, 86, 1606-1608.
GUTMANN. — Société d'ophtalmologie de Heidelberg, 1910, cité d'après Terrien.
HALLAUER. — Société d'ophtalmologie de Heidelberg, 1910, cité d'après Terrien.
HEIMAN, M. — Visual hallucination during paraldehyde addiction. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1942, 96, 251-160.
HENKES, H.E. — Oogafwykingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik. *Staflen's wetenschappelijke uitgeversmaatschappij N.V., Leiden,* 1968.
HONNEGER, H. et PAPE, R. — Thalidomid und angeboren Fehlbildungen der Augen. *Ber Dtsch Ophthal.*, 1963, 65, 222-227.
HUDSON, H.S. et WALKER, H.I. — Withdrawal symptoms following ethchlorovynol (Placidyl) dependence. *Amer. J. Psychiatr.*, 1961, 118, 361.
HUTTENLOCHER, P.R. — Accidental gluthetimide intoxication in children. *New England J. Med.*, 1963, 269, 1, 38-39
IDESTROEM, C. — Flicker-fusion in chronic barbiturate usage. *Acta psychiatr. scand.*, 1954, suppl. 91, 95.
JOHNSON, F.A. et VANBUREN, H.C. — Abstinence syndrome following gluthetimide intoxication. *J. Amer. Med. Ass.*, 1962, 180, 1024-1027.
LAPORTE, J. — Farmacos v malformaciones congenitas. *Ann. Med. Barcelone,* 1964, 3, 1, 71-92.
LAWTON SMITH, J. — Cité d'après Walsh et Hoyt, p. 2646.
LENZ, W. — Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet,* 1962, 1, 45-46.

LENZ, W. — Discussion à la Rhein-Westf Kinder ärztevereinigung à Düsseldorf, le 18-11-1961.

LENZ, W. — Das thalidomid-Syndrom. *Fortschr. Med.*, 1963, 81, 148-155.

LENZ, W. et KNAPP, K. — Die thalidomid Embryopathie. *Dtsch Med. Wschr.*, 1962, 87, 1232-1242.

KORNBLUETH, W., ALADJEMOFF, L., MAGORA, F. et GABBAY, A. — Influence of general Anesthesia on Intraocular Pressure in Man. *Arch. Ophthal.*, 1959, 61, 84-87.

LEWIN, L. et GUILLERY, H. — Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. 2e éd., 2 vol., Berlin, *August Hirschwald*, 1913.

LINGL, F.A. — Irreversible effects of gluthetimide addiction. *Amer. J. Psychiatr.*, 1966, 123, 3, 349-351.

LINTON, A.L. — Treatment of gluthetimide intoxication. *Scot Med. J.*, 1966, 11/8, 295.

MAHER, J.F., SCHREINER, G.E. et WESTERVELT, F.B. — Acute gluthetimide intoxication. *Amer. J. Med.*, 1962, 33, 70-82.

MANNA, F. — Intrabulbar Pressure in course of general anesthesia. *Klin. Oczna*, 1960, 30, 41-47.

MARGETTS, E.L. — Chloral Delirum. *Psychiatr. Quart.*, 1950, 24, 278-299.

MIEHLKE, A. et PARTSCH, C.J. — Ohrmissbildung, Fazialis-und adbuzenslähmaung als Syndrom der Thalidomid-Schädigung. *Arch. Ohr. Nas. u. Kehlk*, 1963, 181, 154-174.

MILLHOUSE, J., DAVIES, D.M. et WRAITH, S.R. — Chronic ethchlorvynol intoxication. *Lancet*, 1966, II, 1251.

OTTO, J. — Conterganschäden mit Augenbeteiligung. *Ber. Dtsch. Ophthal.*, 1963, 65, 220-222.

PANZARDI, D. — Sul comportamento dei riflessi corneale e pupillare della tensione oculare et della pressione delle arteria centrale retinica nella narcosi da pentothal, possibilita d'uso del nuovo anestetico in chirurgia oculare. *Boll. Oculist*, 1947, 27, 570-580.

PAPST, W. — Paralytischer Strabismus infolge paradoxer Innervation. *Ber. Dtsch Ophthal. Ges.*, 1965, 67, 84-101.

PECZON, D.J. et GRANT, M.W. — Sedatives, stimulants and intra-ocular pressure in glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1964, 72, 179-188.

PLAA, G.I., FUJIMOTO, J.M. et HINE C.H. — Intoxication from primidone due to its biotransformation to phenobarbital. *J. Amer. Med. Ass.*, 1958, 16, 8, 1769-1770.

RAFUSE, E. et ARSTIKAITIS, M.J. — Eye Findings in 20-thalidomide babies. *Amer. J. Ophthal.*, 1965, 62, 5, 982.

RAFUSE, E.V., ARTIKAITIS, M.J. et BRENT, H.P. — Ocular findings in thalidomide children. *Canad. J. Ophthal*, 1967, 2, 3, 222-225.

RASHBASS, C. — Barbiturate nystagmus and the mechanism of visual fixation. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1959, 183, 897-899.

RASHBASS, C. et RUSSELL, G.F.M. — Action of barbiturate drug (amylobarbitone sodium) on the vestibulo-ocular reflex. *Brain*, 1961, 84, 329-335.

RIVET, L. et SAMBRON, J. — Amaurose toxique passagère suivie de chloropsie à la suite d'un coma barbiturique traité par de la strychnine. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, III, 50, 17-19.

SALATISCH, J.S. — Pseudomyasthenia gravis related to Gluthetimide therapy. *J. la Med. Soc.*, 1965, 117, 9, 287.

SATTLER, C.H. — Augenveränderungen bei Intoxikationen. *Kurzes Handbuch der Ophthalmologie*. Vol. 7, 229, 296, Berlin, Julius Springer, 1932.

SCHMIDT-MUMM, E. — Über Augenmissbildungen beim Dysmeliesyndrom. *Klin. Mbl. Augenheik.*, 1966, 148, 1, 150-156.

DE SCHWEINITZ, G.E. — Toxic amblyopias. *Philadelphia*. Lea Brothers, 1896.

SCHOTT. — Conterganschaden und Augenmissbildung. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1963, 143, 4, 599.

SOMERS, C.J.A. — Een geval van chronische barbituurzuurvergiftiging. *Ned. Milit. Geneesk. Tijdschr.*, 1958, II, 277-282.
TERRIEN, F. — Neuro-rétinite et amblyopie passagère par ingestion de véronal. *Arch. Ophtal.*, 1924, 41, 204-206.
THIEL, R. — Über die Entstehungsursache des primären Glaucoms : Neue Untersuchungen über die zentral-nervöse Regulation des Augendruckes und über Alterveränderungen der Augengewebe. *Buech. Augenarzt.*, 1952, 21, 9-52.
TO-DAY'S DRUGS. — Hypnotics -2 Non barbiturates. *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 107-108.
TO-DAY'S DRUGS. — Tranquillizers. *Brit. Med. J.*, 1963, 2, 163-164.
TSUTSUI, J. — Improvement of visual acuity by amobarbital combined with pleoptic. *Amer. J. Ophthal.*, 1966, 62, 1171-1176.
UHTHOFF, W. et METZGER, E. — Die Schifte und die pharmacologische Beeinflussung des Sehens. *Handb. d. norm. u. Path. Physiol.*, 1931, 12 (2), 812-833.
UHTHOFF, W. — Augenstörungen bei Vergiftungen. *Gräfe Sämisch, Handbuch der Augenheilkunde*, 2e ed, vol. 2, chap. 22 (1re partie), 1901.
VANYSEK, J. — Über das physiologische und pathologische elektroretinogramm des Verschmelzungsphänomens. Elektroretinographie. *Hamburger Symposium*, 1956, *Bibl. Ophthal.*, 1957, 48, 108.
WADENSTEN, L. — The use of flicker electroretinography in the human eye. *Acta Ophthal.*, 1956, 34, 311-340.
WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical Neuro-ophthalmology*. Ed. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1969, tome 3, 2640.
WESTHEIMER, G. — Amphetamine, barbiturates and accommodation-convergence. *Arch. Ophthal.*, 1963, 70, 830-836.
WESTHEIMER, G. et RASHBASS, C. — Barbiturates and eye vergence. *Nature*, 1961, 191, 833-834.
WILBRAND, H. et SAENGER, A. — *Die Neurologie des Auges*. J.F. Bergmann, Wiesbaden, 1901.

B. LES NEUROLEPTIQUES

Les neuroleptiques sont des médicaments qui freinent, qui déprimment l'activité mentale du sujet. Ils constituent un groupe de médicaments distinct des tranquillisants (comme le méprobamate, les benzodiazépines...), des antidépresseurs (comme l'imipramine, l'amitriptyline...) et des autres classes de produits psychotropes.

Ces médicaments peuvent être classés en diverses catégories, en fonction de leur structure chimique ou de leur mécanisme d'action :

1. Les *Phénothiazines* et *Thioxanthènes :* chlorpromazine, thioridazine, fluphénazine...

2. Les *Butyrophénones :* halopéridol, triflupéridol, fluspiriline, pimozide...

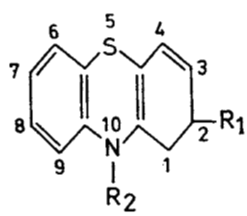
3. Les *Alcaloïdes du Rauwolfia :* du fait de leur mode d'action, on peut y associer la *tétrabénazine,* la *benzquinamide.*

I. LES PHENOTHIAZINES

Le *bleu de méthylène,* synthétisé par Caro en 1876 est le premier dérivé de la phénothiazine introduit en médecine. Ehrlich et Leppmann (1890) ont mis en évidence les propriétés analgésiques du colorant. Konzett (1938) a montré ses propriétés hypnotiques.

L'usage des phénothiazines comme moyen thérapeutique débute avec la découverte d'un antihistaminique puissant par Halpern et Ducrot (1946) : la *prométhazine* (Phenergan ®). La même année, la *diéthazine* (Diparcol ®) est reconnue pour son efficacité vis-à-vis du tremblement parkinsonien (Sigwald et coll., 1946). En 1951, le cocktail lytique utilisé par Laborit et Huguenard, comme hypothermisant contient de la *prométhazine* (Phénergan ®) et de la *chlorpromazine* (Largactil ®). Les propriétés antipsychotiques de cette substance ont été révélées en 1952 (Delay et coll.), date qui ouvre l'ère de la psychopharmacologie, qui depuis lors s'est enrichie d'innombrables dérivés phénothiaziniques.

Les phénothiazines se caractérisent par leur noyau :



les substitutions en position 2 et au niveau de l'azote en position 10 sont à la base de la plupart des dérivés utilisés en clinique.

On peut diviser les phénothiazines en trois groupes selon que la chaîne de substitution au niveau de l'azote, situé en position 10, est une chaîne aliphatique, ou qu'elle contient un noyau pipéridine ou pipérazine (tableau VI).

Ces substances ont des propriétés pharmacologiques communes mais avec des différences quantitatives.

Celles-ci peuvent, dans un certain nombre de cas, être reliées à la structure de la molécule et en particulier aux substitutions de l'atome d'azote en position 10 (Bruecke et coll., 1969).

Les composés avec, à ce niveau, une chaîne de substitution dialkylaminoalkyl, constituée de deux atomes de carbone sont fréquemment antihistaminiques (*prométhazine,* Phénergan ®) ou cholinolytiques

Tableau VI
LES PHENOTHIAZINES

A. *Avec chaîne aliphatique*

Promazine	Prazine ®, Sparine ®, Protactyl ® Verophen ®
Chlorpromazine	Largactil 4560 RP, Megaphen, Thorazine ®, Hibernal ®
Methopromazine	Mopazine ®, Tentone ®
Acepromazine	Plegicyl ®, Notensil ®, Soprintin ®
Trifluopromazine	Siquil ®, Psyquil, Vesprin ®, Vespral ®, SKF 4648
Aminopromazine	Lorusil ®, Lispamol ®
Trimeprazine	Nedeltran ®, Temaril ®, Theralène ®, Panectyl ®, Repeltin ®, Vallergan ®
Levomepromazine	Minozinan, Nozinan ®, 7044 RP, Neurocil ®, Veractil ®,
Promethazine	Phenergan ®, 3277 RP, Atosil ®
Propiomazine	Largon ® Wy-1559, Dorevane ®
Diéthazine	Diparcol ®
Phénopropazine	Parsidol ®

B. *Avec noyau piperidine dans la chaîne latérale*

Mepazine - (pecazine)	Pacatal ®, Lacumin ®
Thioridazine	Melleril ®, Mellaril ®
Mesoridazine	Serentil ® TPS 23
Pipamazine	Mornidine ®
Piperacetazine	Quide ®
Propiniciazine	Neuleptil ® 8909 RP, Aolept ®

C. *Avec noyau piperazine dans la chaîne latérale*

Perazine	Taxilan ®
Prochlorperazine	Compazine ®, Stemetil ®, Temetil ®
Trifluoperazine	Terfluzine ®, Stelazine ®, Jatroneural ®
Thiethylperazine	Torecan ®
Thioproperazine	Majeptil ®, 7843 RP, Vontil ®
Butyrylperazine	Randolectil ®
Perphenazine	Trifalon ®, Decantan ®, Fentazin ®
Fluphenazine	Anatensol ®, Sevinol ®, Permitil ®, Omca ®, Prolixin ®, Moditen ®
Acetophenazine	Tindal ®
Carphenazine	Prokethazine, Wy 2445
Thiopropazate	Dartal ®, Dartilan ®, Dartalan
Dixyrazine	Esucos ®
2- Trifluoromethyl-10 (53-(1-Hydroxyethyl)	Pasaden, D 775

(*diéthazine,* Diparcol ®), tandis que les composés avec une chaîne de substitution dialkylaminoalkyl constituée de trois atomes de carbone sont essentiellement neuroleptiques (*promazine,* Prazine ®).

L'adjonction à cette chaîne de substitution de l'azote en position 10 d'un noyau pipéridine terminal (*mépazine*), réduit l'action sédative de la substance tandis que l'adjonction d'un noyau pipérazine augmente généralement l'effet antipsychotique et les manifestations extra-pyramidales.

Les complications oculaires liées à la prise de phénothiazine sont de deux types différents :

1) d'apparition précoce : elles résultent le plus souvent de l'action de la drogue sur le système nerveux autonome périphérique, sur le système vasculaire et sur la musculature striée. Les modifications de la pression intra-oculaire, la potentialisation des anesthésiques locaux, les modifications de la fréquence critique de fusion et enfin une pathologie uvéo-rétinienne liée à l'intoxication aiguë à la trifluopérazine-tranylcypromine complètent le tableau de ces complications oculaires. Des manifestations oculaires d'origine extra-pyramidale, liées à la prise de certaines de ces substances, et en particulier des dérivés avec un noyau pipérazine sur la chaîne latérale peuvent également apparaître précocement.

2) d'apparition tardive : elles témoignent de l'imprégnation de certaines parties du globe oculaire par les phénothiazines ou leurs catabolites avec éventuellement perturbation d'un mécanisme biochimique. La pigmentation cutanée est également tardive.

I. — Complications oculaires précoces

A. Les perturbations du système autonome sont dues aux actions anticholinergiques et antiadrénergiques de nombreux dérivés phénothiaziniques. L'effet atropinique est prédominant pour la plupart des substances.

L'action atropinique ou anticholinergique est démontrée pour de nombreuses phénothiazines, tantôt par des données expérimentales, tantôt par des données cliniques générales ou oculaires.

Les expérimentations réalisées sur l'iléon isolé de cobaye ont permis de chiffrer l'action anticholinergique en considérant l'activité de la chlorpromazine comme égale à 1 (Bruecke et coll., 1969).

Prométhazine	6,6
Chlorprothixène	6,4
Triméprazine	3
Thioridazine	2,3
Prochlorpérazine	0,2 et 2
Perphénazine	1
Chlorpromazine	1
Lévomépromazine	1
Promazine	0,36
Acépromazine	0,36
Pérazine	0,36

En clinique, l'action anticholinergique peut être responsable de nombreux symptômes et en particulier d'un teint pâle grisâtre, de congestion nasale, de sécheresse de la bouche, de tachycardie, de constipation et même d'ileus paralytique et de parésie vésicale.

Les manifestations oculaires résultant de l'action anticholinergique sont essentiellement :

— la **mydriase moyenne** avec possibilité de **fermeture de l'angle camérulaire** dans des yeux ayant un angle étroit. Les crises de glaucome aigu paraissent toutefois exceptionnelles.

— la **parésie de l'accommodation** avec décompensation d'une hypermétropie ou asthénopie accommodative et modification du rapport accommodation-convergence. Des épisodes de « vision trouble », le plus souvent attribués à une atteinte de l'accommodation, ont été décrits avec de nombreuses phénothiazines telles que la *prométhazine* (Phénergan ® : Henry, 1950 ; Chapman, 1962 ; Mantz et coll., 1964), la *thioridazine* (Melleril® : Weekly et coll., 1960 ; Morrison, 1960 ; Léger, 1966), la *prochlorpérazine* (Compazine® : Hollister et coll., 1960), la *perphénazine* (= Trilafon ® : Hollister coll., 1960), la *chlorpromazine* (Largactil ® : Hollister, 1961), la *fluphénazine* (Denzel, 1966), la *trifluprométhazine* (Terfluzine ® : Hollister et coll., 1960 ; Hollister, 1961) et avec des dérivés non précisés (Giacobini et Lassenius, 1954 ; Shinha et Mitra, 1955 ; Isayama, 1967...).

L'action adrénolytique est plus difficile à apprécier et souvent peu importante.

Expérimentalement, parmi les substances étudiées par Bruecke et coll. (1969), seule l'action adrénolytique de l'acépromazine est manifeste quelle que soit la technique utilisée.

Au point de vue clinique, cette action adrénolytique se traduit par une hypotension modérée, de la faiblesse générale et des troubles de l'éjaculation sans perte de l'érection et de l'orgasme.

Au point de vue oculaire, peu de complications sont décrites. Un **miosis** a été observé avec la *chlorpromazine* pour une dose thérapeutique (Dobkin et coll., 1964 ; Dundee, 1954 ; Kinross et Wright, 1955 ; Inamochi, 1956 ; Dobkin et coll., 1957 ; Jonas, 1959...), ou en cas d'intoxication (Vallat et Lepetit, 1954 ; Sinha et Mitra, 1955 ; Dotevall, 1957 ; Samuels, 1957 ; ...) ; ainsi qu'avec la *prochlorpérazine* (Conner et Moyer, 1957) et la *trifluorométhylphénothiazine* (Jonas, 1959). Ce miosis peut rendre la dilatation de la pupille difficile (*Chlorpromazine,* Barnes et coll, 1956). Il peut s'y associer du **ptosis** (Dobkin et coll., 1954 ; Dundee, 1954 ; Dobkin et coll., 1957). Citons encore, mais sans pouvoir en préciser le mécanisme physiopathologique, des **spasmes de l'accommodation** avec le *bleu de méthylène* (Plecque, 1936), la *prochlorpérazine* (Yasuna, 3 cas, 1962) et la *promazine* (Bard, 1964).

B. Les phénothiazines à hautes doses et en particulier la chlorpromazine, induisent une hypotension orthostatique, parfois un collapsus à la suite du blocage des systèmes réflexes de régulation de la pression artérielle. Il existe de même une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Au point de vue de la **circulation rétinienne,** Miller et Audoueineix (1955) rapportent, chez des sujets hypertendus une normalisation ou un abaissement du rapport de Baillart dans 16 cas sur 23, ce qui correspond à une diminution relative de **pression artérielle ophtalmique** diastolique (seule mesurée). Streiff (1955) considère que la chute isolée de la pression artérielle ophtalmique (et de la pression artérielle cérébrale) explique les vertiges prononcés, interdisant la station debout, observés chez trois patients traités à la *chlorpromazine* mais ayant conservé une pression artérielle humérale normale.

C. Chez le chat et chez le chien les phénothiazines ont une action myo-relâchante discrète par blocage de la transmission neuromusculaire et par dépression musculaire.

L'action de ces produits sur le **contrôle des hétérophories** semble devoir être le résultat conjoint de trois processus différents :

— blocage partiel de la jonction neuro-musculaire et dépression musculaire ;

— diminution de la vigilance ;

— modification éventuelle de la relation accommodation-convergence par action sur le système nerveux autonome.

En pratique, les signes subjectifs de décompensation des hétérophories semblent exceptionnels.

D. Chez le sujet normal et en cas de glaucome à angle ouvert, la *chlorpromazine* par voie intraveineuse ou intramusculaire réduit la **pression intra-oculaire.** Cette hypotonie ne dure que quelques heures et ne peut être maintenue par de nouvelles injections (Burn et coll., 1955 ; Gramberg-Danielsen, 1955 ; Miller et Andoueineix, 1955 ; Trotter, 1955 ; Gramberg-Danielsen, 1956 ; Calamandrei, 1959).

En cas de **glaucome aigu,** la *chlorpromazine* réduit la pression intra-oculaire (Bierent, 1954 ; Ohashi et Tane, 1958 ; Indeikin, 1962).

E. L'**activité anesthésique locale** de la *procaïne,* de la *cocaïne,* de la *mépivacaïne* et de la *lignocaïne* (xylocaïne) sur la cornée de lapin est potentialisée par la *chlorpromazine* (Courvoisier et coll., 1953, 20 mg/kg ; Lechat et Deleau, 1961, 10 mg/kg ; Lechat et Deleau, 1965, 1 mg/kg).

F. La *chlorpromazine* (Lehmann et Csank, 1957 ; Watt, 1961 et Hoehn-Saric, 1964), la *trifluopérazine* (Lehmann et Knight, 1958) et la *prochlorpérazine* (Idestrom, 1960) diminuent la **fréquence critique de fusion.** L'étude de la F.C.F. au moyen de mesures effectuées avant et après la prise de phénothiazine au cours d'un traitement chronique pendant 5 semaines, à la dose faible de 100 mg par jour (Hoehn-Saric, 1964), révèle :

— une diminution progressive de la fréquence critique de fusion par action cumulative de la chlorpromazine ;

— une diminution de l'action aiguë d'une dose de chlorpromazine, non seulement par accoutumance, mais aussi par dépression graduelle de la ligne de base.

G. Des symptômes « extra-pyramidaux » existent fréquemment. Il peuvent être divisés en trois groupes.

1) Les manifestations parkinsoniennes : ce sont les plus fréquentes et les plus aisées à diagnostiquer. Les symptômes vont de la bradykinésie et la perte des mouvements associés, jusqu'au tremblement et la rigidité, avec **immobilité de la face** et démarche festinante. Ces

manifestations sont précoces (90 % des cas au cours des 2 ou 3 premiers mois de traitement) (Ayd, 1961).

2) Akathisie : Le patient est affligé de mouvements involontaires continus au niveau des mains, de la face, des lèvres, de la langue, de la machoire ou de **clignement excessif.** Dans la majorité des cas l'akathisie survient au cours des trois premiers mois de traitement (Schmidt et Jarcho, 1966).

3) Dyskinésie : contractions toniques de la langue, de la face et de la nuque, avec protrusions involontaires de la langue, torticolis, opisthotonos et même des spasmes des muscles oculo-moteurs avec **crises oculogyres.** Ces symptômes sont d'apparition précoce entre le premier et le quatrième jour du traitement (Ayd, 1961). Le type des crises oculogyres est variable, déviation latérale ou verticale conjuguée. Elles sont signalées avec la *chlorpromazine* (Gayral, 9 cas, 1962 ; Frey et coll., 1957...), la *mépazine* et la *promazine,* mais, le plus souvent, on les observe avec les phénothiazines ayant un noyau pipérazine au sein de la chaîne latérale : *prochlorpérazine* (Scime et Tallant, 1959 ; Gayral, 2 cas, 1962 ; Apt, 1966), la *fluphénazine* (Gayral, 2 cas, 1962), la *thiopropérazine* (Gayral, 7 cas, 1962), la *perphénazine* (Bickerstaff et Jacoby, 1960 ; Konzinn et Wienner, 1960), la *trifluopérazine* (Bickerstaff et Jacoby, 1960), la *thiopérazine* et la *thiopropazate.*

H. Alfieri et Cotta Ramusino (1966) ainsi que Luizzi et Diversi (1967) rapportent chacun une observation très curieuse d'une tentative de suicide par absorption massive de *chlorhydrate de trifluopérazine* (25 et 30 mg) et de *tranylcypromine* (250 et 300 mg). Dans les deux cas les **pupilles sont dilatées,** il existe une **uvéïte** antérieure bilatérale avec atrophie de l'iris (Luizzi et Diversi, 1967) ou des synéchies postérieures (Alfieri et Cotta Ramusino, 1966) et des **altérations du tracé électro-rétinographique.** Alfieri et Cotta Ramusino (1966) rapportent en plus d'importantes **opacités cornéennes** et Luizzi et Diversi (1967) un **déficit hémianopique.**

On peut se demander si l'uvéïte n'est pas un fait accidentel plutôt qu'une manifestation toxique.

II. — Complications oculaires tardives

Les lésions oculaires par traitement prolongé à dose élevée de phénothiazine et en particulier de chlorpromazine relèvent de deux mécanismes physiopathologiques différents.

1. Les structures oculaires non pigmentées tels la conjonctive, la cornée ou le cristallin, peuvent probablement accumuler les phénothiazines soit par diffusion, soit par transport actif après le passage de ces médicaments dans l'humeur aqueuse (Michon et Lambert, 1968).
2. Les structures riches en mélanine et en particulier l'uvée fixent les molécules ayant une chaîne diaminée N-Cn-N. Cette chaîne entre dans la constitution chimique de nombreuses substances parmi lesquelles :

la *chloroquine :*	n = 4
la *thioridazine :*	n = 3
le *NP 207 :*	n = 3
la *chlorpromazine :*	n = 3

Ce mécanisme de fixation, inexistant chez les sujets albinos, est nécessaire mais insuffisant pour le développement d'une choriorétinopathie.

Dans le cas des phénothiazines, la fixation au niveau des structures mélaniques a été démontrée par diverses techniques pour de nombreux dérivés tant chez l'animal que chez l'homme.

In vitro, les grains de mélanine fixent les phénothiazines (Potts, 1962 a et b, 1964, a et b).

In vivo, des études radiométriques quantitatives et la microhistoautoradiographie réalisées au moyen de ^{3}H phénothiazine révèlent une accumulation élective des phénothiazines substituées dans les structures contenant de la mélanine (Rutschman et coll., 1962 ; Meyer-Ruge et coll., 1966 ; Cassano et coll., 1968...).

A) *Segment antérieur*

Les altérations du segment antérieur liées à la prise régulière de phénothiazine à hautes doses font l'objet de très nombreuses publications : Bock et Swain, 1963 ; Feldman et Frierson, 1964 ; Greiner et Berry, 1964 ; Greiner et coll., 1964 ; Zelickson et Zeller, 1964 ; Ban et Lehmann, 1965 ; Barsa et coll., 1965 ; Brill et Coll., 1965 ; Cairns et coll., 1965 ; De Long et coll., 1965 ; Lehmann et coll., 1965 ; Massey, 1965 ; Margolis et Goble, 1965 ; Meyer, 1965 ; Mathalone, 1965 ; Petrohelos et Tricoulis, 1965 ; Rives et Pellerat, 1965 ; Sandvig, 1965 ; Siddal, 1965 ; Tredici et coll., 1965 ; Wetterholm et coll., 1965 ; Zelickson, 1965 ; Barnes et Cameron, 1966 ; Denker et Enoksson, 1966 ; Edler, 1966 ; Galbraith et coll., 1966 ; Gibbard et Lehmann, 1966 ; Gunby et coll., 1966 ; Haik et Perez, 1966 ; Johnson et Buffaloe,

1966 ; Kassman et Wetterberg, 1966 ; McClanahan et coll., 1966 ; Mathalone, 1966 ; Meyer, 1966 ; Roger, 1966 ; Sarin et coll., 1966 ; Soulairic et coll., 1966 ; Valentine et Jardine, 1966 ; Cameron, 1967 ; Gombos et Yarden, 1967 ; Hofman, 1967 ; Honegger, 1967 ; Kassman et Wetterberg, 1967 ; Mathalone, 1967 ; Rivoallan, 1967 ; Baron et coll., 1968 ; Delattre Scavennec, 1968 ; Francesconi et coll., 1968 ; Nouri et Cuendet, 1968 ; Streiff et coll., 1968 ; Ardouin et coll., 1969 ; Appleton et coll., 1970 ; Boet, 1970 ; Kalberer et coll., 1970 ; Pouliquen et coll., 1970 ; Prien, 1970 ; Sizaret et coll., 1970 ; Nouri et Cuendet, 1971 ...

C'est à Greiner et Berry (1964) que l'on doit la première description de lésions spécifiques du segment antérieur de l'œil. Elles consistent en dépôts pigmentés au niveau de la cornée et du cristallin. Des modifications au niveau de la conjonctive ont été mises en évidence ultérieurement.

Ces anomalies sont observées chez des patients traités depuis des années par des doses élevées de chlorpromazine, le plus souvent associées à d'autres dérivés de la phénothiazine. La dose totale ingérée atteint le plus souvent 1 kg avec une dose quotidienne dépassant 300 mg par jour.

Pathologie conjonctivale : Il s'agit d'une pigmentation variable allant du jaune clair au brun foncé siégeant au niveau de la conjonctive bulbaire et limitée à la région de la fente palpébrale. Du pigment s'accumule dans les couches basales de l'épithélium (Mc Clanahan, 1956) ; la plus grande charge pigmentaire est cependant observée dans le stroma : intra-cellulaire et surtout périvasculaire. Siddal (1965) insiste sur la présence de pigment au sein des macrophages.

Pathologie cornéenne :

1) Les **lésions épithéliales** sont exceptionnelles :

— Une opacité linéaire, brunâtre, située à la jonction des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur de la cornée, et ayant l'aspect de la ligne de Hudson-Stähli, a été imputée aux phénothiazines. Johnson et Buffaloe (1966) l'ont observée chez 19 patients sur 30 après 6 mois de traitement par de la chlorpromazine (à la dose de 2 g par jour). Ces opacités évoquent la kératopathie chloroquinique ; Galbraith et coll. (1966) l'ont signalée chez 7 patients âgés de 29 à 53 ans parmi 51 sujets traités, Sidall et coll. (1965) chez deux sujets parmi 50. Ces lésions seraient partiellement réversibles.

— La **kératite ponctuée** est exceptionnelle. Elle résulte sans doute de

l'**insuffisance de la sécrétion lacrymale** observée dans plus de 50 % des cas traités à haute dose de chlorpromazine (Siddal et coll., 1965).

2) Les **lésions cornéennes** classiques sont **postérieures** ; elles prédominent au centre de la cornée et dans l'espace interpalpébral. Ce sont de petits dépôts blanc-jaunâtre au niveau de la Descemet et des couches profondes du stroma cornéen ; dans les cas graves, ils peuvent s'étendre dans le stroma et entreprendre toute l'épaisseur de la cornée. Ils restent cependant toujours plus nombreux dans les couches profondes. Sidall et coll. (1965) ont observé un patient avec un ptosis : les lésions cornéennes n'entreprenaient que la partie exposée de la cornée.

Ces opacités cornéennes ne modifient pas l'acuité visuelle. Elles vont souvent de pair avec des opacités cristalliniennes.

Seules les lésions cornéennes superficielles ont été étudiées au microscope électronique chez l'homme (Pouliquen et coll., 1970).

Dans l'épithélium cornéen, il semble exister une « stimulation de la mélanogénèse ». Il existe, en effet, dans certaines cellules basales des grains de mélanine plus ou moins matures. Cet aspect est à rapprocher de l'hyperpigmentation cutanée induite par les phénothiazines (Hashimoto, 1967).

Au niveau de la membrane de Bowman, une fine surcharge lui donne un aspect granité.

L'architecture des fibrilles de collagène des lamelles antérieures du stroma est conservée, mais il y a une surcharge par un matériau finement granuleux qui s'infiltre entre les fibrilles de collagène et forme des plages diffuses irrégulières.

La forme, la fonction et les rapports réciproques des kératocytes sont modifiés. De très nombreuses expansions cytoplasmiques confèrent au corps de ces cellules une forme labyrinthique complexe. Elles sont douées de propriétés de phagocytose. Celle-ci est en rapport avec la surcharge du stroma en chlorpromazine. On retrouve en effet dans les vacuoles de ces kératocytes la même substance microgranuleuse dense aux électrons. Le contenu vacuolaire n'est pas toujours aussi net et la formation de corps denses, très éosinophiles, de quelques microns de diamètre limités par une membrane, évoque une activité lysosomiale. Ces lésions s'accompagnent de signes de dégénérescence cellulaire. Il existe une fragmentation vésiculaire du cytoplasme, parallèlement à l'activité phagocytaire.

Chez le chien intoxiqué par de la chlorpromazine (30 mg/kg/jour pendant 1 an) Tousimis et Baron (1970) ont observé en microscopie électronique, au sein du cytoplasme des kératocytes, des granules denses ovoïdes ou sphériques (isolés ou groupés). Ces granules qui, à un faible grossissement, ressemblent aux granules de mélanine normalement présents dans les cellules pigmentaires, ont cependant un aspect très différent à un fort grossissement. Ils sont en effet constitués d'un noyau central mesurant moins de 150 A° et de lamelles disposées concentriquement avec une périodicité régulière de 40 à 45 A°.

La formation de ces granules semble s'effectuer au sein de vésicules.

Pathologie cristallinienne : Les opacités cristalliniennes constituées de granulations pigmentaires diffuses ou compactes, de coloration blanc-jaunâtre ou brun doré, sont situées au niveau de l'aire pupillaire, dans la capsule antérieure et la région sous-capsulaire. Elles y dessinent une figure irrégulière hexagonale ou circulaire, parfois avec des prolongements au niveau des sutures. Les opacités cristalliniennes forment une tache sombre qui tranche sur la lueur pupillaire. Elles rendent l'examen du fond d'œil difficile sans mydriase préalable. Elles ne semblent pas modifier l'acuité visuelle.

Les lésions cornéennes postérieures et cristalliniennes paraissent irréversibles. Aucun cas de disparition des opacités cristalliniennes et cornéennes n'a en effet été rapporté. L'apport sanguin très limité à ces tissus amène d'ailleurs à penser qu'une régression des lésions, si elle pouvait exister, serait très lente.

Les lésions cristalliniennes par la chlorpromazine ont fait l'objet d'études expérimentales. La topographie des lésions à la face antérieure du cristallin et à la face postérieure de la cornée suggère que le médicament ou un de ses métabolites passe dans l'humeur aqueuse.

Chez le cobaye, intoxiqué par de la chlorpromazine et soumis à une irradiation ultra-violette, Howard et coll. (1969) ont observé l'apparition de fines opacités au niveau du cortex antérieur et parfois postérieur du cristallin. Ces opacités cristalliniennes ne sont pas liées à la mélanine car elles surviennent chez l'animal albinos comme chez l'animal pigmenté. Au point de vue biochimique, ces auteurs ont pu déceler la présence de chlorpromazine ou d'un métabolite au sein du cristallin. De plus il existe, chez ces animaux, une diminution du taux de consommation d'oxygène de l'épithélium et de la capsule du cristallin par rapport aux animaux témoins. Le fait que chez ces animaux le succinate de sodium stimule la respiration du cristallin, alors qu'il est

inactif chez l'animal normal, suggère que l'intervention de la chlorpromazine dans le métabolisme du cristallin se fait à un niveau antérieur à l'intervention du succinate dans ce métabolisme.

Divers mécanismes physiopathologiques peuvent donc être envisagés dans la genèse des opacités cristalliniennes (Howard et coll., 1969).

1. La chlorpromazine, ou un de ses métabolites, s'accumule dans le cristallin pour y constituer les opacités observées. Cette accumulation résulte du passage des phénothiazines dans l'humeur aqueuse, puis de leur transport actif ou de leur diffusion dans les régions sous-capsulaires antérieures.
2. La chlorpromazine, ou un de ses métabolites, après avoir pénétré, ou s'être accumulé au sein du cristallin, y provoque, par son action photosensibilisante une dénaturation et une floculation des protéines exposées aux rayons ultra-violets. Ce rôle de photosensibilisation explique bien la topographie des lésions, limitées à la partie exposée à la lumière.
3. La perturbation du métabolisme cristallinien par la chlorpromazine est responsable des opacités observées.

Pathologie irienne : Au niveau de la face antérieure de l'iris, Edler (1966) a décrit une augmentation du pigment chez 153 patients parmi 261 sujets soit sous forme de naevus (114 cas), soit sous forme de dépôts évoquant un mélanome (6 cas), soit enfin sous forme de petits granules de pigments brun noir. Ces observations n'ont cependant pas été confirmées par d'autres études.

B) *Pathologie chorio-rétinienne*

Des lésions chorio-rétiniennes liées à la prise de phénotiazine ont été décrites pour la première fois par Verrey (1956) pour le NP 207. Trois années plus tard Kinross-Wright (1959) puis Weekly et coll. (1960) observent une rétinopathie lors de la prise de thioridazine.

L'action rétinotoxique d'autres dérivés de la phénotiazine a depuis lors été envisagée, mais les lésions anatomiques et les manifestations fonctionnelles sont discrètes. Le plus souvent seules les investigations électro-physiologiques permettent de soupçonner, en clinique, l'imprégnation médicamenteuse chorio-rétinienne.

N P 207 (pipéridylchlorophénothiazine)

Verrey (1956) a décrit les premières **complications chorio-rétiniennes,** survenant lors de la prise de quelque 30 g de NP 207. Comme de

nombreux auteurs ont confirmé la toxicité de cette drogue au point de vue oculaire, cette substance n'a pas été commercialisée.

Les observations rapportées par la littérature (Verrey, 1956 ; Kinross Wright, 1956 ; Rintelen, 1956 ; Heim, 1956 ; Goar et Fletcher, 1957 ; Rintelen et coll., 1957 ; Burian et Fletcher, 1958 ; Franceschetti et coll., 1963 ; Mathalone, 1967 ...) permettent de préciser l'évolution clinique des lésions chorio-rétiniennes. Elles apparaissent déjà avec des doses aussi faibles que 100 mg par jour.

L'hyperhémie de la papille et **l'engorgement des vaisseaux de la rétine** ont été observés, dans de nombreux cas, en début de traitement, au stade aigu de la choriorétinite (Heim, 1956 ; Goar et Fletcher, 1958). Verrey (1956) note comme stade initial, des **reflets moirés** dans certains secteurs du fond d'œil. Quelques jours ou quelques semaines plus tard apparaissent des lésions très fines rappelant à s'y méprendre le **fond « poivre et sel ».** A ce moment les foyers sont jaunâtres, gris et noirs. La topographie des lésions au fond de l'œil est variable. Elles peuvent être confinées à la périphérie, limitées à un secteur, ou n'être visibles qu'au niveau de la macula ou encore s'étendre uniformément dans tout le fond d'œil. Ces lésions sont mieux visibles en lumière réfléchie qu'en lumière directe.

Par la suite, ces lésions se pigmentent pour former des petites taches noires de grandeur assez régulière chez un même individu, mais variable d'un sujet à l'autre. Elles ne présentent guère la forme en ostéoblastes typiques de la rétinopathie pigmentaire. Elles ont peu tendance à confluer. Les amas pigmentaires sont situés dans les couches profondes de la rétine ou même derrière celle-ci. Le calibre artériel est normal ; la **papille** est nettement délimitée et le plus souvent bien colorée.

L'acuité visuelle n'est réduite que dans les formes graves (Goar et Fletcher, 1957).

Le **champ visuel** est rétréci, il existe parfois un scotome annulaire (Rintelen, 1956 ; Burian et Fletcher, 1958).

L'adaptation à l'obscurité est perturbée (Verrey, 1956 ; Rintelen, 1956 ; Baumann, 1957 ; Burian et Fletcher, 1957).

Le **sens chromatique** est altéré (Rintelen, 1956 ; Goar et Fletcher, 1957).

L'ERG n'a été étudié que dans quelques cas (Burian et Fletcher, 2 cas, 1958 ; Franceschetti et coll., 1 cas, 1963). Il se caractérise par :

— une onde positive (b 1) de faible amplitude en adaptation à la lumière et apparition d'une onde b 2 également peu ample au cours de l'adaptation à l'obscurité (Burian et Fletcher, premier cas).
— l'absence d'ERG, en adaptation à la lumière ; seule une onde a est présente en adaptation à l'obscurité (Burian et Fletcher, deuxième cas).
— un ERG de type subnormal se caractérisant par l'absence de l'onde a et une onde b de faible amplitude (Franceschetti et coll., 1963, 2 cas sans troubles fonctionnels).

Le temps rétinocortical est allongé chez deux malades (120 msec au lieu de 92 msec, Burian et Fletcher, 1958).

La récupération fonctionnelle peut être totale après arrêt du traitement (Rintelen et coll., 1957), malgré la persistance des lésions ophtalmoscopiques. Dans certains cas le champ visuel reste rétréci concentriquement (Goar et Fletcher, 1957) ; la cécité est parfois irréversible (Goar et Fletcher, 1957).

Meyer et Cerletti (1966) ont reproduit une rétinopathie avec pigmentation rétinienne tachetée gris-brun par injection de NP 207 au chat. La pigmentation résulte d'une accumulation de lipoïde dans l'épithélium pigmentaire par désagrégation des segments distaux des bâtonnets. Cette désagrégation est précédée histochimiquement par une réduction de l'adénosine-triphosphatase et par une inhibition de la déshydrogénase de l'acide lactique. Simultanément, la phosphatase alcaline (= phospho-monoesthérase I) est inhibée, en particulier au niveau des choriocapillaires. La déshydrogénase de l'acide succinique reste apparemment active aussi longtemps que la cellule visuelle survit et que le segment distal des bâtonnets peut être regénéré.

Le blocage de l'adénosine triphosphatase est l'expression d'un inhibition de la phosphorylisation oxydative. La lésion rétinienne semble la conséquence d'un dépassement du seuil d'innocuité d'une inhibition de la phosphorilisation. Il est curieux que cette rétinotoxicité ait une spécificité d'espèce, ne touchant que le chat et l'homme.

Thioridazine (Melleril ®)

Le premier cas de **rétinopathie** lié à la prise de thioridazine (Melleril ®) a été rapporté par Kinross-Wright en 1959. De nombreuses observations ont confirmé la toxicité de ce produit pour une dose quotidienne supérieure à 800 mg ou 1 g (May et coll., 1960 ; Weekly et coll., 1960 ; Margerie, 1962 ; Scott, 1963 ; Connel et coll., 1964 ;

Dumail et coll., 1964, Finn, 1964 ; Hagopian, 1964 ; Aoki, 1965 ; Mathalone, 1967...).

Une dose quotidienne de thioridazine nettement supérieure à 1 g et pouvant dans certains cas atteindre 4 g s'accompagne de nombreux et graves problèmes oculaires (May et coll., 1960, repris par Weekly et coll., 1960 ; Margerie, 1962 ; Scott, 1963 ; Hagopian et coll., 1964). Les premières manifestations apparaissent après un laps de temps relativement court et s'aggravent encore quelques jours après l'arrêt du traitement. May et coll. et Weekly et coll. rapportent en 1960 les complications oculaires survenues chez six patients traités à la thioridazine. Parmi ces sujets, quatre patients soumis à une dose quotidienne atteignant 3,2 et 4 g, se plaignent de **diminution de la vision** et de la **coloration brunâtre des objets** après 20 à 55 jours de traitement. Ce n'est que quelques jours après le début des symptômes subjectifs qu'apparaissent les lésions rétiniennes sous forme de dépôts pigmentés situés à mi-chemin entre le pôle postérieur et l'équateur. Ces amas de pigments confluent en larges plaques. Trois ou quatre semaines après le début du remaniement pigmentaire, apparaît de l'**oedème** qui persiste pendant cinq à huit semaines. Il y a de l'**héméralopie.** Dans deux cas l'**acuité visuelle** centrale est diminuée par pigmentation maculaire. L'**ERG**, réalisé chez deux patients après 75 et 89 jours de traitement, ne permet pas d'obtenir de réponse à un flash lumineux après 5 et 10 minutes d'adaptation à l'obscurité. Une réponse ERG est de nouveau obtenue après l'arrêt de la thérapeutique pendant plus de 6 mois, mais celle-ci diminue rapidement après quelques flash et ne recupère pas en une heure.

L'**électro-oculogramme est aplati** (un cas étudié par Mathalone, 1967).

Scott (1963), chez un patient ayant pris une dose quotidienne de 1,75 g, décrit les mêmes lésions rétiniennes associées à une détérioration de l'acuité visuelle, du champ visuel et de l'adaptation. La **fréquence critique de fusion,** 6 mois après l'arrêt du traitement, est normale jusqu'à 20 degrés de la fovéa, elle est anormale à la périphérie.

Une dose quotidienne de thioridazine plus faible, de l'ordre de 1 g, pendant un mois et demi ou deux mois peut provoquer une rétinopathie avec détérioration de l'acuité visuelle, réduction du champ visuel, trouble de l'adaptation et anomalie de l'ERG. Après arrêt du traitement l'acuité visuelle se normalise, le déficit périmétrique diminue, les lésions ophtalmoscopiques restent inchangées (Kinross Wright, 1959 ; Connell et coll., 1954 ; Finn, 1964).

Une dose quotidienne inférieure à 1 g, pendant une période pouvant atteindre 26 mois n'occasionne ni troubles fonctionnels, ni lésion rétinienne (May et coll., 1960 ; Margerie, 1962 ; Appelbaum, 1963 ; Hagopian, 1966). Exceptionnellement cependant, un jeune homme de 17 ans, ayant pris une dose de 30 g en 2 mois et demi se plaint d'un trouble de l'adaptation à l'obscurité qui disparaît après arrêt du traitement (Morrison, 1960).

Chlorpromazine et autres phénothiazines

La plupart des auteurs qui ont examiné des sujets traités par diverses phénothiazines, autres que le NP 207 et la thioridazine, n'ont observé aucune lésion choriorétinienne. Néanmoins quelques publications mentionnent des modifications ophtalmoscopiques (Ambrosio, 1957 ; Baumann et coll., 1967 : deux rétinopathies possibles parmi 35 sujets ; Sidall, 1965 : 15 parmi 50 patients ; Edler, 1966 : 14 parmi 271 patients).

Ce sont cependant les études de Boet (1970) qui apportent les données les plus précises sur la toxicité des phénothiazines pour la **choriorétine.** Il n'établit cependant pas de distinction entre les diverses phénotiazines et additionne les doses des différents produits administrés ; il n'est dès lors pas exclu que certains de ces patients aient été soumis à de la *thioridazine.* Les yeux de 561 patients ont été examinés, mais Boet en retient 541. 343 de ces malades (63,4 %) présentent une **rétinopathie** caractérisée par une dispersion irrégulière de la pigmentation rétinienne avec des taches de dépigmentation. Ces lésions sont parfois associées à une modification de la pigmentation choroïdienne. Le reflet fovéolaire est le plus souvent absent, même dans les cas bénins. Dans la majorité des cas, les modifications pigmentaires s'étendent à toute la rétine. Dans certains cas toutefois, l'irrégularité de la pigmentation domine à la périphérie ou au pôle postérieur. Le nerf optique et les vaisseaux sont normaux. Les corrélations entre la fréquence des rétinopathies d'une part, la dose totale de phénothiazines ou la durée du traitement d'autre part sont hautement significatives. La corrélation entre la fréquence des rétinopathies et la dose moyenne journalière est significative.

L'**acuité visuelle** est diminuée chez 204 patients ; parmi ceux-ci 145 présentent une rétinopathie.

L'**électro-oculogramme** qui donne une information sur la qualité de la choriocapillaire, de la membrane de Bruch, de l'épithélium pigmen-

taire, des cônes et des bâtonnets a été étudié dans 93 cas. La valeur de 185 %, avec une déviation standard de 20 %, a été considérée comme limite inférieure de la normale pour le rapport LP/DT. Les résultats sont divisés en trois groupes :

1. EOG normal avec LP/DT supérieur ou égal à 205 %.
2. Cas douteux :
   a) EOG probablement normal avec LP/DT compris entre 185 et 205 ;
   b) EOG probablement subnormal avec LP/DT compris entre 165 et 185.
3. EOG subnormal, avec LP/DT inférieur ou égal à 165.

Au sein d'un groupe témoin de même âge le pourcentage d'électro-oculogrammes pathologiques est de 4,3 % ; ce chiffre atteint 16,7 % chez les sujets traités aux phénothiazines mais sans anomalies rétiniennes (7/42 sujets), 20,5 % au sein du groupe avec une rétinopathie légère (23/112 sujets) et enfin 34 % parmi les sujets avec une rétinopathie grave (11/32 sujets). Cette diminution du potentiel de repos de l'œil avec déplacement du rapport LP/DT vers les valeurs subnormales confirme les observations de Henkes (1967, 1968) Mathalone (1967) et Kalberer et coll. (1970).

De rares cas d'**atrophie optique** décrits en cours du traitement par les phénothiazines (Bonaccorsi, 1967 : *perphénazine* puis *thioridazine ;* Rab et coll., 1969 : *chlorpromazine*) peuvent être primitifs, ou secondaires à une dégénérescence tapéto-rétinienne, celle-ci n'étant d'ailleurs pas nécessairement liée aux phénothiazines.

C) *Pigmentation cutanée*

Perrot et Bourjala (1962) sont les premiers à avoir attiré l'attention sur la coloration mauve du visage et des mains après un traitement par de fortes doses de chlorpromazine. La **pigmentation cutanée** a depuis lors été l'objet de nombreuses études. Elle n'existe qu'aux endroits exposés à la lumière : la **face,** la nuque, le dos des mains parfois la partie supérieure de la poitrine ou les jambes. Au niveau de la face la pigmentation varie depuis une légère coloration violacée, diffuse des joues et du nez, parfois disposée en ailes de papillon, jusqu'à une couleur gris-pourpre d'aspect métallisé de toute la face, épargnant parfois les rides de la face et le repli sous la lèvre inférieure. La pigmentation devient apparente en été, mais ne disparaît pas en hiver et

ne s'atténue pas de façon manifeste et rapide lors de l'arrêt du traitement (Greiner et Berry, 1964).

L'étiologie de la pigmentation cutanée a été l'objet de nombreuses hypothèses.

— Formation de pigments mélaniques sous l'influence de la chlorpromazine ou d'un de ses dérivés.

— Déclenchement de mécanisme biochimique de photo-sensibilisation consécutif à la présence au sein du tissu cutané d'un métabolite qui concentrerait l'énergie lumineuse ; la pigmentation anormale serait un dépôt de mélanine.

— Pour Perry (1964) le 7-hydroxychlorpromazine, substance retrouvée dans les urines sous forme conjuguée serait la cause de la pigmentation cutanée. Cette substance chimique, à l'état pur, en solution ou sur papier de chromatographie, vire au pourpre lors de l'exposition au soleil ; cette propriété existe aussi pour la chlorpromazine qui, en solution exposée à la lumière, prend spontanément une teinte violette.

— Sanatove (1965) a mis en évidence dans le courant sanguin un transport de pigment par les macrophages ; ce transport serait à la base de la mélanose généralisée observée lors de nombreuses autopsies.

Les découvertes ultra-structurelles récentes faites au niveau de la cornée suggèrent cependant une imprégnation des tissus par la phénothiazine, ou un de ses métabolites. Seule une étude ultra-structurelle de la peau, à très fort grossissement, pourrait prouver que la substance accumulée n'est pas du pigment mais bien un dérivé métabolique de la phénothiazine.

En guise de traitement, Greiner et coll. (1964) ont tenté de bloquer la production de mélanine par l'administration de Pénicillamine D chélateur du cuivre qui inactiverait la tyrosinase. Ils préconisent 300 mg 3 x /jour pendant 6 jours chaque semaine (un supplément d'éléments minéraux étant administré le septième jour). Ce traitement leur a permis d'obtenir une diminution de la pigmentation cutanée chez 4 des 6 malades ainsi traités. L'excrétion urinaire du cuivre avait considérablement augmenté. Les mêmes auteurs ont eu recours à la mise à l'obscurité de deux patients pendant 4 semaines dans le but d'augmenter la production de mélatonine. Une seule a été améliorée. Ces essais thérapeutiques semblent sans suite dans la littérature.

Les thioxanthènes

Les thioxanthènes sont des tranquillisants majeurs dont la structure est voisine de la chlorpromazine et des autres dérivés de la phénothiazine.

Le *chlorprothixène* (Taractan ®, Truxal ®) a peu d'action secondaire ; on cite cependant des vertiges, de la léthargie, de la xérostomie, de l'hypotension orthostatique, de la tachycardie, exceptionnellement des **troubles de l'accommodation** (Council on Drugs, 1963 ; Simpson, 1964) ou de la **diplopie** (Simpson, 1964).

II. LES BUTYROPHENONES

Les Butyrophénones constituent un groupe de puissants neuroleptiques parmi lesquels l'Halopéridol ® est le plus connu.

Ils diffèrent des phénothiazines par l'absence quasi totale d'effet sur le système autonome périphérique ; Delay et coll. (1962) décrivent cependant avec le *tripéridol* une **parésie de l'accommodation** associée à une **légère mydriase.**

L'*halopéridol* et la *fluorobutyrophénone,* utilisés comme prémédication opératoire, provoquent une légère **hypotension oculaire** (Di Tizio et Leonardi, 1963 ; Laffargue-Leguerinel, 1963).

L'*halopéridol* peut être à l'origine de **crises oculogyres** (Gayral et coll., 1962)

L'*halopéridol* à la dose énorme de 2 mg/kg exalte **l'action anesthésique** de la cocaïne sur la cornée de lapin (Lechat et Deleau, 1965).

III. LES ALCALOIDES DU RAUWOLFIA

De nombreuses substances naturelles et synthétiques dérivées du Rauwolfia serpentina ont une action pharmacologique semblable. Il existe en outre des substances appartenant au groupe des *benzoquinoleïnes* qui ont une activité « reserpine-like ».

La réserpine et la plupart des agents réserpine-like libèrent la norépinéphrine, substance transmettrice au niveau des fibres nerveuses orthosympathiques postganglionnaires. Cette déplétion du neurone par de nombreuses injections de réserpine bloque la transmission des influx post-ganglionnaires à l'organe effecteur, avec dès lors abolition de sa réponse aux stimuli pré ou post-ganglionnaires. Il en résulte une hypersensibilité des structures à innervation adrénergique aux stimulations directes par les agents sympathicomimétiques comme l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine (Bein et coll., 1953). Ce phénomène est

voisin de l'hypersensibilité de dénervation des organes innervés adrénergiquement.

La réserpine assure la prédominance des manifestations parasympathiques parmi lesquelles une bradycardie, une augmentation de la sécrétion gastrique et du péristaltisme, de la congestion nasale et au point de vue oculaire du **miosis,** du **ptosis** et du **larmoiement.**

L'administration d'une dose importante de *réserpine* (10 mg, Freedman et Benton, 1961), provoque un **miosis.** La pupille retrouve sa dimension initiale après 7 jours environ. Une deuxième injection de 10 mg de réserpine chez ces patients, cinq semaines plus tard engendre après 24 heures un miosis plus important que celui observé lors de la première injection. Ce n'est qu'après plus d'un mois que le diamètre pupillaire moyen du groupe de 10 sujets testés récupère sa valeur initiale. Il y a toutefois de grandes différences individuelles. Tout se passe comme si la première dose, très importante, sensibilisait l'organisme vis-à-vis d'une nouvelle injection.

Le miosis apparaît aussi après administration de *déserpine* et de *rescinnamine.*

La physiopathologie du miosis réserpinique reste imprécise. Deux mécanismes semblent intervenir : la réserpine diminue l'activité orthosympathique, il ne semble cependant pas que ce soit le seul mécanisme en cause ; en effet, chez l'animal, le miosis induit par la réserpine est d'origine centrale et résulte d'une hyperactivité du système parasympathique (Bein et coll., 1953 ; Trembley et coll., 1961 ; Bonomi, 1963 ...)

François et de Becker (1964) décrivent de l'**hyperhémie conjonctivale** et du **larmoiement.**

L'action de la réserpine sur la **pression intra-oculaire** varie d'après le mode d'administration :

— La *voie orale* donne peu, ou pas d'abaissement de la pression intraoculaire, que ce soit chez le sujet normal ou glaucomateux chronique (Trotter, 1955 ; Rizzini, 1956 ; Kaplan et Pilger, 1957 ; Kobozeve, 1961). Quelques diminutions significatives de la pression intraoculaire ont toutefois été enregistrées, après de longues périodes de traitement, en cas de glaucome hémorragique, de glaucome absolu ou de fermeture de l'angle camérulaire (Kaplan et Pilger, 1957).

— L'*injection intraveineuse* de réserpine à des doses oscillant entre 73 mg par kg et 295 mg par kg réduit la pression intraoculaire

chez le sujet normal et glaucomateux même en cas de glaucome hémorragique ; l'hypotonie est cependant transitoire et très peu reproductible après 24 h. même par répétition des injections.

La réserpine n'est cependant pas exempte de danger chez le sujet glaucomateux ; en effet la prise de ce médicament parfois associé à d'autres hypotenseurs peut provoquer l'aggravation brutale d'un déficit périmétrique (Harris, 1966) sans doute par diminution de la pression différentielle existant entre la pression artérielle ophtalmique moyenne et la pression intra-oculaire, entraînant une ischémie de la tête du nerf optique.

Une **uvéite,** une **rétinopathie hypertensive** et un **glaucome secondaire** ont été observés chez une femme de 60 ans traitée par de la réserpine. Ces symptômes n'ont pas été modifiés par diverses thérapeutiques. L'interruption du traitement a entraîné la régression des manifestations uvéales et rétiniennes laissant cependant persister une **atrophie optique.** Une hypo-acousie associée a également disparu après arrêt de la réserpine (Raymond, 1963). La relation de causalité entre la réserpine et ces manifestations oculaires ne nous paraît pas établie.

Des manifestations de type extrapyramidal avec **crises oculogyres** ont été observées lors du traitement à haute dose par de la réserpine. (Frey et coll., 1957 ; Fuldauer, 1959 ; Gayral et coll., 1962).

L'**activité anesthésique** de la *cinchocaïne,* de la *tutocaïne* et de la *cocaïne* sur la cornée de lapin est inhibée par la *réserpine* (Rossignol et Boulu, 3mg/kg, 1957 ; Lechat et Deleau, 10 mg/kg S.C., 1961 ; Di Carlo et Di Carlo, 0,1 à 2 mg IV/kg, 1962 ; Lechat et Deleau, 0,125 à 0,5 mg/kg IV, 1965). Il en est de même chez le cobaye (Teuchmann et Wiglusz, 1963).

La réserpine diminue la **fréquence critique de fusion** (Watt et Crookes, 1961).

BIBLIOGRAPHIE

ALFIERI, G. et COTTA RAMUSINO, C. — Manifestazioni oculari in un caso di intossicazione acuta da derivato fenotiazinico. *Rass. Ital. Ottal.,* 1966, 34, 283-289.

ALKEMADE, P.P.H. — Fenothiazine retinopathie. *Med. T. Geneesk.,* 1966, 110, 1687.

AMBROSIO, A. — Risultati dello studio oftalmoscopico di un gruppo di soggetti sottoposti a trattamento cloropromazinico. *Ann. Ottal.,* 1957, 83/10, 588-592.

APPELBAUM, A. — An ophthalmoscopic study of patients under treatment with thioridazine. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1963, 69, 578-580.

APPLETON, W.S., SHADER, R.I. et BIMASCIO, A. — Ocular (pigmentary) effects of psychotropic drugs. *Conn. Med.,* 1970, 34, 25-28 ; *Analyse dans med. Abstr. Bull.,* 1970, 275, 1801.

APT, L. — *Tranquillizing agents, dans Ocular therapy*. Leopold I.H.C.V. Mosby Co., Saint Louis, 1966, 81-87.

APT, L. — Complications of phenothiazine tranquillizers ; ocular side-effects. *Surv. Ophthal.*, 1960, 5, 550-555.

ARDOUIN, M., FEUVRIER, Y.M., DELATTRE, A. — Manifestations oculaires au cours du traitement par des dérivés de la phénothiazine. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, 69, 3, 395-401.

AYD, F.J. — Survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *J. Amer. Med. Ass.*, 1961, 175, 1054-1060.

BAN, T.A. et LEHMANN, H.E. — Skin pigmentation, a rare side effect of chlorpromazine. *Canad. Psychiatr. Ass. J.*, 1965, 10, 112-124.

BARD, L.A. — Transient myopia associated with promethazine therapy. *Amer. J. Ophthal.*, 1964, 58, 682-686.

BARNES, G.J. et CAMERON, M.E. — Skin and eye changes associated with chlorpromazine therapy. *Med. J. Australia*, 1966, 1, 478-483.

BARON, J.B., MOREL, P., RIVOALLAN, Y. et SOULAIRAC, A. — Incidence ophtalmologique du traitement prolongé par la chlorpromazine associé ou non à des troubles cutanés. *Agressologie*, 1968, 9, 293-304.

BARSA, J.A., NEWTON, J.C. et SAUNDERS, J.C. — Lens and cornea changes during phenothiazine therapy. A preliminary report. *Am. J. Psychiatr.*, 1965, 122, 1, 331-332.

BAUMANN, H. — Treten nach langdauernder und hochdosierter Largactil Therapie Schädigungen des Sehorgans auf ? *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1957, 130, 769-793.

BEIN, H.J., GROSS, F., TRIPOD, J. et MEIER, R. — Experimentelle Untersuchungen über « Serpasil » (Reserpin), ein neues sehr wirksames Rauwolfiaalkaloid mit neuartiger zentraler Wirkung. *Schweiz., Med. Wschr.*, 1953, 83, 1007-1012.

BICKERSTRAFF, E.R. et JACOBY, E. — Oculogyric crises with phenothiazine derivatives. *Brit. Med. J.*, 1960, 1, 647.

BIERENT, J. — La chlorpromazine en ophtalmologie. *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1954, 54, 408-414.

BOCK, R. et SWAIN, J. — Ophthalmologic findings in patients on long term chlorpromazine therapy. *Amer. J. Ophthal.*, 1963, 56, 808-810.

BOET, D.J. — Toxic effect of phenothiazines on the eye. *Docum. ophthal.*, 1970, 28, 1, 1-69.

BONACCORSI, M.T. — Atrophie optique et atteinte systémique. Deux cas de réaction secondaire aux phénothiazines chez les enfants. *Laval médical*, 1967, 38, 84-88.

BONOMI, L. — Considerazione sulla natura della miosi da reserpina nel coniglio. *G. Ital. oftal.*, 1963, 16, 246-252.

BRILL, H., SCHEIE, H.G. et DE LONG, S.L. — Phenothiazine skin pigmentation and related eye findings. *Amer. J. Psychiatr.*, 1965, 122, 326.

BRÜCKE, F.Th., HORNYKIEWICZ, O. et SIGG, E.B. — The pharmacology of psychotherapeutic drugs. *Heidelberg science library*, Berlin, 1969.

BURIAN, H.M. et FLETCHER, M.C. — Visual functions in patients with retinal pigmentary degeneration following the use of NP 207. *Arch. Ophthal.*, 1958, 60, 612-629.

BURN, R.A., HOPKIN, D.A.B., EDWARDS, G. et JONES, C.M. — Sedation for ophthalmic Surgery; Combination of chlorpromazine, promethazine and pethidine. *Brit. J. Ophthal.*, 1955, 39, 333-342.

CAIRNS, R.J., CAPOORE, H.S. et GREGORY, I.D.R. — Oculocutaneous changes after years on high doses of chlorpromazine. *Lancet*, 1965, 1, 239-241.

CALAMANDREI, G. — Bilan clinico-thérapeutique des risques et dangers pré- et post-opératoires de l'opération de cataracte chez les malades qui dépassent quatre-vingt ans. *Ann. Ocul.*, 1959, 192, 138-149.

CAMERON, M.E. — Ocular melanosis with special reference to chlorpromazine. *Brit. J. Ophthal.*, 1967, 51, 295-305.

CASSANO, G., SJÖSTRAND, S., PLACIDI, G. et HANSSON, E. — Eye distribution of (35 S) chlorpromazine, (14 C) amitriptyline, (35 S) thiopentone and (14 C) phenobarbitone in the cat. *Exp. Eye Res.*, 1968, 7, 196-199.

CHAPMAN, R.B. — Communication personnelle (1960) dans *Toxicology of the Eye,* Grant, W.M. (1962).

CONNEL, M.M., POLEY, B.J. et McFARLANE, J.R. — Chorioretinopathy associated with thioridazine therapy. *Arch. Ophthal.*, 1964, 71, 816-821.

COUNCIL ON DRUGS. — Evaluation of Chlorprothixene (Taractan). *J. Amer. Med. Ass.*, 1963, 186, 144-145.

COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M. et KOETSCHET, P. — Propriétés pharmacologiques du chlorhydrate de chloro-3 (Diméthylamino-3'-propyl) 10 phénothiazine (4 560 RP). *Arch. Int. Pharm.*, 1953, 92, 305-361.

DELATTRE SCAVENNEC, A. — Complications oculaires dues aux traitements par phenothiazines. *Thèse,* Rennes, 1968.

DELAY, J., DENIKER, P. et HARL, J.M. — Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hybernothérapie. *Ann. Med. Psychol.*, 1952, 110, 267-273.

DELAY, J., PICHOT, P., LEMPERIERE, T., BAILLY, R., CATTAN, F. et BASQUIN, R. — Tripéridol et chimiothérapie des psychoses. *Presse med.*, 1962, 70, 2147-2149.

DELONG, S.L., POLEY, B.J. et McFARLANE, J.R. — Ocular changes associated with longterm chlorpromazine therapy. *Arch. Ophthal.*, 1965, 73, 611-617.

DENCKER, S.J. et ENOKSON, P. — Ocular changes produced by chlorpromazine. *Acta Ophthal.*, 1966, 44, 397-403.

DENZEL, H.A. — Fluphenazine enanthate in the treatment of psychotic patients. *Int. J. Neuropsychiat.*, 1966, 44/3, 258.

D'ERMO, F et PIRODDA. — Antihistaminici e Occhio. *Boll. Oculist.*, 1960, 39, 715-721.

DI CARLO, V. et DI CARLO, R. — L'effetto antianiestetico locale della reserpina e di alcuni suovi derivati. *Arch. It. Sci. Farmacol.*, 1962, 12, 213-217.

DOBKIN, A.B., GILBERT, R.G.B. et LAMOUREUX, L. — Physiological effects of chlorpromazine. *Anaesthesia,* 1954, 9, 157-174.

DORKIN, A.B., KILDUFF, C.J. et WYANT, G.M. — Indication for chlorpromazine (Largactil, Thorazine) in clinical anesthesia. *Anesth. Analg. Curr. Res.*, 1957, 36, 38-47.

DOTEVALL, G. — *Nordisk Medecin,* 1957, 57, 687.

DUMAIL, J., LAUXEROIS, G. et PEYRONNAUD, G. — Apparition d'une rétinite avec migration pigmentaire au cours d'un traitement par la thioridazine. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1964, 64, 473-475.

DUNDEE, J.W. — Review of chlorpromazine hydrochloride. *Brit. J. Anaesth.*, 1954, 26, 357-379.

EDLER, K. — Ocular changes associated with chlorpromazine therapy. *Acta Ophthal.*, 1966, 44, 405-409.

EHRLICH, P. et LEPPMANN, A. — Über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1890, 16, 23, 493-494.

FELDMAN, P.E. et FIERSON, B.D. — Dermatological and ophthalmological changes associated with prolonged chlorpromazine therapy. *Amer. J. Psychiatr.*, 1964, 121, 187-188.

FRANCESCONI, G., DI TIZIO, A. et CAMEO, D. — Alterazione oculari e cutanee in pazienti sottoposti a terapia di lunga durata con farmaci neurolettici. *Ann. Ottal.*, 1968, 94, 7, 835-852.

FRANCESCHETTI, A., FRANÇOIS, J. et BABEL, J. — *Rétinopathies pigmentaires toxiques : 2° Dérivés de la chlorpromazine. Les hérédo-dégénérescences chorio-rétiniennes.* 1421-1429, Masson, 1963.

FRANÇOIS, J. et DE BECKER, L. — Les tranquillisants en ophtalmologie. *Ann. Ther. Clin. Ophtal.*, 1964, 15, 249-292.

FINN, R. — Pigmentary retinopathy associated with thioridazine : report of a case with a maximum daily dose of 1.400 mgm. *Amer. J. Psychiatr.*, 1964, 120, 913-915.

FREY, B., MAUREL, H. et SPIELMANN, J.P. — Crises oculogyres au cours des traitements successifs par la réserpine et la chlorpromazine. *Ann. Med. psychol.*, 1957, 7, 115, 515-519.

GALBRAITH, J.E.K., GIBSON, B.H.L., CROCK, G.W. et PEARCE, T.A.A. — The Mount Park : Survey for ocular changes in chlorpromazine therapy. *Med. J. Aust.*, 1966, 1, 481-483.

GAYRAL, L., ROBERT, P., BARDIS, Cl. et TURNIN, J. — Crises oculogyres du syndrome dyskinétique des médicaments neuroleptiques. *Rev. Oto. Neuro Ophthal.*, 1962, 34, 3, 173-174.

GIACOBINI, E. et LASSENIUS, B. — Chlorpromazine therapy in psychiatric practice ; secondary effects and complications. *Nord Med.*, 1954, 52, 1693-1699.

GIBBARD, B.A. et LEHMANN, H.E. — Therapy of phenothiazine produced skin pigmentation. A preliminary report. *Am. J. Psychiatr.*, 1966, 123, 351-352.

GOAR, E.L. et FLETCHER, M.C. — Toxic chorioretinopathy following the use of N.P. 207. *Amer. J. Ophthal.*, 1957, 44, 603-608.

GOMBOS, G.M. et YARDEN, P.E. — Ocular and cutaneous side effects after prolonged chlorpromazine treatment. *Amer. J. Psychiatr.*, 1967, 23, 872-874.

GRAMBERG-DANIELSEN, B. — Die Behandlung des Glaucoms mit Megaphen. *Ophthalmologica*, 1955, 130, 403-412.

GRAMBERG-DANIELSEN, B. — Das Megaphen in der Augenheilkunde. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1956, 129, 252-254.

GREINER, A.C. et BERRY, K. — Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, 90, 663-665.

GREINER, A.C. et NICHOLSON, G.A. — Pigment deposition in viscera associated with prolonged chlorpromazine therapy. *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, 91, 627-635.

GREINER, A.C., NICOLSON, G.A. et BAKER, R.R. — Therapy of chlorpromazine melanosis. a preliminary report. *Canad. Med. Ass. J.*, 1964, 91, 636-638.

GREINER, A.C. et NICOLSON, G.A. — New side effects in prolonged chlorpromazine therapy. *Canad. Psychiatr. Ass. J.*, 1965, 10, 109-111.

GREINER, A.C. et NICOLSON G.A. — Schizophrenia melanosis. *Lancet*, 1965, 2, 1165.

GUNBY, B., SANDVIG, K. et STEENFELDT-FOSS, O.W. — Late oculocutaneous complications in phenothiazine therapy. *Acta psychiatr. scand.*, 1966, 42, 97-110.

HAGOPIAN, V., STRATTON, D.B. et BUSIEK, R.D. — Five cases of pigmentary retinopathy associated with thioridazine administration. *Amer. J. Psychiatr.*, 1966, 123, 97-100.

HAIK, G.M., PEREZ, L.F. et MURTAGH, J.J. — Changes in the cornea and lens in patients on longterm chlorpromazine therapy. *Sth. Med. J.* (Bghman, Ala.), 1966, 57, 839-842.

HALPERN, B.N. et DUCROT, R. — Recherches expérimentales sur une nouvelle série chimique douée de propriétés antihistaminiques puissantes. Les dérivés de la thiodiphénylamine (TDA). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1945, 140, 361-363.

HARRIS, J. — Cardio-vascular-renal agents in ophthalmology. *Highlights Ophthal.*, 1966, 9, 1, 57-58.

HASHIMOTO, K., WIENER, W., ALBERT, J. et NELSON, R.G. — An electron microscopic study of chlorpromazine pigmentation. *J. Invest. Derm.*, 1966, 47, 296-306.

HEIM, M. — 1956 : Discussion de Verrey (1956). *Ophthalmologica*, 1967, 131, 103.

HENKES, H.E. — Electro-oculography as a diagnostic aid in phenothiazin retinopathy. *Trans. ophthal. Soc. U.K.*, 1967, 87, 285-287.

HENKES, H.E., DENIER VAN DER GON, J.J., VAN MARLE, G.W. et SCHREINEMACHERS, H.P. — Electro-oculography. *Brit. J. Ophthal.*, 1968, 52, 122-126.

HENRY, C. — Troubles transitoires de l'accommodation après ingestion d'un antihistaminique de synthèse (le 3.227 RP - Phenergan). *Ann. Ocul.*, 1950, 183, 899.

HOEHN-SARIC, R., BACON, E.F. et GROSS, M. — Effect of chlorpromazine on flicker Fusion. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1964, 138, 287-292.

HOFMAN, J.G. — Een weinig bekende bijwerking van Largactil. *Voordrachtenreeks*, 1967, 9, 54-58.

HILL, R.M., FISCHER WARSHAY, D. — Effect of excitatory and tranquilizing drugs on visual perception. *Amer. J. Optom.*, 1968, 45, 7, 454-457.

HOLLISTER, L.E., CAFFEY, E.M. Jr et KLETT, C.J. — Abnormal symptoms, signs and laboratory tests during treatment with phenothiazin derivatives. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1960, 1, 284-293.

HOLLISTER, L. — Adverse reactions to phenothiazines. *J. Amer. Med. Ass.* 1964, 189, 311-313.

HONEGGER, H. — Linsentrübungen nach langfristiger Behandlung mit Neuroleptika. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1967, 151, 4, 595-596.

HOWARD, R.O., Mc DONALD, C.H., DUNN, B. et CREASEY, W.A. — Experimental chlorpromazine cataract. *Invest. Ophthal.*, 1969, 8, 413-421.

IDESTROM, C.M. — Experimental psychologic method applied in psychopharmacology. *Acta psychiatr. Neurol. Scand.*, 1960, 35, 302-313.

INDEIKIN, E.N. — Application of " Lytic Mixture " in complex treatment of acute attacks of glaucoma. *Vestn. Oftal.*, 1962, 4, 32-34.

JOHNSON, A. et BUFFALOE, W. — Chlorpromazine epithelial keratopathy. *Arch. Ophthal.*, 1966, 76, 664-667.

JONAS, S. — Miosis following administration of chlorpromazine and related agents. *Amer. J. Psychiatr.*, 1959, 115, 817-818.

KALBERER, M., ATAR, Z., BIDER, E. — Über Augenveränderungen bei Langzeitbehandlung mit Largactil. *Ophthalmologica*, 1970, 161, 118-124.

KAPLAN, M. et PILGER, I.S. — The effect of Rauwolfia Serpentina derivates on intra-ocular pressure. *Amer. J. Ophthal.*, 1957, 43, 550-574.

KASSMAN, T. et WETTERBERG, L. — Lens opacities and porphobilinogen-like substance in urine associated with levomepromazine. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1967, 43, 163-168.

KINROSS-WRIGHT, V. — Complication of chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. Syst.*, 1955, 16, 114-119.

KINROSS-WRIGHT, V. — *Scientific Exhibit.* The Academy of psychosomatic Medecine, Cleveland, Ohio, Octobre 1959.

KONZETT, H. — Förderung von Schlaf und Narkose durch Farbstoffe. *Naunyn Schmiedeberg Arch. exp. Pathol.*, 1938, 188, 349-359.

KONZINN, P.J. et WIENER, H. — Oculogyric crisis after a small dose of perphenazine. *J. Amer. med. Ass.*, 1960, 174, 304.

LABORIT, H. et HUGUENARD, P. — L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques. *Presse Med.*, 1951, 59, 1329.

LAFFARGNE-LEGUERINEL, B. — *Prémédication par le R1625 dans les anesthésies locales en ophtalmologie.* Impr. Jombart Frère, Lille, Paris, 1963.

LECHAT, P. et DELEAU, D. — Etude pharmacologique d'un nouvel anesthésique local, la mépivacaïne (Carbocaïne). *Anesth. Analg. Rean.*, 1961, 18, 78-104.

LECHAT, P. et DELEAU, D. — Modification par les neuroleptiques de l'activité anesthésique de la cocaïne sur la cornée du lapin. *Thérapie*, 1965, 20, 3, 565-571.

LEGER, Y. — A four-year appraisal of thioridazine. *Amer. J. Psychiatr.*, 1966, 123/6, 728.

LEHMANN, H.E. et CSANK, J. — Differential screening of phrenotropic agents in man. *J. Clin. Exper. Psychopathol.*, 1957, 18, 222-235.

LEHMANN, H.E., GALLAI, Z. et BAN, T.A. — Pigmentation de la peau : rare effet secondaire consécutif à l'administration prolongée de fortes doses de chlorpromazine. *Ann. Derm. Syph., Paris,* 1965, 57, 89-98.

LEHMANN, H.E. et KNIGHT, D.A. — *Psychologic testing with a new phrenotropic drug. In Trifluoperazine pp 34-35.* Lea et Febiger, Philadelphia, 1958.

LIUZZI, L. et DIVERSI, A. — Aspetti campimetrici ed ellettroretinografici in un caso di intossicazione da trifluoroperazina chloridrato. *Rass. ital.,* 1967, 35, 219-226.

Mc CLANAHAN, W.S., HARRIS, J.E., KNOBLOCH, W.H., TREDICI, L.M. et UDASCO, R.L. — Ocular manifestations of chronic phenothiazine derivative administration. *Arch. Ophthal.,* 1966, 75, 319-325.

MARGERIE, J. (de). — Ocular changes produced by a phenothiazine drug : Thiodazine. *Trans. Canad. Ophthal. Soc.,* 1962, 25, 160-175.

MARGOLIS, L.H. et GOBLE, J.L. — Lenticular opacities with prolonged Phenothiazine therapy. A potential hazard with all phenothiazine derivatives. *J. Amer. Med. Ass.,* 1965, 193/1, 7-9.

MASSEY, L.W.C. — Skin pigmentation and lens opacities with prolonged chlorpromazine treatment. *Canad. Med. Assoc. J.,* 1965, 92, 186-187.

MATHALONE, M.B.R. — Oculocutaneous effects of chlorpromazine. *Lancet,* 1965, 2, 111-112.

MATHALONE, M.B.R. — Ocular complications of phenothiazine. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.,* 1966, 86, 77-100.

MATHALONE, M.B.R. — Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine. *Brit. J. Ophthal.,* 1967, 51, 86-93.

MAY, R.H., SELYMES, P., WEEKLEY, R.D. et POTTS, A.M. — Thioridazine therapy : results and complications. *J. nerv. Ment. Dis.,* 1960, 130, 230-234.

MEIER-RUGE, W. — Experimental investigation of the morphogenesis of retinopathy. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1963, 73, 540-544.

MEIER-RUGE, W. — Die Morphologie der experimentellen Chlorochinretinopathie des Kaninchens. *Ophthalmologica,* 1965, 150, 127-137.

MEIER-RUGE, W. et CERLETTI, A. — Lesions of the retina by chloroquine and phenothiazine; a comparative morphological and pathophysiological study, *XXth Int. Congr. Ophthal., Excerpta Med. Int. Congr.* Ser. No. 114, 1966.

MEIER-RUGE, W. et CERLETTI, A. — Zur experimentellen Pathologie der Phenothiazin-Retinopathie. *Ophthalmologica,* 1966, 151, 512-533.

MEIER-RUGE, W., KALBERER, F. et CERLETTI, A. — Mikrohistoautoradiographische Untersuchungen über die Verteilung von tritiummarkierten Phenothiazine im Auge. *Experientia,* 1966, 22, 1-7.

MEYER, J. — Les mélanoses faciales. *Concours Med.,* 1965, 3, 321.

MEYER, J. — L'intolérance cutanée à la lumière. *Concours Med.,* 1966, 19, 3217.

MILLER, H. et AUDOUEINEIX, E. — Tension artérielle rétinienne diastolique et Chlorpromazine (4560 RP). *Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal.,* 1955, 68, 220-229.

MORRISSON, S.B. — Transient visual symptoms associated with Melleril medication. *Amer. J. Psychiatr.,* 1960, 116, 1032-1033.

NICOLSON, G.A., GREINER, A.C., Mc FARLANE, W.J.G. et BAKER, R.A. — Effect of penicillamine on schizophrenic patients. *Lancet,* 1966, 1, 344-347.

NOURI, A. et CUENDET, J.F. — Les atteintes oculaires au cours de traitements prolongés aux neuroleptiques. *Schweiz. Med. Wschr.,* 1968, 98, 1708-1711.

OHASHI, K. et TANE, S. — Tranquillizers in the treatment of glaucoma. *Acta Soc. Ophthal. Jap.,* 1958, 62, 676-686.

PERROT et BOUJALA. — Cas pour diagnostic : un visage mauve. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.,* 1962, 69, 631.

PERRY, T.L., CULLING, C.F.A., BERRY, K. et HANSEN, S. — 7-hydroxychlorpromazine : Potentiel toxic drug metabolite in psychiatric patients. *Science,* 1964, 146, 1, 81-83.

PETROHELOS, M.A. et TRICOULIS, D. — *Ocular complication of Chlorpromazine therapy.* 3e Congr. Europ. Soc. Ophthal., Amsterdam 1968. Ophthalmologica additamentum ad vol. 158, 1969, 469-476.

PLICQUE, J. — Spasme brusque de l'accommodation (intoxication par le bleu de méthylène). *Bull. Soc. Ophtal., Paris,* 1936, 36, 617-618.

POTTS, A.M. — The concentration of phenothiazine in the eye of experimental animals. *Invest. Ophthal.,* 1962, 1, 522-530.

POTTS, A.M. — Uveal pigment and phenothiazine compounds. *Tr. Amer. Ophthal. Soc.,* 1962, 60, 517-522.

POTTS, A.M. — The reaction of uveal pigment in vitro with polycyclic compounds. *Invest. Ophthal.,* 1964, 3, 405-416.

POTTS, A.M. — Further studies concerning the accumulation of polycyclic compounds in uveal melanine. *Invest. Ophthal.,* 1964, 3, 339-404.

POULIQUEN, Y., GRAF, B., BISSON, J., FEUVRIER, Y.M. et DELATTRE A. — Etude ultrastructurale d'une surcharge cornéenne au cours d'un traitement par la chlorpromazine. *Arch. Ophtal.,* 1970, 30, 11, 769-782.

PRIEN, R.F. — Ocular changes occurring with prolonged high-dose chlorpromazine therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.,* 1970, 23, 464-468.

RAB, S.M., ALAM, M.N. et SADEQUZZAMAN, M.D. — Optic atrophy during chlorpromazine therapy. *Brit. J. Ophthal.,* 1969, 53, 208-209.

RAYMOND, L.F. — Ocular pathology in reserpine sensivity. Report of two cases. *J. Med. Soc. N.J.,* 1963, 60, 9, 417-419.

RINTELEN, F. — Discussion de Verrey (1956). *Ophthalmologica,* 1956, 131, 301-302.

RINTELEN, F., HOTZ, G. et WAGNER. — Zur Klinik und experimentellen Pathologie der Pigmentepithelerkrankung nach Medication mit einem Piperidinphenothiazin. *Ophthalmologica,* 1957, 133, 277-283.

RIVES, H. et PELLERAT, J. — Doses et réactions thérapeutiques inhabituelles. *Presse Méd.,* 1966, 74, 2254.

ROGER, G. — Pigmentation cutanée et lésions oculaires au cours des traitements par les phénothiazines en milieu psychiatrique. *Thèse,* Lyon, 1966.

ROSSIGNOL, P. et BOULU, R. — Actions pharmacodynamiques sur le réflexe oculo-palpébral. (Rôle de la formation réticulaire descendante.) *J. Physiol. Paris,* 1957, 49, 367-371.

RUTSCHMANN, J., KALBERER, F., SCHALCH, W. et STÄHELIN, H. — Localisation of phenothiazines in the eye. *Psychopharmacol. Serv. center Bull.,* 1962, 2, 73.

SANDVIG, K. — Corneal and lens changes after prolonged treatment with chlorpromazine. *Acta ophthal.* (Kbh.), 1965, 43, 730-734.

SARIN, L.K., LEOPOLD, I.H. et WINKELMAN, N.W. — Ocular examinations in outpatients given longterm chlorpromazine therapy. *J. Amer. Med. Ass.,* 1966, 198, 789-790.

SATANOVE, A. — Pigmentation due to phenothiazines in high and prolonged dosage. *J. Amer. Med. Ass.,* 1965, 191, 263-268.

SCHMIDT, W.R. et JARCHO, L.W. — Persistent dyskinesias following phenothiazine therapy. Report of five cases and review of the litterature. *Arch. Neurol.* (Chicago), 1966, 14, 4, 369-377.

SCIME, I.A. et TALLANT, E.J. — Tetanus-like reactions to prochlorperazine (Compazine). *J. Amer. Med. Ass.,* 1959, 171, 1813.

SCOTT, A.W. — Retinal pigmentation in a patient receiving thioridazine. *Arch. Ophthal.* (Chicago), 1963, 70, 775-778.

SIDDALL, J.R. — The ocular toxic findings with prolonged and high dosage chlorpromazine intake. *Arch. Ophthal.,* 1965, 74, 460-464.

SIDDALL, J.R. — Phenothiazine in Ophthalmology. *Int Ophthal. Clin.* 1967, 7, 1, Boston : Little Brown and Company.

SIMPSON, G.M. — Reactions following the intra-muscular administration of Chlorprothixene. *Amer. J. Psychiatr.*, 1964, 120, 1021-1023.
SINHA, G.B. et MITRA, S.K. — Case of acute chlorpromazine hydrochloride poisening. *J. Indian Med. Ass.*, 1955, 24, 557-558.
SIGWALD, J.D., BOVET et DUMONT, G. — Le traitement de la maladie de Parkinson par le chlorhydrate de diethylaminoethyl N-thiodiphénylamine (2987 R.P.) : Premiers résultats. *Rev. Neurol.*, 1946, 78, 581-584.
SIZARET, P., ROSSAZZA, C., QUERRE, A. et DE GIOVANNI, A. — Les troubles pigmentaires de l'œil chez les malades traités par les phénothiazines. *Rev. Oto-Neuro. Ophtal,* 1970, 42, 184-188.
SOULAIRAC, A, BARON, J.B., MOREL, P., GIBBARD, B.A., DE MIJOLLA, A. et BEROUTI, R. — Modifications oculaires et cutanées permanentes à la suite de thérapeutiques prolongées à fortes doses par la chlorpromazine. *Ann. Med. Psychol.*, 1966, 124, 2, 209-216.
STREIFF, E.B. — Tension artérielle rétinienne diastolique et chlorpromazine. (Discussion). *Bull. Mém. Soc. Franc. Ophtal.*, 1965, 68, 229-230.
STREIFF, E.B., MULLER, C., NOURI, A. et CUENDET, J.F. — Alterazioni del cristallino da neurolettici. *Atti Soc. Oftal. ital.*, 1968, 25, 109-112.
TEUCHMANN, J.K. et WIGLUSZ, Z. — The effect of drugs on local anesthetic potency of Cocaïne. *Biochem. Pharmacol.*, 1963, 12, supp. nº 884, 250.
TOUSIMIS, A.J. et BARRON, C.N. — Chlorpromazine and the eye of the dog. An Electron Microscopic Study. *Exp. Mol. Pathol.*, 1970, 13, 89-110.
TREDICI, L.M., SCHIELE, B.C. et Mc CLANAHAN, W.S. — The incidence and management of chlorpromazine skin-eye syndrome. *Minnesota Med.*, 1965, 48, 569-574.
TREMBLY, B., SUTIN, J. et FREEDMAN, D.X. — 1961, données non publiées; cité d'après Freedman D.X. et Benton A.J.
TROTTER, R.R.. — 1955. Communication personnelle à Peczon et Grant, 1964.
VALENTINE, M. et JARDINE, P. — Phenothiazine and eye complications. *Brit. Med. J.*, 1966, 2, 586.
VALLAT, J.N. et LEPETIT. — Intoxication par la chlorpromazine (Largactil) au cours d'une tentative de suicide. *J. Med. Bordeaux*, 1954, 131, 578-580.
VERREY, F. — Dégénérescence pigmentaire de la rétine d'origine médicamenteuse. *Ophthalmologica*, 1956, 131, 296-303.
WATT, D.C. et CROOKES, T.G. — *The effect of reserpine on perceptual performance in human subjects.* Neuropsychopharmacology, Vol. 2, pp. 410-413. Elsevier, Amsterdam, 1961.
WEEKLY, R.D., POTTS, A.M., REBOTON, J. et MAY, R.H. — Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. *Arch. Ophthal.*, 1960, 64, 65-76.
WETTERHOLM, D., SNOW, H. et WINTER, F. — A clinical study of pigmentary change in cornea and lens in chronic chlorpromazine therapy. *Arch. Ophthal.*, 1965, 74, 55-56.
YASUNA, E. — Acute myopia associated with prochlorperazine (Compazine) therapy. *Amer. J. Ophthal.*, 1962, 54, 793-796.
ZELICKSON, A.S. et ZELLER, H.C. — A new and unusual reaction to chlorpromazine. *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 188, 4, 394-396.

C. LES TRANQUILLISANTS MINEURS

Les tranquillisants mineurs se différencient des phénothiazines et des alcaloïdes du Rauwolfia par leur absence d'efficacité dans les psychoses. Ces médicaments n'ont que peu ou pas d'action sur le système nerveux périphérique autonome. En règle générale, ils n'occasionnent

pas de manifestations extra-pyramidales. Ils ont des propriétés anticonvulsivantes et déprimant l'activité spinale réflexe. Ils sont utilisés dans le but d'obtenir une sédation qui est caractérisée par une diminution des tensions émotionnelles et de l'anxiété, sans atteindre une puissance suffisante pour suspendre la motilité et sans avoir un effet hypnotique marqué.

De très nombreuses molécules ont été utilisées pour leur action tranquillisante (voir tableau VII).

Parmi celles-ci, seules quelques unes ont des complications ophtalmologiques connues : le *chlordiazépoxyde* (Librium ®), le *diazépam* (Valium ®), la *bénactyzine* (par ex. Suavital ®), l'*hydroxyzine* (par ex. Atarax ®), le *méprobamate* (par ex. Miltown ®, Probamyl ®) et la *chlormézanone* (par ex. Trancopal ®).

Tableau VII

TRANQUILLISANTS MINEURS

1. *Benzodiazépine*	
chlordiazépoxyde	Librium ®
	Limbitrol ® (+ amitriptyline)
Diazépam	Valium ®
Lorazépam	Temesta ®
Oxazépam	Seresta ®
	Tranquo-Alupent ® (+ Alupent ®)
Nitrazépam	Mogadon ®
Medazépam	Nobrium ®
2. *Dérivés du diphénylméthane.*	
Azacyclonol	Frenquel ®
	Psychosan ®
Bénactyzine	Phobex ®
(non commercialisé en Belgique)	Suavitil ®
Hydroxyzine	Atarax ®
	Paxistil ®
Captodiamine	Covatin ®
Méclorine	Postafène ®
3. *Propanediol — Carbamates*	
Meprobamate	Aneurol ®
	Equanil ®
	Meprolette ® (+ barbiturique)
	Miltown ®
	Oasil ®
	Pathibamate ® (+ chlorure de tridihexethyl = anticholinergique)
	Probamyl ®
	Quaname ®
	Restenil ®
	Sanobat ® (+ barbiturique)
	Sedotal ® (+ barbiturique)
	Stabyl ® (+ phénoxyne)
Carbamate de Phenyl-Ethynil Carbinol	Equilium ®
Carbamate de méthylpentynol	(voir hypnotiques)

Chlordiazépoxyde

Le chlordiazépoxyde (Librium ®) a une action et des indications semblables à celles du méprobamate. Il est utilisé dans le traitement de l'anxiété. Cette substance rapidement résorbée au niveau du tube digestif, atteint une concentration sanguine maximale en 2 à 4 heures et est excrétée lentement. Sa demi-vie plasmatique dépasse 48 heures (Council on Drugs, 1963).

Les manifestations secondaires les plus fréquentes lors de l'administration de ce médicament sont de la somnolence, de l'ataxie, et de la léthargie. Dans un cas, elle a provoqué de la photosensibilité cutanée (Luton et Finchum, 1965).

Les manifestations ophtalmologiques sont rarissimes, de la **diplopie** a été rapportée dans un seul cas (Mc Atee, 1963). Les **troubles de l'accommodation** sont exceptionnels.

Un patient atteint de dépression nerveuse avec anxiété, et traité par du chlordiazépoxyde à la dose de 75 mg a présenté une **anisométropie,** une **accommodation affaiblie et irrégulière,** une **ésophorie en vision de loin,** une **exophorie en vision rapprochée** et une **diminution de la perception du relief.** Une semaine après l'arrêt du traitement, les examens oculaires ne révélaient plus aucun trouble de la vision binoculaire ni de l'accommodation (Murray, 1962).

Dans le glaucome chronique primitif, une dose quotidienne de 30 mg, en 3 prises de 10 mg, associée à des miotiques, permet dans 7 cas sur 20 d'obtenir une **tension intra-oculaire** inférieure à celle obtenue par des miotiques seuls (Nedalec, 1963). Cette action hypnotisante n'apparaît qu'au bout de 15 jours de traitement. Elle s'obtient chez des patients apparemment non anxieux alors que chez des sujets manifestement justifiables d'un tranquillisant ou d'un sédatif, la baisse tensionnelle escomptée ne se manifeste pas.

Un patient de 63 ans prenant simultanément du chlordiazépoxyde (20 mg) et du sécobarbital (100 mg) a présenté de l'instabilité, des troubles de la parole, un état d'ébriété et un **léger nystagmus horizontal à secousses rapides dans le regard latéral** (Kane et Mc Curdy, 1964).

Ces troubles paraissent essentiellement liés à l'ingestion de barbituriques. Une potentialisation par le chlordiazépoxyde n'est pas exclue.

Diazépam

Le diazépam (Valium ®) est un tranquillisant mineur pharmacologiquement et chimiquement voisin du chlordiazépoxyde. Il est utilisé

dans le traitement de l'anxiété, des phénomènes de tension, des spasmes de la musculature squelettique et comme prémédication dans les opérations oculaires sous anesthésie locale.

Somnolence, vertiges, fatigue et ataxie en sont les manifestations secondaires les plus fréquentes. Elles sont aisément supprimées par réduction de la dose ingérée, ou par arrêt du traitement (Council on Drugs, 1964).

Aucune modification du système végétatif n'est habituellement enregistrée. Tout au plus a-t-on observé une baisse de la pression artérielle (un cas parmi 119 observations, Rondepierre et coll., 1964).

Au point de vue oculaire, on a exceptionnellement décrit des épisodes de **vision trouble,** un **ralentissement des mouvements oculaires,** une **diminution ou l'abolition du réflexe cornéen.**

Les **manifestations pupillaires** sont très rares. Quelques cas de vision trouble ont été rapportés (Aivazian, 1964 : 100 mg, vue trouble, fréq. 1/45 ; Beerman, 1964 : 10 mg, vue trouble, fréq. 1/103 ; Claverie et coll., 1968 : 8 mg, trouble de l'accommodation, fréq. 1/55).

Chez l'enfant, pour une dose moyenne de 4 mg/kg par voie intraveineuse, le **réflexe de clignement** sollicité par l'attouchement de la cornée est souvent diminué ou aboli. L'abolition du réflexe en l'absence d'anesthésie suggère une action élective du diazépam sur une partie du mésencéphale (Baid et Pilegi, 1968).

Le diazépam, à la dose de 5 à 10 mg par voie intraveineuse, provoque une réduction immédiate de 25 % de la **vitesse des mouvements oculaires** (Aschoff, 1968).

Le diazépam a été utilisé en chirurgie oculaire. Lorsque cette drogue est utilisée comme prémédication et associée à du protoxyde d'azote on obtient une **hypotonie oculaire** (Algan et coll., 1969). Chez un patient prémédiqué par méprobamate-atropine, l'administration intraveineuse de Diolepton (4 mg)-Phénopéridine (4 mg) et diazépam (4 mg) répond à l'ensemble des critères de sécurité locaux et généraux exigés par la chirurgie à globe ouvert (Guillaume, 1969), L'injection intraveineuse de dropéridol (20 mg), de péthidine (100 mg) et de diazépam (20 mg) donne un calme opératoire et une hypotonie remarquables (Brodovsky, 1969).

Bénactyzine

La bénactyzine (par ex. Suavitil ®) a un effet atropinique et de légères propriétés sédatives.

Ce produit n'est plus prescrit.

Au point de vue oculaire, il a provoqué des **troubles de l'accommodation,** et était contre-indiqué chez le sujet prédisposé aux **crises de glaucome** par un angle étroit (New and Non Official Drugs, 1964).

Hydroxyzine

L'hydroxyzine (par ex. Atarax ®) à la dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse réduit la **pression intra-oculaire** de 2,82 mm Hg (Farmati et coll., 1967).

Méprobamate

Les manifestations oculaires paraissent exceptionnelles, et lorsqu'elles surviennent, elles ne sont qu'accessoires au sein d'un tableau clinique infiniment plus riche : réactions d'idiosyncrasie ou de surdosage.

Les manifestations **idiosyncrasiques** ont été remarquablement décrites dans une revue de la littérature de 113 observations rassemblées par Charkes (1958), elles affectent un patient sur deux cents lors de la première prise de méprobamate. La réaction survient dans un tiers des cas endéans les huit heures qui suivent la prise du médicament, et dans tous les cas, sauf deux, au cours de la première semaine. Exceptionnellement, elle peut débuter dès la quinzième minute. La dose absorbée est normale dans tous les cas. L'éruption est de type érythémateux, maculo-papullaire, urticarien, ou bien mixte, ce qui confère parfois au sujet l'aspect de homard cuit. Il peut y avoir des lésions vésiculaires ou pustuleuses. Cette éruption prédomine au niveau des régions inguinales, de la face interne des cuisses, des fesses, de la poitrine, des creux axillaires et des replis sous-mammaires. Le symptôme prédominant dans 1/5^{e} des cas, est le prurit ou une sensation de brûlure. Une sensation de **brûlure au niveau des yeux** ou un **léger oedème péri-orbitaire** peuvent s'y associer (Adlin et coll., 1956 ; Miller, 1962 ; Nevins, 1968).

Lors d'un surdosage accidentel ou d'une tentative de suicide, le patient peut être somnolent ou même comateux. La mort est exceptionnelle même avec des doses très élevées. Lors de l'intoxication, les réflexes tendineux sont diminués, avec éventuellement une hypotonie des extrémités, par blocage synaptique. Les **pupilles** peuvent être en mydriase ou en miosis extrême. Le réflexe photomoteur est parfois aboli. Dans quelques cas, le regard est vague, errant (Charkes, 1958). Le **réflexe cornéen** est parfois diminué.

La **diplopie** apparaît dans un certain nombre de cas (Friedman et Marmelzat, 1956 ; Riising, 1957 ; Charkes, 1958 ; New and Non Official Drugs, 1964). Elle peut être isolée (Friedman et Marmelzat, 1956; Charkes, 1958) ou associée à des symptômes généraux : vertiges, vomissements, diarrhée, hypotension et anurie (Riising, 1957). Cette diplopie a été attribuée à l'hypotension artérielle qui survient dans tous les cas lors de l'ingestion de grosses quantités de méprobamate ; elle est peut-être à rapprocher des polynévrites toxiques (Bui Quoc Hong, 1962).

L'action du méprobamate sur la **pression intra-oculaire** est douteuse. Di Martino (1958), note qu'une dose unique de 800 mg ne modifie pas la pression intra-oculaire de 18 sujets normaux. Tavolara (1959), par contre, obtient une réduction de 3,7 mm de Hg chez des sujets normaux et de 8,6 mm chez des sujets glaucomateux avec des doses de 800 à 1.600 mg. D'après Leydecker (1958), la prise régulière de 800 mg de méprobamate, trois fois par jour, ne modifie pas la pression intra-oculaire chez les glaucomateux. Seuls quelques sujets, considérés comme particulièrement émotifs, ont présenté des chutes de tension de 5,4 à 9 mm de Hg mais il n'y a pas de modification significative de la facilité d'écoulement. Les doses de l'ordre de 800 mg réduiraient la pression intra-oculaire chez des sujets nerveux (Vukov et Balac, 1961).

Giuffré (1957) après prise de 800 mg/j. a constaté chez des sujets normaux un **rétrécissement concentrique du champ visuel** pour les isoptères blancs et colorés, prédominant dans le champ temporal.

Alagna et Petrosillo (1960) rapportent une **diminution de la fréquence critique de fusion** fovéale et périphérique.

D'après Coriglione et coll. (1967) ce médicament perturbe la **vision binoculaire** chez des sujets normaux : instabilité de la perception maculaire simultanée et diminution de l'amplitude de fusion. Dans le cas d'un sujet ayant une vision binoculaire instable ceci se traduirait par de la **diplopie.**

Chlormézanone

La chlormézanone (par ex. Trancopal ®) est un anxiolytique et un myorelâchant efficace dans les douleurs musculaires squelettiques.

Les manifestations secondaires pouvant être observées sont de la somnolence, de la léthargie, des vertiges, des éruptions cutanées, des bouffées de chaleur et de la sécheresse de la bouche (Council on Drugs, 1963).

Au point de vue oculaire, Meyler signale la possibilité de « **troubles de la vision** ».

BIBLIOGRAPHIE

ADLIN, R.V., SHER, P.B. et BERK, N.G. — Fatal Reaction Following the ingestion of meprobamate. *Arch. Int. Med.*, 1958, 102, 484-489.

AIZAZIAN, G.H. — Clinical evaluation of diazepam. *Dis. Nerv. Syst.*, 1964, 25, 491-496.

ALAGNA, G. et PETROSILLO, O. — Effetto dei tranquillanti sulla frequenza critica di fusione. *Arch. Ottalmol.*, 1960, 64, 237-249.

ALGAN, B., PIERRE, I., MEDOT, A. et MARTINELLE, F. — Notre expérience sur l'utilisation du diazepam en chirurgie ophtalmologique. *Ann. Anest. Franç.*, 1969, 10, 237-240.

APPELMANS, M., MICHIELS, J. et VERDONCK, M. — Troubles neurovégétatifs de l'appareil visuel au cours des traitements par les psychotropes. *Bull. Soc. belge Ophtal.*, 1963, 135, 399-412.

ASCHOFF, J.C. — Veränderungen rascher Blickbewegungen (Saccaden) beim Menschen unter Diazepam (Valium). *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 1968, 211, 325-332

BAIRD, H.W. et PILEGGI, A.J. — Diminished Corneal Reflex after Diazepam. *Lancet*, 1968, 106.

BEERMAN, H.M. — A controlled Study of diazepam in psychiatric outpatients. *Amer. J. Psychiatr.*, 1964, 120, 870-874.

BRODOVSKY, R. — Narco-ataralgésie pour la chirurgie de la cataracte (étude de 100 cas). *Ann. Anesth. Franç.*, 1969, 10, 247-250.

BUI QUOC HUONG. — Multinévrite secondaire à une intoxication massive par méprobamate (observation inédite) avec revue de la littérature sur les accidents par ce tranquillisant. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 3730-3734.

CHARKES, N.D. — Meprobamate Idiosyncrasy. *Arch. Int. Med.*, 1958, 102, 584-593.

CLAVERIE, P., OUSSET, A., CAHUSAC, M., NICHIL, J. et BAYROU. — L'action du diazepam dans l'I.M.C. de l'enfant athétosique. *Rev. Neuropsychiatr. Inf. Hyg. Ment. Enf.*, 1968, 16, 925-930.

CORIGLIONE, G., GORGONE, G. et SCHILLACI, C. — Sulle modificazioni dell'attivita motoria e sensoriale della visione binoculaire indotte da psicofarmarci (Meprobamato). *Minerva Oftal.*, 1967, 9, 1, 15-17.

COUNCIL ON DRUGS. — New drugs and developments in therapeutics. *J. Amer. med. Ass.*, 1963, 183, 469-470.

COUNCIL ON DRUGS. — Evaluation of a tranquilizing agent. Diazepam (Valium). *J. Amer. med. Ass.*, 1964, 189, 371-372.

DI MARTINO, C. — Ricerche sperimentali sull'azione del meprobamato in oculistica. *Arch. Ottal.*, 1958, 62, 131-144.

FARMATI, O., BUTTERMORE, C.W., TAYLOR, F.H. et Mc CASLIN, M.F. — Intraocular pressure changes following intravenous hydroxyzine in man. *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 64, 143-149.

FRIEDMAN, H.T. et MARMELZAT, W.L. — Adverse Reactions to Meprobamate. *J. Amer. med. Ass.*, 1956, 122, 628-630.

GIUFFRE, V. — Influenza del meprobamato sul campo visivo e sul senso luminoso. *G. Ital. Oftal.*, 1957, 10, 324-332.

GUILLAUME, Fr. — Neuroleptanalgésie avec association de diazépam (Valium) dans les interventions pour cataracte. *Ann. Anesth. Franç.*, 1969, 10, 2, 243-245.

HOMMER, K. — The effect of quinine, chloroquinine, iodoacetate and chlorodiazepoxide on the E.R.G. of the isolated rabbit retina. *Arch. Klin. Exp. Ophthal.*, 1968, 175, 111-120.

KANE, F.J. et McCURDY, R.L. — An unusual reaction to combined Librium-barbiturate therapy. *Amer. J. Psychiatr.*, 1964, 120, 816.

LEYDHECKER, W. — Meprobamat (2-Methyl-2-n-Propyl-1,3-Propandiol-Dicarbamat) bei Glaukom und zur Vorbereitung augenärtzlicher Operationen, *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1958, 132, 224-233.

LUTON, E.F. et FINCHUM, R.N. — Photosensitivity Reaction to Chlordiazepoxide. *Arch. Derm.*, 1965, 91, 362-363.

Mc ATEE, O.B. — Tranquillizing drugs, alcohol and the physician's responsability. *J. Indian med. Ass.*, 1963, 56, 1008-1011.

MILLER, R.G. — Meprobamate Idiosyncrasy. *Brit. Med. J.*, 1962, 2, 549.

MURRAY, N. — Covert effects of chlordiazepoxyde therapy. *J. Neuro-Psychiatr.*, 1962, 3, 168-170.

NEDALEC, M. — Essai d'utilisation du chlordiazépoxyde dans le traitement du glaucome chronique primitif. *Thèse*, Paris, 1963.

NEVINS, D.M. — Anaphylactoid reaction following administration of one meprobamate tablet. *Ann. Int. Med.*, 1960, 53, 192-193.

PLATZ, A., UHR, L., CLAY, M., MILLER, J. et KRISTOFFERSON, A. — Time and dosage effects of meprobamate on visual detection. *Psychopharmacologia*, 1964, 6, 42.

RIISING, P.V. — Shock og anuri efter restenilforgiftning. *Ugeskr laeger*, 1957, 119, 195, d'après Adlin, E.V., Sher, P.B. et Berk, N.G. (1958).

RONDEPIERRE, J.J., JOLIVET, B. et BOEGNER-PLICHET, M. — Le diazepam. Un anxiolytique nouveau. *Presse Med.*, 1964, 18, 1061-1062.

TAVOLARA, L. — Azione del meprobamato sulla pressione intra-oculare in sogetti normali e glaucomatosi. *Boll. Oculist.*, 1959, 38, 11-24.

TO-DAY'S DRUGS. — Tranquilizers. *Brit. med. J.*, 1963, 2, 5350 (163-164).

VARGA, M. et JOBBAGY, P. — Cataract caused by tranquilizers. *Hungarian Ophthal. Soc., 8-12-67, Amer. J. Ophthal.*, 1968, 65, 6, 935-936.

VUKOV, B. et BALAC, M. — Die Rolle des Meprobamats in der Therapie des Glaukoms *Srpski Arh Celok Lek*, 1961, 89, 1273-1279 ; *C.R. Zbl. Ophthal.* 1962, 85, 263.

LES PSYCHODYSLEPTIQUES-HALLUCINOGENES OU SUBSTANCES PSYCHOSOMIMETIQUES-PSYCHEDELIQUES-DELIRANTES

J. MICHIELS (Louvain)

Les hallucinogènes sont des médicaments capables de provoquer des hallucinations c'est-à-dire des perceptions sans objet chez le sujet normal.

Les hallucinations peuvent être psycho-sensorielles, auditives, olfactives, visuelles et tactiles ou bien purement psychiques.

Sous le vocable d'hallucinogène on n'envisage pas les médicaments dont l'effet hallucinogène est une manifestation de toxicité, par exemple, la chloroquine, la pénicilline, la griséofulvine... mais ceux dont c'est la propriété pharmacologique.

Aussi les hallucinogènes ne sont-ils guère prescrits en médecine, tout au plus dans certains centres psychiatriques pour étudier la « personnalité » ou bien pour modifier la personnalité des alcooliques. D'après

Kast et Collins (1964), les hallucinogènes permettraient parfois de réduire la dose de stupéfiants en cas de cancer généralisé. Toutes ces indications sont d'ailleurs fort discutées.

En 1969, Harvengt résume l'état de la question.

Il classe les hallucinogènes en deux grands groupes : les substances à activité adrénergique et les substances à activité anticholinergique centrale (type atropine).

1. Parmi les substances à activité adrénergique il y a :

1) les dérivés de l'indol.

La LSD (Lysergic-Saüre-Diethylamid, ou acide d-lysergique) fut synthétisée par Hoffmann en 1938 à partir d'alcaloïdes de l'ergot de seigle. Elle existe dans la nature, dans la sclérote du champignon *Claviceps-purpurea,* parasite des graminées.
La diméthyl-tryptamine (DMT) et la diéthyltryptamine (DET) peuvent être produites par synthèse.
La Bufoténine se retrouve dans les glandes salivaires du crapaud *Bufo-marinus* et dans le champignon l'*Amanita Muscaria.*
La Psylocybine et la Psilocine sont extraites de certains champignons sacrés du Mexique, le Teonanacatl., par Heim. Harvengt note l'étroite ressemblance chimique entre les hallucinogènes dérivés de l'indol et les amines cérébrales modulatrices de la transmission synaptique. La bufoténine est la sérotonine déméthylée ; la mélanotonie et l'épiphyse ont une structure voisine de celle des hallucinogènes du type indol.

2) les substances dépourvues du noyau indol et à noyau dérivé de la phényléthylamine sont représentées par la Mescaline contenue dans l'*Echinocactus.*

2. Les Substances anticholinergiques.

Il y a les « confusionnels » à action centrale : alcaloïdes du *Datura Stramonium :* l'atropine et la scopolamine ; des composés synthétiques, J.B. 318, J.B. 336, J.B. 329 ou Ditran ®.

Le Sernyl ® est la L. (1-pheryl-cyclohexyl) - pipéridine ou phencyclidine.

* * *

L'action des hallucinogènes a été étudiée chez l'homme, surtout celle de la LSD, la plus puissante.

Retenons que :

1) les pupilles sont en mydriase 30 minutes après la prise de LSD, ou bien il y a anisocorie, parfois hippus. L'association accommodation-convergence est disloquée. Le rapport AC/A est augmenté (Payne, 1965).
2) Hoffmann goûta lui même la LSD et ferma les yeux. Il vit défiler des images fantastiques et particulièrement colorées. A la lumière du jour, les couleurs sont fulgurantes (Heim et Wasson, 1958). Cohen et Ditman (1963), Harvengt (1969), Woody (1970) insistent sur la persistance des post-images et même la possibilité de récurrences sans nouvelle prise de la drogue. Cohen et Ditman (1963) relatent l'observation d'un enfant de 10 ans, qui, accidentellement, absorbe 100 mg de LSD. Il fut victime d'hallucinations visuelles pendant 1 mois !
3) Fait intéressant, la LSD administrée à des sujets aveugles de naissance, n'éveille aucune hallucination visuelle, contrairement aux sujets dont la cécité est acquise (Krill et coll., 1963).

En résumé, les hallucinogènes sont à cheval sur la frontière que nous avions tracée entre poisons et médicaments. Il est intéressant, à l'heure actuelle, de savoir que les manifestations présentées après de faibles doses de LSD se retrouvent chez les sujets qui se droguent au hashish ou chanvre indien (*Cannabis sativa* indien) et à la marihuana, dont l'activité est estimée au sixième de celle du hashish (Harvengt, 1969).

Antidotes (Isbell et Logan, 1967 ; Gershon, 1960 ; Hoffer, 1965 ; Harvengt, 1969) :

1. Anti-LSD : chlorpromazine 50 mg I.V. ou I.M. barbituriques 375 à 500 mg d'amobarbitol I.V. azacyclanol 30 mg I.V. par jour durant une semaine.
2. Hallucinogène du type adrénergique : les inhibiteurs de la monoaminoxydase.
3. Hallucinogène à action anticholinergique : Tacrine (Tétrahydroaminoxydase.

BIBLIOGRAPHIE

COHEN, S. — A classification of LSD complications. *Psychosomatics,* 1966, 7, 182.
COHEN, S. — Psychotomimetic agents. *Ann. Rev. Pharmacol.,* 1967, 7, 301.
COHEN, S. et DITMAN, K.S. — Prolonged adverse reactions to lysergic acid diethylamide. *Arch. Gen. Psychiat.,* 1963, 8, 475.

GERSHON, S. — Blocking effet of tetrahydroaminoacridine, on a new psychotomimetic agent. *Nature,* 1960, 186, 1072.
HARVENGT, C. — Les hallucinogènes. *Louvain Méd.,* 1969, 88, 804.
HEIM, R. et WASSON, R.G. — Les champignons hallucinogènes du Mexique. Etudes ethnologiques, taxonomiques, biologiques, physiologiques et chimiques. *Archive du Muséum d'Histoire Naturelle* 7e Série VI, 1958, 322.
HOFFER, A.D. — D-lysergic acid diethylamide (LSD) : review of its present status. *Clin. pharmacol. Therap.,* 1965, 6, 183.
HOFFMANN, A. — Psycho-aktive Stoffe aus Pflanzen. *Therapiewoche,* 1967, 43, 1739.
ISBELL, H. et LOGAN, C.R. — Studies on the diethylamide of lysergic acid (LSD-25) ; II Effects of chlorpromazine, azacyclanol and reserpine on the intensity of the LSD reaction. *Arch. Neurol. Psychiat.,* 1957, 77, 350.
KAST, E.C. et COLLINS, V.J. — Lysergic acid diethylamide as an analgesic agent. *Anesth. Analg. Curr. Res.,* 1964, 43, 285.
KRILL, A.E., ALPERT, H.J. et OSTFELD, A.M. — Effects of a hallucinogenic agent in totally blind subjects. *Arch. Ophthal.,* 1963, 69, 180.
WOODY, G.E. — Visual disturbances experienced by hallucinogenic drug abusers while driving. *Am. Journ. Psychiat.,* 1970, 127/5, 143.

CHAPITRE II

LES ANTICONVULSIVANTS

Georges HERMANS (Bruxelles)

De nombreuses molécules ont été utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques anticonvulsives (voir tableau I). Il est curieux de constater que la séquence CO-N-CO-C est commune à cinq groupes de drogues anticonvulsivantes : les barbituriques, les hydantoïnes, les diones, les acétylurées et les succinimides (Schnieden, 1968).

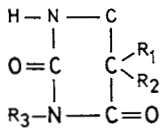
Tableau I.

MEDICAMENTS ANTICONVULSIVANTS

1. Les barbituriques	
phénobarbital	Gardénal ® - Luminal ®
méthylphénobarbital	Prominal ®
primidone	Mysoline ®
2. Les hydantoïnes	
diphénylhydantoïne	Dilantin ®, Diphantoïne ®
méphénytoïne (Mésentoïne)	Mésantoïne ®
éthotoïne	Péganone ®
3. Les acétylurées	
phénylacétylurée	Phénurone ®
phényléthylacétylurée	Phénuride ®
4. Les diones	
triméthadione	Tridione ®
paraméthadione	Paradione ®
5. Les succinimides	
phensuximide	Milontin ®
méthsuximide	Célontin ®
éthosuximide	Zarontin ®
6. Médications diverses parfois employées dans le traitement de l'épilepsie	
Sulthiame	Ospolot ®
chlordiazépoxyde	Librium ® (voir tranquillisants mineurs)
nitrazépam	Mogadon ® (voir tranquillisants mineurs)
diazépam	Valium ® (voir tranquillisants mineurs)
carbamazépine	Tégrétol ®
paraldéhyde	(voir hypnotique non barbiturique)
inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	(voir diurétique)
diurétiques	(voir diurétique)
ACTH et glycocorticoïdes	(voir corticoïdes)

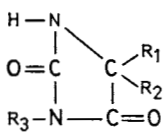
1. LES BARBITURIQUES

(voir Hypnotiques)



Noyau barbiturique

2. LES HYDANTOINES



Noyau hydantoïne

Les dérivés de l'Hydantoïne sont, dans la majorité des cas, bien supportés.

Les complications générales déclenchées par les dérivés de l'hydantoïne sont essentiellement des réactions allergiques et des troubles hématologiques (anémie mégaloblastique, anémie aplastique, leucopénie, thrombocytopénie, L-E cells et des lymphadénopathies). La prise de ces médicaments pendant de longues périodes peut occasionner une hyperplasie gingivale.

Les complications ophtalmologiques font le plus souvent partie d'un tableau neurologique.

Ces anti-épileptiques administrés à des doses supérieures à 300 mg, sont susceptibles de causer des troubles neurologiques pouvant évoquer une tumeur cérébrale. Les symptômes prodomiques sont des céphalées, des troubles de la parole, des troubles de la marche, parfois de l'excitation psycho-motrice ou une **fibrillation de l'orbiculaire,** puis survient le tableau typique d'une atteinte cérébello-labyrinthique. Il s'agit d'un trouble cérebelleux statique avec état ébrieux permanent, hypotonie et ataxie considérables rendant parfois la marche impossible. La parole est lente. Le tremblement, l'hypermétrie et la dysmétrie sont discrets et bilatéraux. Les symptômes vestibulaires sont constants mais d'intensité variable.

Parmi les manifestations oculaires associées retenons : le **nystagmus** (Kirboe, 1966), la **parésie des mouvements de latéralité des globes avec secousses nystagmiques dans les positions extrêmes** (Michaux et coll., 1959), l'**« instabilité oculaire »** dans toutes les directions, sans vrai nystagmus (Michaux et coll., 1959), la **diplopie verticale intermittente** (Nayrac, 1961), la **diplopie à la lecture** (Nayrac, 1961). Dans certains cas il peut exister une **ophtalmoplégie externe** totale (Orth et coll., 1967).

La prise de disulfiram (Antabuse ®) par 3 alcooliques chroniques qui jusque là toléraient bien la diphénylhydantoïne, a déclenché un épisode de vertige, d'ataxie et de **nystagmus.** Cette pathologie neurologique aiguë semble attribuable à une élévation brutale du niveau sanguin de diphénylhydantoïne probablement par interférence du disulfiram sur le métabolisme de la diphénylhydantoïne (Kirboe, 1966).

La diphénylhydantoïne a une action sur la jonction neuro-musculaire. Chez le chat des doses élevées (plus de 10 mg par kg) induisent un blocage au niveau de la plaque neuro-musculaire par dépolarisation ou par activité anticholinesthérasique (Norris et coll., 1964). Chez l'homme, le **syndrome myasthénique** est rare, et affecte des sujets jeunes, de sexe féminin, âgés de six mois, 24 et 31 ans. Il s'accompagne de **diplopie** avec un **nystagmus rotatoire** dans toutes les positions du regard sauf dans le regard vertical où le **nystagmus est vertical** (Norris et coll., 1964), de **ptose palpébrale** et de **faiblesse des muscles de la mimique** (Regli et Guggenheim, 1965). L'arrêt de la thérapeutique s'accompagne d'une disparition des symptômes myasthéniques (Norris et coll., 1964). Seuls des sujets prédisposés semblent susceptibles de développer un syndrome myasthénique.

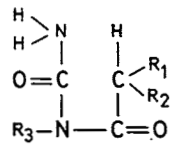
La diphénylhydantoïne à la dose de 100 mg per os trois fois par jour pendant une durée de 5 jours ne semble pas modifier la **pression intra-oculaire** du patient glaucomateux adulte, même si dans deux cas sur douze une très légère diminution de pression intra-oculaire (diminution de 5 mm de Hg) a pu être observée (Peczon et Grant, 1964).

Quelques cas de syndrome de Lyell ont été décrits (p.).

Un dérivé de l'hydantoïne, administré à la dose de 100 mg pendant 30 jours au cobaye induit dans deux tiers des cas des **opacités cristalliniennes** (Craviotto, 1961) et dans 30 % des cas des **opacités cornéennes** avec **vascularisation intra-parenchymateuse** (Craviotto, 1963).

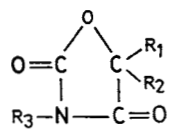
3. ACETYLUREES

Aucune complication oculaire ne semble décrite.



Noyau acétylurée

4. LES DIONES



Noyau oxazolidine-dione

Les diones sont encore administrés pour traiter le petit mal épileptique, mais les effets toxiques et en particulier certains cas d'agranulocytose, d'anémie aplastique, de syndrome néphrotique et de toxicité hépatique, de même que les troubles visuels font le plus souvent préférer les succinimides.

Des troubles visuels consistant en un « **éblouissement** » ont été signalés par Vail (1946) et De Jong (1946) chez 30 % des patients traités à la triméthadione.

L'auto-expérimentation de Dekking (1958) nous paraît instructive (1,2 g par jour pendant trois mois).

La première anomalie est notée deux semaines après le début de l'expérimentation. Les objets blancs acquièrent au soleil une brillance exagérée qu'il est difficile de décrire. Ils paraissent comme enduits d'une peinture aluminium légèrement jaunâtre. Au cours des 10 jours suivants, les symptômes se développent complètement : au soleil, tous les objets de couleur claire brillent d'un éclat tellement intense qu'il est impossible de les regarder sans verres teintés. Le fait le plus remarquable est l'immense irradiation qui accompagne cet éblouissement et estompe tout détail. Les lettres, même de grande taille, des poteaux indicateurs et des affiches se confondent entre elles ; le visage des personnes dans la rue n'est qu'une tache de lumière, ronde, blanc-jaunâtre. Les contours des immeubles sont estompés par l'éclat du ciel.

Une deuxième particularité est la « décoloration » des objets éclairés par le soleil : le rouge lumineux se transformant en un brun jaunâtre très insaturé ; toutes les autres couleurs de la partie gauche du spectre apparaissent blanc-jaunâtre, celles de la moitié droite, blanches légèrement bleutées. C'est ainsi qu'une pelouse verte au soleil donne l'impression d'être couverte de neige étincelante. La brillance du ciel, même un jour pluvieux, est telle qu'il est impossible de le regarder sans verres teintés ; il donne l'impression d'un bol d'aluminium poli éclairé par une puissante lampe à vapeur de mercure sur lequel aucun détail, par exemple les nuages, ne peut être perçu. Il n'y a par contre rien d'anormal pour les objets situés à l'ombre. Si ce n'est le ciel, on se sentirait quasi normal un jour sombre... Il n'y a pas de photophobie... mais une sensation nouvelle : ce n'est pas la sensibilité globale mais seulement le contraste entre la lumière et l'ombre qui est exagéré.

L'**acuité visuelle** est normale, si elle est déterminée à un bas niveau d'éclairement ; elle est diminuée lorsque le test ou son environnement sont fort éclairés. Il en est de même pour les tests de sensibilité à la lumière, de discrimination colorée et de sensibilité au flicker (Sloan et Gilger, 1947). Lorsque le patient reste longtemps exposé à un haut niveau d'éclairement il récupère une acuité visuelle et une sensibilité à la lumière normale.

Ce déficit ne correspond pas à un scotome central localisé, l'**examen périmétrique** est d'ailleurs normal, mais à une altération des cônes au sein de la rétine.

L'**adaptation à l'obscurité** et la fonction des bâtonnets ne sont pas altérées (Lennox, 1945-1947 ; Vail, 1946 ; Capello, 1948 ; Ellerbjerg, 1949...).

L'étude des troubles de la **vision colorée** (Cox, 1961) a été réalisée chez 13 enfants âgés de 8 à 15 ans prenant quotidiennement 2 à 4 mg de tridione. Les conditions d'éclairement sont mal précisées : fenêtre exposée au nord.

Les planches d'Ishihara sont lues incorrectement par 10 enfants sur 13.

Deux patients seulement donnent une réponse normale au 100 Hue de Farnsworth. Dans deux cas cependant les erreurs pourraient être imputées à la fatigue ou à l'hystérie.

Les planches de Hardy, Rand et Rittler sont correctement reconnues.

Les symptômes oculaires disparaissent 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement à la tridione (Sloan et Gilger, 1947). Lorsque le traitement

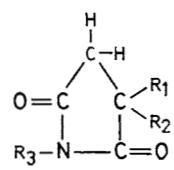
est poursuivi, une tolérance aux effets secondaires se développe après 3 mois (Sloan et Gilger, 1947).

La **physiopathologie** de ce déficit visuel est essentiellement un trouble de l'adaptation des cônes, d'origine nerveuse plutôt que photochimique (Sloan et Gilger, 1947). D'après Duke Elder (1954), le fait que l'exposition d'un œil ne produit pas de réaction au niveau de l'autre œil prouve qu'il s'agit d'un phénomène rétinien.

Une myasthénie grave est une complication exceptionnelle du traitement à base de triméthadione (Peterson, 1966 ; Booker et coll., 1968). Deux fillettes de 8 et 10 ans, présentant un petit mal traité par de la triméthadione depuis 6 mois et 1 an, développent le tableau typique de **myasthénie** avec un **ptosis bilatéral** (Peterson, 1966 ; Booker et coll., 1968) de la **diplopie intermittente** (Peterson, 1966) et un **nystagmus dans le regard latéral** (Peterson, 1966).

Un cas de **syndrome de Lyell** a été décrit (Hee et coll., 1962).

5. LES SUCCINIMIDES



Noyau succinimide

Les succinimides constituent actuellement un des meilleurs traitements du petit mal épileptique. Ils sont infiniment mieux supportés que le triméthadione et le paraméthadione.

Quelques cas de dyscrasie sanguine ont cependant été décrits.

Un cas de syndrome de **Stevens Johnson** a été observé après prise de phénuximide (Jensen, 1967).

6. DIVERS

Sulthiame (Ospolot ®)

Œttinger et coll. (1965) ont observé un cas d'**oedème palpébral** et de **ptosis** après 20 mois de traitement au sulthiame.

Rockley (1965) décrit, dans un cas d'intoxication aiguë, de l'**injection conjonctivale** et de la **photophobie** associées à une éruption cutanée, à des vomissements, des céphalées, des vertiges, de la tachycardie et de l'hyperventilation.

Carbamazépine (Tégrétol ®)

La carbamazépine est utilisée dans les névralgies trigéminales.

Les manifestations secondaires sont essentiellement de la leucopénie, des vertiges, des troubles gastro-intestinaux ,de la somnolence et parfois des manifestations cutanées allergiques.

Warot et coll. (1967) ont décrit, chez un homme de 28 ans, un syndrome ataxique aigu avec **nystagmus** 12 heures après l'ingestion de 10 g de carbamazépine. Le syndrome a guéri en 24 heures.

BIBLIOGRAPHIE

BOOKER, H.E., CHUN, R.W.M. et SANGUINO, M. — Myasthenic syndrome associated with trimetadione. *Neurology,* 1968, 18, 274.

CAPELLO. — *Arq. Bras. Ortal,* 1948, 9, 78, cité d'après Duke Elder.

COX, J. — Colour vision defect acquired in diseases of the eye. The effect of tridione on colour vision. *Brit. J. Physiol. Optic,* 1961, 18, 79-84.

CRAVIOTTO, C. — Sindrome sperimentale oftalmopatica nelle cavie per somministrazione prolungata di 3-metil-5-ethil-fenilidantoina. *Riv. Anat. Pat. Onc.,* 1961, 19, 473-479.

CRAVIOTTO, C. — Considerazioni sulle opacita e vascolarizzazioni corneali intraparenchimali indotte nelle cavia con somministrazione di mesantoina e allossana. *Riv. Anat. Pat. Oncol.,* 1963, 23, 219-232.

DE JONG, R.N. — Effect of tridione in the control of psychomotor attacks. *J. Amer. Med. Ass.,* 1946, 130, 565-567.

DEKKING, H.M. — Visual disturbances due to tridione. *Acta 16 Conc. Ophth.,* 1950, 1, 465-467, Bruxelles.

DUKE ELDER, St. — *Text-book of ophthalmology,* VI 6802, Henry Kimpton, Londres, 1954.

ELLEBJERG, J. — Demedion, new antiepileptic. *Ugeskr. f. Laeger,* 1949, 111, 1191-1195.

JENSEN, S. — A case of Stevens Johnson's syndrome following antiepileptic medication. *Acta Ophthal.,* 1967, 45, 576-581.

KIORBOE, E. — Phenytoïn intoxication during treatment with antabuse (disulfiram). *Epilepsia Amst.,* 1966, 7/3, 246.

LENNOX, W.G. — Tridione in the treatment of epilepsy. *J. Amer. Med. Ass.,* 1947, 134, 138-143.

MICHAUX, L., FELD, M. et LABET, R. — L'intoxication par les Hydantoïnes. Manifestations neurologiques. *Presse Méd.,* 1959, 67, 2010-2012.

NAYRAC, P., WAROT, P., DELAHOUSSE, J., MEIGNIE, S. et DUPUYS, P. — Les accidents neurologiques du traitement par les dérivés de l'hydantoïne (A propos de six observations). *Lille Méd.,* 1961, 6, 213-216.

NORRIS, F.H., COLELLA, J. et McFARLIN, D. — Effect of diphenylhydantoin on neuromuscular synapse. *Neurology,* 1964, 14, 869-876.

OETTINGER, L. Jr. et coll. — The treatment of epilepsy with sulthiame, an interim report. *Int. J. Neuropsychiatr.,* 1965, 1/4, 341.

ORTH, D.N., ALMEIDA, H., WALSH, F.B. et HONDA, M. — Ophthalmoplegia resulting from diphenylhydantoïn and primidone intoxication. Report of four cases. *J. Amer. Med. Ass.*, 1967, 201, 485-487.

PECZON, D.J. et GRANT, M.W. — Sedative, stimulants and intra-ocular pressure in glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1964, 72, 178-188.

PETERSEN, H. de C. — Association of trimethadione therapy and myasthenia gravis. *New Engl. J. Med.*, 1966, 274/9, 506-507.

REGLI, F. et GUGGENHEIM, P. — Myasthenische syndrom als seltene Komplikation unter hydantoin behandlung. *Nervenarzt*, 1965, 36, 7, 315-318.

ROCKLEY, G. — Attempted Suicide, with Sulthiame. *Brit. Med. J.*, 1965, 2, 632.

SCHNIEDEN, H. — Anticonvulsivant drugs. *Practitioner*, 1968, 200, 76-112.

SLOAN, L.L. et GILGER, A.P. — Visual effects of tridione. *Amer. J. Ophthal.*, 1947, 30, 1387-1405.

VAIL, D. — Tridione and the eye. *Amer. J. Ophthal.*, 1946, 29, 606-607.

WAROT, P., ARNOTT, G., DELAHOUSSE, J. et PETIT, H. — Ataxie aiguë après ingestion massive de Tégretol. Evolution favorable. *Lille Méd.*, 1967, 12, 601-604.

CHAPITRE III

LE SYSTEME MOTEUR

Georges HERMANS (Bruxelles)

I. LES CURARISANTS

Trois groupes de médicaments ont une action principale au niveau du système moteur : les curarisants, les myorelaxants et certains produits antiparkinsoniens.

Tableau I

LES CURARISANTS

I. CURARISANTS ACETYLCHOLINO-COMPETITIFS	
— extrait purifié de Chondradendron tomentosum	
— *d-tubocurarine*	
— dérivés méthylés de la d-tubocurarine	
— diméthyl-tubocurarine	Intocostrine T ® Mécostrin ® (Chlorhydrate) Diméthine ® (Chlorhydrate) Métubine ® (Iodhydrate)
— diméthyléther de la méthyl-bébéérine	Auxopéran ®
Curares de synthèse	
— *Triiodoéthylate de Gallamine*	Flaxedil ® (3697RP)
— Benzoquinonium	Mytolon ® (Effet cholinergique, bradycardie, hypotension, salivation, diarrhée)
— Iodure de triaméthylacétylamine	Curaryl ®
II. CURARES DEPOLARISANTS	
— *Succinylcholine ou Suxaméthonium*	Myoplégine ®
— Bromure de Décaméthonium	Curam ® Syncurine ®
— Oxydipentonium	Brévatonal ®

Les terminaisons des nerfs moteurs transmettent l'influx nerveux aux muscles striés par une libération d'acétylcholine. Cette substance

dépolarise la plaque neuro-musculaire et engendre le potentiel d'action qui provoque la contraction musculaire.

Les curarisants (tableau I) sont des substances qui interrompent cette transmission de l'influx nerveux entre les nerfs moteurs et les muscles striés en agissant au niveau de la plaque neuro-musculaire, soit en entrant en compétition avec l'acétylcholine et en prenant sa place au niveau des récepteurs, sans activer le muscle, ce sont les curares vrais ou acétylcholino-compétitifs, soit en dépolarisant la plaque motrice de façon prolongée, ce sont les acétylcholino-mimétiques.

A. **Les curarisants acétylcholino-compétitifs (ou pachycurares).**

Les manifestations oculaires liées aux curarisants sont essentiellement oculo-motrices.

De petites doses de curare donnent une atteinte élective de la musculature oculaire sous forme d'un **ptosis,** d'une **faiblesse de la convergence** (Voisin et Auvert, 1965) d'un **nystagmus parétique** et de **diplopie** (Walsh et Hoyt, 1969). La gallamine (Flaxédil ®) semble agir de la même façon (Voisin et Auvert, 1965).

Le tonus de la sangle musculaire de l'œil joue un rôle dans le maintien et la valeur de la **pression intra-oculaire.** En effet, la contraction des muscles des paupières et des muscles extrinsèques de l'œil cause une élévation nette et évidente de la pression intra-oculaire, et de même la diminution du tonus ou la paralysie de ces mêmes muscles serait susceptible de provoquer une diminution de la pression intra-oculaire.

Pour la plupart des auteurs, la curarisation à l'état de veille diminue la pression intra-oculaire.

Wheeler (1949) et Jayle et coll. (1953) observent, lors d'une curarisation à l'état de veille, une diminution de la pression intra-oculaire de 10 mm Hg en moyenne ; Kornblueth (1959) et Couadeau et Campan (1964), par contre, n'ont mesuré qu'une baisse légère de la pression. Pour Kornblueth (1959) le débit de l'humeur aqueuse baisse de 30 % et la facilité d'écoulement baisse de 18 %. Les études de Drucker et coll. (1951), chez des volontaires curarisés à l'état de veille, et celles de Collet (1960), chez des sujets anesthésiés, ne confirment cependant pas cette diminution de la pression intra-oculaire.

Ourgaud (1969) a décrit une **décongestion veineuse orbitaire** et céphalique lors de l'utilisation du curare.

Une curarisation incomplète, par son action élective sur les muscles oculaires, a été utilisée en chirurgie oculaire, associée à une anesthésie

locale (Kirby, 1949). Elle permettait lors de l'**extraction intra-capsulaire de la cataracte** de diminuer le pourcentage de perte de vitré. C'était cependant une curarisation difficile à manier, car il fallait obtenir une paralysie partielle des muscles oculo-moteurs sans atteinte de la respiration ou de la déglutition. Le risque de paralysie respiratoire impliquait la possibilité d'assurer une respiration assistée.

La *gallamine* (Flaxédil ®) produit une hypotonie oculaire de 2 à 5 mm Hg (Couadeau et Campan, 1964).

B. **Les curarisants dépolarisants (ou leptocurares).**

La succinyl-choline est un curarisant dépolarisant de courte durée d'action utilisé en anesthésie, notamment pour permettre une intubation laryngo-trachéale facile.

Les effets de ce produit sur la **pression intra-oculaire** ont été étudiés de façon détaillée par de nombreux auteurs.

Une élévation de la pression intra-oculaire survient 20 à 30 secondes après une injection intra-veineuse de succinyl-choline à la dose de 5 à 20 mg. Cette élévation de pression est variable mais souvent importante, pouvant atteindre 15 mm Hg et plus (Hoffman et Holzer, 1953 ; Wynands et Cromwell, 1960 ; Kornblueth et coll., 1960) ; elle persiste pendant quelques minutes et se développe parallèlement à une **énophtalmie** (Bjork et coll., 1957 ; Kornblueth et coll., 1960).

La durée de l'élévation de la pression intra-oculaire parait liée à la quantité administrée ; le niveau atteint par la pression intra-oculaire semble par contre indépendant de la quantité de succinyl-choline injectée.

L'élévation brève de la pression intra-oculaire, qui a disparu avant que le chirurgien ne soit prêt à opérer, ne serait dangereuse que survenant chez un patient avec une plaie oculaire perforante.

Chez un sujet profondément anesthésié, l'injection de succinyl-choline ne produit qu'une élévation faible ou inexistante de la pression intra-oculaire (Hoffman et Holzer, 1953 ; Lincoff et coll., 1955 ; Kornblueth et coll., 1960). Il en est de même après anesthésie rétrobulbaire (De Marees et coll., 1969), administration préalable de d-tubocurarine (De Marees et coll., 1969 ; Dickman et coll., 1969), administration intraveineuse d'acétazolamide (Carballo, 1966), ou prémédication à la péthidine atropine (Pecold, 1967), à la chlorpromazine (Pecold, 1967) ou au diazépam (Campan et coll., 1969).

La physiopathologie de cette élévation de la pression intra-oculaire a été l'objet de nombreuses études. Chez l'animal le rôle de la muscu-

lature dans la modification de la pression intra-oculaire est mis en évidence par la diminution (Adams et Barnett, 1966) ou par l'abolition de toute modification tensionnelle après section des muscles oculo-moteurs (Macri et Grines, 1957). Chez l'homme, l'apparition simultanée de l'énophtalmie et de l'augmentation de la pression intra-oculaire (Bjork, 1957 ; Kornblueth et coll., 1960), de même que la mise en évidence de la contracture des fibres musculaires (Kaufmann, 1967) et surtout le parallélisme entre l'élévation de la pression intra-oculaire et la contracture du muscle droit inférieur (De Marees et coll., 1969 ; Bach et Collins, 1969) prouvent le rôle de la musculature oculaire dans l'élévation de la pression intra-oculaire.

Les études électromyographiques donnent cependant des résultats quelque peu variables.

Kornblueth et coll. (1960) ont observé, au moment du maximum d'action du médicament, un silence électrique dans les muscles droits horizontaux.

Les bouffées d'activité électrique observées par Lincoff et coll. (1957), Macri et Grines (1957) ainsi que par Bjork (1957) sont peut-être le résultat d'une rotation du globe oculaire ou de l'augmentation de l'activité électrique dans le muscle antagoniste. L'enregistrement de l'activité musculaire au moyen d'un appareil ne possédant qu'un seul canal d'enregistrement ne permet pas, en effet, de faire le partage entre l'activité électrique résultant d'une rotation des globes, avant que ceux-ci ne soient fixés par la contracture, et une activité électrique musculaire propre liée à la succinyl-choline.

Le rôle de la **pression veineuse** dans la modification de la pression intra-oculaire a été envisagé par Maretta et Dossi (1962) et Barnett (1966). La modification de la pression au niveau des veines du cou et des veines orbitaires est cependant insuffisante pour expliquer, à elle seule, l'élévation de la pression intra-oculaire (Collet, 1960).

II. LES MYORELAXANTS

Les myorelaxants sont le plus souvent des médicaments qui déprimment la formation réticulée descendante du tronc cérébral. A faible dose, ces produits diminuent le tonus musculaire et, à forte dose, provoquent une paralysie flasque avec aréflexie. Ces substances se diffé-

rencient nettement des curarisants par le fait que le muscle répond toujours à l'excitation du nerf moteur, ce qui n'est pas le cas pour les curarisants qui bloquent la transmission de l'influx au niveau de la jonction neuro-musculaire.

De nombreux médicaments sont utilisés (Tableau II).

Tableau II
MYORELAXANTS

— *méphénésine*	Dioloxol ® Myanésine ® Oranixon ® Tolsérol ®
— crésoxydiol	Décontractyl ® Relaxar ®
— 2 - 2 Diéthyl - 1 - 3 - Propandiol	Dep ® Prendérol ®
— méthocarbamol	Robaxin ®
— zoxazolamine	Flexin ®
— *orphénadrine*	Disipal ®

L'injection intraveineuse de *méphénésine* est susceptible d'induire une **« vision trouble »,** une **« injection ciliaire »,** un **nystagmus** et de la **diplopie** (Frantz, 1950). Ces symptômes peuvent être accompagnés de sensation de chaleur au niveau de la face, de faiblesse, de vertiges et d'incoordination. Dans la plupart des cas, ce médicament, par voie orale, ne modifie pas la **pression intra-oculaire** ; dans 20 % des cas cependant la pression intra-oculaire est abaissée de 2 à 3 mm de Hg et dans 10 % des cas de 4 à 5 mm Hg (Avasty, 1955). Par voie intraveineuse (1 g) la diminution de la pression intra-oculaire peut être plus importante, de 3 à 8 mm Hg, 5 à 20 minutes après l'injection (Hoffmann, 1957 ; Leydecker, 1958).

L'*orphénadrine* (Disipal ®) a une action **atropinique.**

III. LES ANTI-PARKINSONIENS

La maladie de Parkinson est classiquement traitée au point de vue pharmacologique par des médications anticholinergiques ou antihistaminiques, parfois associées à des antispasmodiques et des myorelaxants. Ces traitements n'ont qu'un but symptômatique. La L-dopa est un essai de traitement étiologique. Il en est probablement de même de l'amantadine (voir tableau III).

Tableau III
LES ANTI-PARKINSONIENS

A. MEDICAMENTS SYMPTOMATIQUES	
1. Les alcaloïdes des solénacées et dérivés anticholinergiques.	
Atropine	
Hyoscyamine	
Scopolamine	
Poudre de Datura	
Mésylate de benzatropine	Cogentin ®
2. Les antihistaminiques	
Diéthazine	Diparcol ®, 2987 RP
Isothazine (= Prophénamine)	Parsidol ®, 3356 RP
Prométhazine	Phénergan ®
Diphenhydramine	Bénadryl ®
3. Les antispasmodiques	
Caramiphène	Parpanit ®
Trihexyphénidyle	Artane ®, Pagitan ®, Peragit ®
Biperiden	Akineton ®
Cycrimine	Pagitane ®
4. Les décontracturants ou myorelaxants	
B. MEDICAMENTS A VISEE ETIOLOGIQUE	
L dopa	Eldopal ®, Larodopa ®
Amantadine	Symmetrel ®

A. — MEDICAMENTS SYMPTOMATIQUES

1. Les alcaloïdes des Solénacées et les dérivés anticholinergiques.

Toutes ces substances ont une action atropinique susceptible d'agir sur le **diamètre pupillaire** et sur l'**accommodation.**

2. Les antihistaminiques.

La *diéthazine* et l'*isothazine* (= prophénamine) ont une action atropinique.

La *prométhazine* et la *diphénhydramine* sont susceptibles d'avoir une **incidence oculaire** (voir antihistaminiques).

3. Les antispasmodiques.

La *trihexyphénidyle,* la *bipériden,* le *caramiphène* et la *cycrimine* ont une action **atropinique.**

4. Les myorelaxants (voir chap. III/II).

B. — MEDICAMENTS A VISEE ETIOLOGIQUE

La L-dopa.

L'emploi de la L-dopa découle des études du métabolisme de la dopamine, catécholamine existant en très forte concentration au niveau des noyaux gris centraux chez le sujet normal. En 1960, Ehringer et Hornykiewicz observent, chez les parkinsoniens, une diminution considérable de la concentration en dopamine dans ces noyaux et, l'année suivante, Barbeau et coll. signalent une baisse de l'excrétion urinaire de la dopamine dans la même maladie. Ces données devaient tout naturellement conduire à envisager l'administration de la dopamine aux parkinsoniens.

La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, c'est la L-dopa, précurseur physiologique de la dopamine, qui a été utilisée.

Birkmayer et Hornykiewicz (1961) et Barbeau et coll. (1961) administrent la L-dopa à des parkinsoniens à faibles doses par voie intraveineuse ; Cotzias et Papavasiliou (1967) l'utilisent par voie orale à hautes doses et de façon prolongée. Les résultats sont spectaculaires, mais les effets secondaires fréquents : anorexie, nausées, vomissements, hypotension orthostatique, mouvements involontaires... Parmi ceux-ci, l'hypotension orthostatique est la manifestation la plus fréquente au niveau du système nerveux autonome.

AU POINT DE VUE OCULAIRE, deux aspects de l'action de cette médication sur le système autonome doivent être envisagés :

a) **En instillation,** la L-dopa, précurseur physiologique de la dopamine, provoque une **dilatation pupillaire** (Spiers et Calne, 1969 ; Calne et Spiers, 1970 ; Weintraub et coll., 1970). Cette mydriase résulterait d'une libération de nor-adrénaline au niveau des terminaisons nerveuses adrénergiques de l'iris et de l'excitation de récepteurs alpha-adrénergiques du muscle dilatateur de la pupille. En effet l'action mydriatique peut être réduite ou inhibée, soit par l'application préalable de guanéthidine, qui produit une dépression de la nor-adrénaline au niveau des terminaisons nerveuses, soit par la thymoxamine, qui bloque les récepteurs alpha-adrénergiques (Spiers et coll., 1971).

b) Après l'**administration orale** régulière de L-dopa, Spiers et coll. (1970) ont observé, chez 11 patients parkinsoniens, une diminution significative du diamètre pupillaire quatre heures après l'ingestion

de L-dopa. Le diamètre de référence, chez ces patients, était celui mesuré plusieurs semaines après l'arrêt de toute thérapeutique à la L-dopa (le traitement anti-parkinsonien reçu par ces patients, à cette période, n'est cependant pas précisé). Ce **miosis** en cours de traitement semble, pour ces auteurs, à rapprocher de l'hypotension orthostatique, ces deux manifestations résultant d'une diminution du tonus sympathique. Celle-ci, survenant avec un précurseur de la nor-adrénaline, résulterait du fait que la dopamine (Spiers et Calne, 1969) et la L-dopa (Calne et Spiers, 1970) libèrent la nor-adrénaline des fibres sympathiques, ce qui aboutit à une insuffisance chronique en nor-adrénaline. Le miosis n'est cependant pas observé par tous les auteurs (Godwin Austen et coll., 1969) ce qui s'expliquerait soit par un traitement à la L-dopa entrepris depuis trop peu de temps, soit par le masquage du miosis chronique par une libération d'amines à action sympathicomimétique une à deux heures après la prise du médicament (Vanwoert, 1969).

Lors d'un traitement de longue durée à la L-dopa, il y aurait une **diminution de la réponse à la phényléphrine** (Godwin Austen, 1969), peut-être par blocage compétitif des récepteurs alpha-adrénergiques.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS, A.K. et BARNET, K.C. — Anaesthesie and intraocular pressure. *Anaesthesia,* 1966, 21, 202-210.

AVASTHY, P. — Myonesin elixir in 150 cases of cataract extraction. *Brit. J. Ophthal.,* 1955, 36, 623-625.

BACH - RITA, P., COLLINS, C.C. — Effect of continuous intravenous succinylcholine drip on intraocular pressure and extraocular muscle tension. *Proc. West Pharmacol. Soc.,* 1969, 12, 5-6.

BIRKMAYER, W. et HORNYKIEWICZ, O. — Der L 3.4 dihydroxyphenylalanin (= Dopa) Effeckt bei der Parkinsonakinesie. *Wien, Klin. Wschr.,* 1961, 73, 787.

BJÖRK, A., HALLDIN, M. et WAHLIN, A. — Enophtalmus elicited by succinylcholine, some observations on the effect of succinylcholine and noradrenaline on the intraorbital muscles studied on man and experimental animals. *Acta Anesth. Scand.,* 1957, 1, 41-43.

CALNE, D.B. et SPIERS, A.S.D. — *Dans L-dopa and Parkinsonism.* Ed. A. Barbeau and F.H. McDowell, p. 311, Philadelphia, Davis, 1970.

CARBALLO, A.S. — Use of acetazolamide in anesthesia for ophtalmic Surgery. *Canad. J. Ophthal.,* 1956, 1, 112-116.

COLLET, J. — Influence de l'anesthésie générale sur la tension intraoculaire. *Acta anaest. belg.,* 1960, 11, 77-153.

COTZIAS, G. C. et PAPAVASILIOU, P.S. — Therapeutic Studies of Parkinsonian Patients ; Longterm Effects of DL-dopa and L-dopa. *2º Congr. Neurogen. Ophthal.,* 1967.

COUADAU, A., CAMPAN, L. et COUADAU, L. — L'anesthésie en chirurgie ophtalmologique. *Arch. Ophtal., Paris,* 1964, 24, 333.

DE MAREES, H., SEWING, K.F., LEMBECK, R. — Die Wirkung von Suxamethonium auf die äusseren Augenmuskeln und den intraoculären Druck von Katzen. *Graefe Arch. Klin. Exp. Ophthal,* 1969, 178, 169-176.

DICKMANN, P., GOECKE, M., WIEMERS, K. — The modification of intraocular pressure increases following succinylcholine by means of non-depolarizing muscle relaxants. *Anaesthesist*, 1969, 18, 370-372.

DRUCKER, A.P., SADOVE, M.S. et UNNA, K.R. — Ophthalmic studies of curare and curarelike Drugs in man. *Amer. J. Ophthal.*, 1951, 34, 543-553.

EHRINGER, H. et HORNYKIEWICZ, O. — Vetteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-hydroxytryptamin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.*, 1960, 38, 1236-1239.

FRANTZ, C.H. — Orally given mephenesin in infantide cerebral palsy. *J. Am. Med. Ass.*, 1950, 143, 425.

GODWIN-AUSTEN, R.B., LIND, N.A. et TURNER, P. — Mydriatic response to sympathomimetic amines in patients treated with L-dopa. *Lancet*, 1969, 2, 1043-1044.

HOFMANN, H. — Über die wirkung von Muskelrelaxantien am Auge. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1957, 130, 1, 32-37.

HOFMANN, H. et HOLZER, H. — Die wirkung von Muskelrelaxantien auf der intraokularen Druck. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1953, 123, 1-16.

JAYLE, G.E., JAQUENOUD, P. et HAUDIQUET, M. — Curarisation à l'état de veille et chirurgie de la cataracte. *Anesth. Analg.*, 1953, 10, 481-493.

KAUFMANN, L. — General Anaesthesia in Ophthalmologia. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1967, 60, 1275.

KIRBY, D.B. — Use of curare in cataract surgery. *Arch. Ophthal.*, 1950, 43, 678-693.

KORNBLUETH, W., ALADJEMOFF, L., MAGORA, F. et GABBAY, A. — Influence of general anesthesia on intra-ocular pressure in man. *Arch. Opht.*, 1959, 61, 84.

KORNBLUETH, W., JAMPOLSKY, A., TAMLER, E. et MARG, E. — Contraction of the oculorotary and intra-ocular pressure. *Amer. J. Ophthal.*, 1960, 49, 1321-1387.

LINCOFF, H.A., ELLIS, C.H., DEVOE, M.D. et coll. — The effect of succinylcholine on intraocular pressure. *Amer. J. Ophthal.*, 1955, 40, 501-510.

LINCOFF, H.A., BREININ, G.M. et DE VOE, A.G. — The effect of succinylcholine on the extraocular muscles. *Amer. J. Ophthal.*, 1957, 43, 440-444.

MACRI, F.J. et GRIMES, P.A. — The effects of succinylcholine on the extraocular striate muscles and on the intraocular pressure. *Amer. J. Ophthal.*, 1957, 44, 221-230.

MARETTA, P.V. et DOSSI, F. — Mecanismi patogenitici dell' ipertensione oculare da succinicolina. *Minerva Anest.*, 1962, 28, 94-96.

PECOLDOWA, K. — Pression intra-oculaire et drogues dépolarisantes. *Klin. Oczna*, 1966, 36, 501-504.

SCHLAG, G. — Technik und Probleme der Allgemeinanästhesie. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1963, 142, 671-681.

SOBEL, A.M. — Hexafluorenium, succinylcholine and intraocular tension. *Anal. Curr. Res.*, 1962, 41, 399-404.

SPIERS, A.S.D. — Mydriatic response to sympathomimetic amines in patients treated with L-dopa. *Lancet*, 1969, 1301.

SPIERS, A.S.D. et CALNE, D.B. — *Brit. Med. J.*, 1969, 4, 333.

SPIERS, A.S.D., CALNE, D.B., FAYERS, P.M. — Miosis during L-dopa therapy. *Brit. Med. J.*, 1970, 2, 639-640.

SPIERS, A.S.D., CALNE, D.B., VAKIL, S.D. et FRENCH, T.M. — Action of thymoxamine on mydriasis induced by Levodopa and Dopamine. *Brit. Med. J.*, 1971, 2, 438-439.

TAYLOR, T.H., MULCAHY, M. et NIGHTINGALE, D.A. — Suxamethonium chloride in intraocular Surgery. *Brit. J. Anaesth.*, 1968, 40, 113-118.

VOISIN, J. et AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1965, 65, I à CXX.

WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical Neuro-ophthalmology III,* 2656. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.
WEINTRAUB, M.I., GAASTERLAND, D. et VAN WOERT, M.H. — *New Engl. J. Med.,* 1970, 283, 120.
WHEELER, J.R. — *Tr. Ophthal. Soc. U.K.,* 1949, 69, 209.
VAN WOERT. — Communication personne à Spiers et Coll., 1970.
WYNANDS, J.E. et CROMWELL, D.E. — Intraocular tension in association with succinylcholine and endotracheal intubation. A preleminary report. *Can. Anaesth. Soc. J.,* 1960, 7, 39-43.

CHAPITRE IV

LES ANESTHESIQUES GENERAUX

Georges HERMANS (Bruxelles)

Les complications oculaires post-opératoires où on peut incriminer l'effet de l'anesthésie générale sont diverses ; nous ne ferons que les citer :

— **Erosions cornéennes** après traumatisme, vérification traumatisante du réflexe cornéen, dessication...

— **Hémorragies sous-conjonctivales,** le plus souvent traumatiques, parfois par hypoxie de longue durée, ou par hyperpression veineuse prolongée.

— **Glaucome aigu** par fermeture de l'angle camérulaire après administration de drogues anticholinergiques (Guillaumat, 1971). Le rôle adjuvant de l'angoisse pré- et post-opératoire est difficile à préciser.

— **Modification de la pression intra-oculaire** chez le sujet ayant un angle camérulaire normal. L'étude de l'incidence des anesthésiques généraux aux cours des différentes étapes de la narcose, pendant l'induction, au stade chirurgical et au réveil est rendue particulièrement difficile par les très nombreux facteurs qui peuvent influencer la pression intra-oculaire : modification de l'équilibre neurovégétatif, modification du tonus des muscles extrinsèques (voir les curarisants), modification des pressions artérielles, capillaires et surtout veineuses, modification de l'osmolarité du sang (Collet 1960)...

L'usage de *chlorure d'éthyle,* d'*éther,* d'*éther divinylique* et de *cyclopropane* peut induire une légère hypertension intra-oculaire, peut-être par vasodilatation ou hyperperméabilité des capillaires (Collet, 1960). La *Kétamine* *, CI-581 ou Kétalar ® est un analgésique pur

---

* L'installation d'une inconscience est caractérisée par une expression fixe des yeux qui restent humides et ouverts, avec **persistance des réflexes de clignement** et apparition fréquente d'un **nystagmus ;** celui-ci disparaît lorsque on augmente la dose de CI-581 (Szappanyos et Capiaux, 1968). Au cours de l'anesthésie le **réflexe oculo-cardiaque** persiste (Szappanyos et Capiaux, 1968).

qui induit simultanément l'inconscience et l'analgésie, quarante-cinq à soixante secondes après l'injection intra-veineuse. Une élévation de la pression intra-oculaire a été observée dans de nombreux cas (Langrehr, Andjelkovic, Alai et Kluge, 1967 ; Corssen et Hoy, 1967). Celle-ci ne serait pas liée aux modifications de la pression artérielle, ni à la profondeur de la narcose, ni à la quantité de Kétamine administrée (Corssen et Hoy, 1967) ; elle semble attribuable à une hyperpression veineuse.

La plupart des anesthésiques et en particulier les *barbituriques* (voir barbituriques) et le *halothane* (Fluothane ®), induisent cependant une hypotension oculaire, qui lors de la mesure de la pression intra-oculaire dans le glaucome infantile peut donner un faux sentiment de sécurité ;

— des **paralysies oculo-motrices** peuvent être observées au réveil ; elles résultent probablement d'un phénomène ischémique nucléaire ou tronculaire ;

— des **crises oculogyres** ont été observées, le plus souvent après administration de phénothiazines (voir p. 57) ;

— l'**obstruction** exceptionnelle de l'**artère centrale** semble le plus souvent attribuable à une compression directe du globe oculaire, entre autres par les moyens de contention et le masque, parfois cependant elle résulte d'une embolie ;

— une **thrombo-embolie choroïdienne** a été exceptionnellement observée ;

— François et coll. (1971) rapportent quelques cas de **diminution définitive de la puissance d'accommodation et de convergence** après anesthésie générale. Après une anesthésie à la Kétamine il existe fréquemment une parésie accommodative, celle-ci peut durer quelques heures.

BIBLIOGRAPHIE

* COLLET, J. — Influence de l'anesthésie générale sur la tension intra-oculaire. *Acta Anaesth. Belg.*, 1960, 11, 77-153.

CORSEN, G. et HOY, J.E. — A new parenteral anaesthetic. *J. Ped. Ophthal.*, 1967, 4, 20.

* FRANÇOIS, J., ROLLY, G., NEETENS, A., HANEGREEFS, G. et DELARUELLE, J. — De anaesthesie in oogheelkunde. *Acta Anaesth. Belg.*, 1971, 22, suppl., 1-144.

* GUILLAUMAT, L., JONQUERES, J., BECHETOILLE, A. et MARSAULT, M. — Traumatisme et hypertonie oculaire. *Rap. Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1971, 144-151.

LANGREHR, D., ANDJELKOVIC, A., ALAI, P. et KLUGE, I. — Zur Narkose mit ketamine (C.I. 581). — Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen. *Der Anaesthesist*, 1967, 16, 308.

SZAPPANYOS, G. et CAPIAUX, S. — Un nouvel anesthésique intraveineux. *Méd. et Hyg.*, 1968, 26, 1222-1224.

---

* Importante bibliographie.

CHAPITRE V

LES SUBSTANCES ANOREXIGENES

Georges HERMANS (Bruxelles)

La plupart des anorexigènes sont des dérivés de l'amphétamine. L'effet anorexigène est d'origine centrale, et l'amaigrissement résulte d'une diminution de l'appétit et pas de l'activation du métabolisme.

Des efforts ont été réalisés pour modifier la molécule de l'amphétamine afin d'en réduire l'activité psychotonique et sympathicomimétique, tout en sauvegardant les propriétés anorexigènes.

En fonction de leur structure chimique les anorexigènes peuvent être divisés en quatre groupes :

A. Les *dérivés de l'amphétamine* (voir les stimulants de la vigilance).

B. Les dérivés de l'éphédrine.

diéthylpropion	Amphépramone ® Diéthyl retard ®

C. Les composés avec un noyau morpholine

phenmétrazine	Préludine ®
phendimétrazine	Antapentan ®

D. Les composés avec un noyau pipéridine

lévacétopérane	Lidépran ®
méthylphénidate	Rilatine ®
Pipradol	Mératonic ®

1. Les dérivés de l'amphétamine

(Voir les stimulants de la vigilance.)

2. Les dérivés de l'éphédrine

L'action sympathicomimétique et stimulante du système nerveux central est minime pour le *diéthylpropion* (Alfaro et coll., 1960 ; Lund-Johansen et Abrahamsen, 1962).

Au point de vue oculaire la prise de 25 mg de cette médication s'accompagne après 3 heures d'une augmentation de la **fréquence critique de fusion** (Smart et coll., 1967), fait paradoxal en l'absence de stimulation du système nerveux central.

3. Les composés avec un noyau morpholine

Dans l'intoxication à la *phenmétrazine* (Préludine ®), Bartholomew et Marley (1959), soulignent l'importance des signes pupillaires : parmi douze patients intoxiqués, prenant depuis 7 jours à 15 mois des doses variant de 250 à 1.000 mg, onze présentaient une **mydriase** importante (pupilles de 8 à 10 mm de diamètre) avec, dans huit cas, une altération des réflexes photomoteurs. Chez trois patients le miosis associé à l'accommodation convergence fait défaut. La mydriase peut persister plus de huit jours après l'arrêt de la phenmétrazine. Un tremblement de la langue et des membres supérieurs avec augmentation des réflexes tendineux ainsi que des contractures de la musculature faciale, parfois avec **blépharospasme** existent dans plus de la moitié des cas (Bartholomew et Marley, 1959).

Une action légèrement mydriatique existe aussi pour la *phendiméthrazine* (Antapentan ®) (Harding et Marley, 1962).

La *phenmétrazine* augmente la **fréquence critique de fusion** (Hill et Turner, 1967).

Rouher et Cantat (1962) ont observé des **thromboses veineuses** avec hémorragies importantes chez six adultes soumis à des doses d'anorexigènes à noyau morpholine, triples des doses thérapeutiques, et pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Les bilans biologiques sont normaux. Le mécanisme physiopathologique est inconnu.

Legrand et Chevannes (1965) rapportent deux cas de **cataracte** sous capsulaire postérieure après prise de phenmétrazine.

4. Les composés avec un noyau pipéridine

Aucune manifestation de toxicité oculaire n'est décrite à notre connaissance.

Les particules brillantes observées au fond d'œil, autour de la papille, de la macula et dans les petites artérioles après injection intraveineuse de comprimés de *méthylphénidate* dissous dans de l'eau, sont probablement des embols de talc dans la circulation intra-rétinienne (Atlee, 1970).

BIBLIOGRAPHIE

ALFARO, R.D., GRACANIN, V. et SCHLUETER, E.A. — A clinical pharmacologic evaluation of diethylpropion. *Lancet,* 1960, 80, 526-530.
ATLEE, W.E. — Retinopathy from injection of dissolved methylphenidate tablets. *Invest. Ophthal.,* 1970, 9, 12, 984.
BARTHOLOMEW, A.A. et MARLEY, E. — Toxic response to 2-phenyl-3-methyl-tetrahydro-1, 4-oxazine hydrochloride « Preludin » in humans. *Psychopharmacologia (Berl.),* 1959, 1, 124-139.
HILL, R.C. et TURNER, P. — Fenfluramine and critical flicker frequency. *J. Pharma Pharmac.,* 1967, 19, 337-338.
LEGRAND, J. et CHEVANNES, H. — Les opacifications du cristallin dans les traitements contre l'obésité. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1965, 65, 943-945.
LUND-JOHANSEN, P. et ABRAHAMSEN, A.M. — Diethylpropion in the treatment of overweight. *T. Norsk. Laegeforen,* 1962, 82, 952-954.
ROUHER, F. et CANTAT, M.A. — Médicaments anorexisants et thromboses veineuses rétiniennes. *Bull. Soc. Ophtal. France,* 1962, 62, 65-71.
SMART, J.V., SNEDDON, J.M. et TURNER, P. — A comparison of the effects of chlorphentermine, diethylpropion and phenmetrazine on critical flicker frequency. *Brit. J. Pharmacol. Chemother,* 1967, 30, 307-316.
VAN PRAAG, H.M. — *Abuse of, dependance on and psychoses from anorexigenic drugs.* Drug induced diseases III, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968, pp. 281-294. Ed. Meyler, L. et Peck, H.M.

ANNEXE

LES TRAITEMENTS AMAIGRISSANTS

R. VAN OYE (Gand)

I. LE DINITROPHENOL (dinitrocrésol)

Le dinitrophénol a été introduit dans l'arsenal des produits amaigrissants aux Etats-Unis en 1933.

Deux ans plus tard, Horner, Jones et Boardman publient le premier cas de cataracte attribuée au dinitrophénol.

Ce médicament n'est pratiquement plus employé, précisément à cause de sa toxicité oculaire. La plupart des publications concernant les cataractes par dinitrophénol datent d'avant la guerre 1940-1945.

Le dinitrocrésol serait cinq fois plus puissant que le dinitrophénol.

Pharmacologie, physiologie et toxicologie

Les phénols dinitrés sont de puissants accélérateurs du métabolisme en accroissant la consommation d'oxygène par l'organisme. Il en résulte une importante et rapide perte de poids sans qu'une restriction alimentaire soit nécessaire. La dose était initialement de 100 à 200 mg. de dinitrophénol par jour pendant de longues périodes. L'ac-

tivation du métabolisme entraîne parfois une hyperthermie, une tachycardie, une sudation excessive.

Parmi les accidents toxiques mineurs, retenons : asthénie, manifestations digestives (nausée, vomissement), manifestations cutanées (éruptions, prurit), polynévrites (hypoesthésie et paresthésie dans les extrémités).

Au point de vue oculaire, Walsh (1952) a observé une **parésie transitoire de l'accommodation,** mais l'écueil le plus sérieux est la **cataracte.**

La cataracte par dinitrophénol

La manifestation toxique au dinitrophénol la plus importante et qui nous intéresse plus particulièrement est la cataracte.

Depuis les premiers cas, en 1935, les publications se succèdent et, en 1941, Horner rassemble déjà 177 cas aux Etats-Unis. Plusieurs centaines de milliers de personnes se sont adonnées à la cure amaigrissante, très en vogue parce qu'elle n'astreignait pas au régime. Retenons les publications de Allen et Benson (1935), Boardman (1935), Cogan et Cogan (1935), Kniskern (1935), Hill (1936), Rodin (1936), Van Der Hoeve et Polak-Daniels (1936), Whalman (1936), Hessing (1937), Ciotola (1937), Dreyfus et Onfray (1937), Vogt (1937), Carlotti et Rivoire (1938), Sedan (1939), Voisin, Haye et Millard (1955), Danville (1956), Hermann (1956) et Frénal-Roger (1957). En 1959, Le Grand et Dehaze-Charlier publient 2 observations à la Société belge d'Ophtalmologie.

1. **Fréquence de la cataracte.**

Elle est assez faible. Horner (1941) l'estime à environ 1 % des cas. Hill (1936) retrouve 1 cas de cataracte pour 68 personnes en cure et Simkins (1937) 1 cas sur 159.

2. **Dose absorbée provoquant la cataracte.**

La dose de dinitrophénol absorbée par les sujets présentant une cataracte est très variable. La cure amaigrissante proposait 200 mg de DNP par jour. La plupart des auteurs, ayant observé une cataracte, ont constaté que les patients prenaient jusqu'à 4, 6 et même 12 fois la dose prescrite en se félicitant du résultat spectaculaire.

3. **Durée du traitement.**

La durée du traitement qui a précédé l'apparition de la cataracte varie de quelques mois à plusieurs années.

Certains sujets interrompaient la cure pour la reprendre à intervalles réguliers.

4. **Evolution et caractéristique clinique de la cataracte.**

Dans la plupart des cas, la cataracte se développe après la cure amaigrissante. L'intervalle entre l'arrêt de la cure et l'apparition de la cataracte n'est parfois que de quelques semaines, mais il peut atteindre un et même deux ans (Allen et Benson, 1935 ; Sedan, 1939). Aussi, certaines cataractes des jeunes adultes n'ont probablement jamais été rattachées à cette cause toxique. Mais les opacités cristalliniennes apparaissent parfois pendant la cure. Sedan (1939) signale même l'arrêt complet de l'évolution des opacités après interruption de la cure. Mlle Claes (1959) et Snacken (1959) notent la régression des opacités cristalliniennes après arrêt du traitement. Après 8 mois, l'acuité visuelle passe de 2/10 à 8/10 chez le malade de Mlle Claes. Ces cas sont exceptionnels. En général, l'évolution est rapide et aboutit à l'opacification totale du cristallin au bout de quelques mois.

L'aspect biomicroscopique est celui d'une cataracte compliquée. Au début, le critallin présente de fines opacités poussiéreuses dans la région sous-capsulaire antérieure ainsi que de multiples petites opacités polychromes (surtout rouges et vertes) à reflets irisés dans la région sous-capsulaire postérieure. L'opacification du noyau et de l'écorce se fait très rapidement et au bout de 2 à 3 mois la cataracte est totale et blanche. A ce stade, le cristallin est toujours intumescent et gonflé, la chambre antérieure est très peu profonde.

Voisin, Haye et Millard (1955) n'ont pas retrouvé l'aspect classique de cette cataracte compliquée. Ils ont, en effet, observé une cataracte par dinitrophénol dont les couches corticales antérieures étaient le siège d'opacités radiaires et de blocs cunéïformes.

Horner (1941) et Onfray et Dreyfus (1937) ont même observé un glaucome aigu secondaire suite à la fermeture de l'angle par une cataracte gonflée et intumescente.

5. **Pathogénie de la cataracte.**

Dans son rapport sur la biologie du cristallin, Nordmann (1954) signale que toutes les tentatives de produire des cataractes expérimentales en injectant à l'animal du dinitrophénol, sont restées vaines.

Les théories pathogéniques émises sur la cataracte au dinitrophénol, ne sont pas fondées sur une expérimentation valable. Il est possible que l'accélération du métabolisme et la consommation exagérée d'oxy-

gène, aboutissent à un état d'anoxie relative, qui favorise l'éclosion des opacités cristalliniennes.

II. AUTRES PRODUITS AMAIGRISSANTS

Nos recherches bibliographiques, nous ont permis de relever la publication de Legrand et Chevannes (1965) de **cataractes** chez de jeunes femmes ayant suivi une cure d'amaigrissement au Diteriam, au Linyl et au Dipleil, durant plusieurs mois.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN, T.D., BENSON, V.M. — Late development of cataract following use of dinitrophenol about a year before. *J.A.M.A.*, 1935, 105, 795.

BOARDMAN, N.W. — Rapidly developing cataract after dinitrophenol. *J.A.M.A.*, 1935, 105, 108.

CARLOTTI, RIVOIRE. — Sur un cas de cataracte par le dinitrophénylyside. *Rev. O.N.O.*, 1938, 622-624.

CIOTOLA, G. — La cataratta da alfadinotrofenolo. *Bol. ocul.*, 1937, 16, 531-549.

CLAES (Mlle). — Cataracte par dinitrophénol (Discussion). *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1959, 123, 504.

COGAN, D., COGAN, F. — Dinitrophenol cataract. *J.A.M.A.*, 1935, 105, 794.

DANVILLE, G. — Contribution à l'étude des cataractes par dinitrophénol. A propos de trois observations nouvelles. *Thèse*, Paris, 1956.

DREYFUS, G., ONFRAY, R. — Cataractes par les phénols dinitrés. *Bull. Soc. Fr. Ophtal.*, 1937, 50, 114-128.

FRENAL-ROGER, J. — Etudes sur les cataractes par dinitrophénol : observation de cinq ans. *Thèse*, Paris, 1957.

HESSING, E.E. — Cataract due to Dinitrophenol. Report of cases. *Arch. Opht*, 1937, 17, 513-515.

HERMANN, P. — Cataracte par dinitrophénol. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1956, 356-359.

HILL, E. — Cataract formations occuring following use of dinitrophenol. *J. Indiana M. Ass.*, 1936, 29, 67-69.

HORNER, W.D. — Cataract following D.N.T. treatment for obesity. *Arch. Ophthal.*, 1936, 16, 447-461.

HORNER, W.D. — Study of dinitrophenol and its relation to cataract formation. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.*, 1941, 39, 829.

HORNER, W.D., JONES, R.B., BOARDMAN, N.W. — Cataracts following the use of dinitrophenol. Preliminary report of three cases. *J.A.M.A.*, 1935, 105, 108.

KNISKERN. — Cataract following dinitrophenol. *J.A.M.A.*, 1935, 105, 794.

LEGRAND, J., CHEVANNES, H. — Les opacifications du cristallin dans les traitements contre l'obésité. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1965, 943-945.

LE GRAND P., DEHAZE-CHARLIER. — Deux cas de cataracte par dinitrophénol. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1959, 123, 499-504.

NORDMANN, J. — Biologie du cristallin. *Rapport Soc. Fr. Ophtal.*, 1954, 397-399, 609-611.

RODIN, F.H. — Cataract following the use of dinitrophenol. A summary of 32 cases. *Calif. West. med.*, 1936, 44, 276.

SEDAN, J. — A propos de deux cas de cataracte par phénols dinitrés. *Ann. Ocul.*, 1939, 176, 191-197.

SIMKINS, S. — Dinitrophenol and desiccated thyroide in treatment of obesity. Comprehensive clinical and laboratory study. *J.A.M.A.*, 1937, 108, 2210, 2193.

SNACKEN, J. — Cataracte par dinitrophénol (Discussion). *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1959, 123, 504.
VAN DER HOEVE, POLAK-DANIELS. — Cataract en dinitrophenol. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1936, 1, 126.
VOGT, A. — Dinitrophenol Star in der Schweiz. *Schweiz Md. Woch.*, 1937, 67, 873.
VOISIN, J., AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Ophtal. France,* I-CXX, N° Spécial 1965.
VOISIN, J., HAYE, C., MILLARD, C. — Un nouveau cas de cataracte par le dinitrophénol. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1955, 215-217.
WALSH, F.B. — *Clinical neuro-ophthalmology*. Williams et Wilkins, Baltimore, 1389, 1947.
WHALMAN, H.F. — Dinitrophenol cataract. *Amer. J. Ophthal.*, 1936, 19, 885-888.

CHAPITRE VI

ANALGESIQUES MAJEURS

Georges HERMANS (Bruxelles)

Nous limitons l'étude aux : *Alcaloïdes naturels de l'opium.*

Les alcaloïdes extraits du *Papaver somniferum* (opium) sont la morphine, la noscapine, la codéine, la papaverine et la thébaïne.

L'opium induit un **miosis,** une augmentation de l'**accommodation** en vision rapprochée, parfois avec **vision trouble** (Uhthoff, 1901), parfois un **ptosis,** et est susceptible de réduire la **pression intraoculaire.**

La morphine a longtemps été utilisée comme narcotique analgésique et sédatif, et la littérature concernant les complications oculaires de ce médicament date du siècle passé.

Le **miosis** est constant lors de l'usage thérapeutique. Son origine reste imprécise, très probablement centrale : influence directe sur le noyau d'Edinger-Westphal ou paralysie sympathique. Il n'y a pas de développement d'une accoutumance à l'action miotique de la morphine (Goodman et Gilman, 1965). Ce miosis peut s'accompagner d'une **myopie transitoire** (Graefe, 1861) ou d'une réduction du **champ visuel** (Macht et coll., 1917).

Dans l'intoxication mortelle, une **mydriase** peut succéder au miosis.

La **convergence** peut être diminuée (Guillery, 1899).

Lors de l'intoxication chronique, il y a de plus une diminution de la **sécrétion lacrymale.**

Lors du sevrage, il existe du **larmoiement,** des **pupilles dilatées,** et fréquemment irrégulières, une **parésie d'accommodation** et parfois de la **diplopie** (Guillery, 1899 ; von Oettingen, 1958).

La *codéine* provoque un **miosis.**

BIBLIOGRAPHIE

GOODMAN, L.S. et GILMAN, A. — *The pharmacological Basis of Therapeutics.* Macmillan Co., New York, 1965, pp. 339-353.

GRAEFE (von), A. — Über musculäre Asthenopie, von Graefe. *Arch. Ophth.*, 1861, 8, 314-367.
GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye.* Charles C. Thomas, Springfield, 1962.
GUILLERY. — Über den Einfluss von Giften auf den Bewegungsapparat des Augen. *Pfluger's Arch.*, 1899, 77, 321-404.
MACHT, D.I., ISAAC, S. et GREENBERG. — Influence of opiates and antipyretics on vision. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1917-1918, 15, 46-48.
UHTHOFF, W. — Augenstörungen bei Vergiftungen. *Graefe Saemisch, Handbuch der Augenheilkunde*, vol. II, chap. 22, (2), 1901.
VON OETTINGEN, W.F. — *Poisening.* Saunders, Philadelphie, 1958.

CHAPITRE VII

ANALGESIQUES MINEURS - ANTIPYRETIQUES LES MEDICAMENTS ANTIRHUMATISMAUX ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDES

M. WATILLON et A. ROBE-VANWIJCK (Liège)

Ellis a fait dans la littérature ophtalmologique récente un résumé des connaissances actuelles du processus inflammatoire. Ce dernier est tributaire de plusieurs médiateurs chimiques. La libération d'histamine à partir de mastocytes entraîne des modifications vasculaires, mais joue aussi un rôle dans la libération de kinines. Ces kinines plasmatiques sont des inducteurs importants de l'inflammation. Une de ces kinines, la bradykinine, par action sur la fibre musculaire lisse, augmente la perméabilité vasculaire et l'apport de leucocytes. On attribue également un rôle à la serotonine, l'acétylcholine et aux estérases dans l'évolution de l'inflammation. Les lysosomes du cytoplasme cellulaire sont un réservoir d'enzymes protéolytiques destructeurs de la cellule ; l'altération de la paroi des lysosomes par des substances toxiques libère ces enzymes. L'inflammation résulte de la libération d'histamine, de serotonine, d'acétylcholine, d'estérases, de kinines plasmatiques. Il se produit des modifications du calibre vasculaire, une augmentation de la perméabilité capillaire, une stase circulatoire, des exsudats et des infiltrats cellulaires (Ellis, 1970). Ajoutons le rôle encore énigmatique des prostaglandines.

Il n'existe pas actuellement de substances anti-inflammatoires qui puissent s'attaquer à tous les stades et à tous les médiateurs chimiques de l'inflammation.

On admet classiquement que les antihistaminiques, les sels d'or et les immuno-dépresseurs ne sont pas des anti-inflammatoires ; les immuno-dépresseurs ont cependant des effets anti-inflammatoires résultant de la destruction des leucocytes et peut-être de quelques médiateurs chimiques.

Pharmacologiquement, on peut distinguer parmi les anti-inflammatoires :

— des substances qui agissent sur la phase précoce : la phénylbutazone et ses dérivés, les enzymes protéolytiques ;
— des substances qui agissent sur la phase tardive : les antimalariques, la cortisone ;
— des substances qui agissent sur les deux phases : les salicylés, l'indométhacine, l'acide niflumique et l'acide méfénamique.

Cette classification est trop formelle pour être appliquée en thérapeutique (Soussaline, 1970) ; elle est adoptée dans l'exposé de ce chapitre à l'exclusion des corticoïdes qui sont étudiés par ailleurs.

Il sera traité successivement :

1. Des dérivés pyrazolés ;
2. Des enzymes protéolytiques ;
3. des antimalariques de synthèse (4 aminoquinoléine - chloroquine) ;
4. Des dérivés salicylés ;
5. Des dérivés de l'indol ;
6. Des dérivés de l'acide nicotinique ;
7. Des dérivés phénylanthraniliques ;
8. Des divers anti-inflammatoires récents ;
9. Du diméthylsulfoxide.

I. LES DERIVES PYRAZOLES

C'est un noyau pyrazolé qui constitue la structure de base de ces substances (fig. 1).

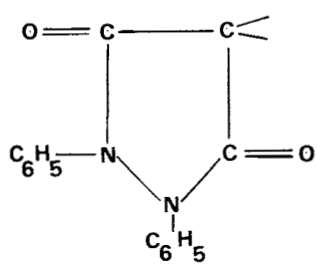


Figure 1

On distingue dans ce groupe des dioxo-composés et des mono-oxo-composés ; l'activité anti-inflammatoire des dioxo-composés, par ordre décroissant, de la Butazolidine ®, du Tandéril ® et de l'Anturan ®, est plus importante que celle des mono-oxo-composés (Amidopyrine ® et Antipyrine ®) qui sont surtout des analgésiques et antipyré-

tiques. La propriété biochimique de ces composés anti-inflammatoires est d'inhiber la phosphorylation oxydative et la formation d'histamine. Certains médicaments associent les dioxo et mono-oxo-composés (tableau 1).

TABLEAU 1

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg)*	*Dose quotidienne moyenne*
Oxyphenbutazone	*Tanderil* ®	100	300 mg
Phénylbutazone	*Butazolidine* ®	100 - 200	300-600 mg
Sulfinpyrazone	*Anturan* ®	500	2000 mg
Associations			
Phénylbutazone +		125	2 x 2 ou 3
Amidopyrine	*Irgapyrine* ®	125	comp.
Phénylbutazone +		100	
Isopyrine	*Tomanol* ®	200	2 x 3 comp.

N.B. : La posologie est généralement établie sur la base d'une dose initiale maximale pour obtenir la sédation des symptômes, puis se limite à une dose d'entretien.

Les dérivés pyrazolés sont des agents anti-inflammatoires utilisés dans les affections rhumatismales et la goutte ; en thérapeutique oculaire, ils ont été utilisés dans le traitement des uvéites rhumatismales, des uvéites zostériennes, des sclérites et épisclérites chroniques (Svane-Knudsen, 1964 ; Watson et coll., 1966 ; Coles, 1967).

a) *Effets secondaires généraux.*

La Butazolidine ® est assez mal supportée chez 10 à 40 % des patients et doit être supprimée chez 10 à 15 %. Les effets toxiques sont moindres quand l'administration est discontinue, avec interruption après une semaine (Walsh, 1969).

Une rétention d'eau, due à une rétention sodée, peut se produire et constituer une complication grave chez les patients âgés, avec décompensation cardiaque.

Les symptômes les plus banaux sont des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'insomnie.

Les complications peuvent être **hématologiques :** neutropénie, trombocytopénie, anémie aplastique, agranulocytose, d'où la nécessité d'un contrôle sanguin (Dilling, 1953 ; Werblow et coll., 1953).

Les troubles gastro-intestinaux peuvent être irritatifs ou secondaires à des érosions muqueuses (melaena, hématémèse).

Le **syndrome de Lyell** est une des complications les plus graves (Anderes, 1963 ; Basex et coll., 1963 ; Helle, 1964 ; Calmettes et coll., 1966 ; Höfer et coll., 1966) (cfr. chapitre XXII).

b) *Effets secondaires oculaires.*

Des patients traités par les pyrazolés se sont plaints de vision trouble ; pour Meyler et coll. (1968) cette symptomatologie est probablement liée à une modification de la réfraction par rétention d'eau.

Crismer et coll. (1965) ont attribué à la butazolidine une **diplopie** entraînée par la paralysie d'un III chez une patiente rhumatisante ; cette étiologie spécifique à été critiquée depuis par Meyler et coll. (1968) parce que la diplopie à fait suite à un épisode fébrile ; elle a disparu après cessation du traitement qui comportait, en outre, un dérivé d'amino-pyrine et de l'aspirine.

La **cornée** reste indemne de lésions si ce n'est le cas de Raymond (1952) qui a présenté une réactivation importante de vascularisation cornéenne avec œdème, au niveau d'un œil ayant souffert d'un ulcère cornéen plus de dix ans auparavant. La cessation du traitement rhumatismal par butazolidine a amené la régression spontanée de cette vascularisation.

La **rétine** peut présenter des lésions hémorragiques (Tovestin, 1960; Descamp, 1969). Les cinq cas observés par Tovestin, traités par la butazolidine, ne présentaient pas d'hypertension générale, d'artériosclérose ou d'affection rénale ; les lésions hémorragiques rétiniennes ont disparu après la cessation du traitement. Il est vraisemblable que ces hémorragies soient secondaires aux altérations hématologiques provoquées par la butazolidine.

Dans l'éventualité du **syndrome de Lyell,** la sphère oculaire participe à la symptomatologie de toxicité générale et lorsqu'il y a guérison de l'état général, il peut persister des séquelles oculaires graves (cfr. chapitre XXII).

II. LES ENZYMES PROTEOLYTIQUES

Ces substances utilisées en rhumatologie, sont injectées in loco au niveau articulaire, surtout comme adjuvant d'une autre thérapeutique générale. Leur administration se limite le plus souvent à une seule injection, sauf dans le cas de l'hydroxylase qui peut donner lieu à un traitement continu. On ne signale **pas d'action toxique oculaire** par ces substances (tableau 2).

Tableau 2
ENZYMES PROTEOLYTIQUES

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire*	*Dose quotidienne moyenne Nombre de doses unitaires*
Alphachymotrypsine	*Alphintren* ® *Chymar* ® *Trypchymase* ®	Ampoule 5.000 u. U.S. NF. XII	1 injection locale IM.
Chondroitinase	*Thiomucase* ®	Ampoule 100 TRU	1 injection locale IM.
Hydroxylase	*Optidase* ®	Ampoule 25.000 u.	1 injection IM/j. voie générale pdt 10 j., puis 1 injection 1 jour sur 2.
Hyaluronidase	*Hyaluronidase* ® *Hyason* ®	Ampoule 150 - 250 et 500 u.i.	1 injection locale IM.

III. LES ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE (A.P.S. = antipaludéens de synthèse)

Les substances appartenant à ce groupe et utilisées dans la médication antirhumatismale et anti-inflammatoire sont *dérivées de la 4-aminoquinoléine*. Leur synthèse est le résultat de recherches entreprises pendant la guerre 1940-1945 pour découvrir des composés antimalariques, nécessaires à la guerre en Afrique du Nord et dans le Pacifique, dont la toxicité serait moins grande que celle des dérivés de la 8-aminoquinoléine utilisés auparavant (Atebrine ®, Mépacrine ®). En 1945, Survey et Hammer obtiennent la chloroquine ou 7-chloro-4 (4-diéthylamino-I-méthyl-butylamino quinoline (fig. 2). Cette substance est une base et ce sont ses sels qui sont utilisés en thérapeutique, seuls ou en association (tableaux 3 et 4).

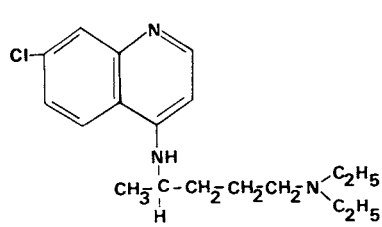


Figure 2

Tableau 3
ANTIPALUDIENS DE SYNTHESE

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg)*	*Dose quotidienne moyenne (mg)*
Amodiaquine chlorhydrate	*Flavoquine* ®		
Chloroquine			
digentisate	*Quinercyl* ®		
diphosphate	*Résochine* ® *Aralen* ®	250	250
phosphate	*Avloclor* ® *Imagon* ® *Trésochin* ®		
sulfate	*Nivaquine* ®	100 (base)	300
Hydroxychloroquine sulfate de	*Ercoquin* ® *Plaquenil* ®	200	400

Tableau 4
ASSOCIATIONS D'ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

Nom commercial	
Collagenan ®	Phosphate de chloroquine + chlorhydrate de mépracine (quinacrine) + (vit. B)
Triquin ®	Phosphate de chloroquine + sulfate d'hydroxychloroquine + quinacrine

ASSOCIATION D'UN ANTIMALARIQUE DE SYNTHESE
ET AUTRES SUBSTANCES ANTIINFLAMATOIRES

Elestol ®	Diphosphate de chloroquine + prednisone + acide acetylsalicylique

La posologie de ces substances utilisées comme antimalariques est de l'ordre de 500 mg par semaine à titre prophylactique et de 3 g pendant une période de 3 jours en cas de crise aiguë ; elle n'a jamais entraîné d'effet secondaire majeur à ce dosage (Bersntein, 1970). Les A.P.S. ont révélé des propriétés anti-inflammatoires (Page, 1951 ; Pillsbury et coll., 1954) et ils ont un rôle de premier plan dans la thérapeutique des affections du collagène : la polyarthrite rhumatoïde, le

lupus érythémateux et ses arthrites, la sclérodermie ; mais aussi du mycosis fongoïde, de la néphrose, de l'asthme, de l'épilepsie, de l'amibiase et des abcès amibiens du foie.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux, l'administration des A.P.S. doit être continue et ininterrompue pendant des années sous peine de voir réapparaître la symptomatologie. Ces doses quotidiennes moyennes sont de l'ordre de 250 à 750 mg.

Les études sur la pharmacologie et la biochimie de la chloroquine sont nombreuses, notamment pour élucider le mécanisme de destruction de la rétine qu'elle provoque. La chloroquine s'intègre à tout l'organisme qui l'ingère, elle se fixe dans les tissus par interaction et liaison avec les nucléoprotéines et les acides nucléiques intracellulaires (Parker et coll., 1952). Les plus fortes concentrations se trouvent dans les tissus très cellulaires ; le foie, le rein, la rate et les poumons (Berliner et coll., 1948 ; Prouty et coll., 1958 ; Mc Chesney et coll., 1961 ; Bernstein et coll., 1963).

Au niveau de la rétine, la couche des cônes et des bâtonnets est riche en cellules, et les concentrations dans la rétine sont comparables à celles du foie (Bernstein et coll., 1963).

Zvaifler et coll. (1963) ont trouvé chez le rat des dépôts de chloroquine au niveau de la cornée, de l'iris, de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Cette substance présente une très grande affinité pour les tissus pigmentés de l'homme et de l'animal ; on a pu constater expérimentalement que les A.P.S. se fixent aux granules de mélanine proportionnellement à leur concentration dans le milieu jusqu'à un taux de saturation (Rubin et coll., 1963 et 1965 ; Perez et coll., 1964). La chloroquine trouvée dans les tissus pigmentaires de l'œil : iris, choroïde et épithélium pigmentaire y atteint des concentrations cent fois plus fortes que celles trouvées au niveau du foie (Bernstein et coll., 1963).

La liaison chloroquine-DNA n'est pas définitive, l'A.P.S. s'élimine de l'organisme lentement après la cessation du traitement. Dans les tissus qui contiennent de la mélanine, l'élimination est encore beaucoup plus lente (Bernstein et coll., 1963).

Ces particularités expliquent les effets secondaires généraux et oculaires causés par ces substances.

L'activité anti-inflammatoire des A.P.S. est différente de celle des corticostéroïdes et n'intéresse pas l'axe hypophysosurrénalien ; ils ont

un rôle stabilisateur sur les lysosomes du cytoplasme cellulaire (De Duve et coll., 1966 ; De Duve, 1970).

a) *Effets secondaires généraux.*

Les symptômes d'intolérance générale sont surtout digestifs, cutanés et nerveux (François et coll., 1965). Les **symptômes digestifs** apparaissent assez rapidement et peuvent se manifester par de l'anorexie, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée. Les troubles nerveux apparaissent précocement, consistent en céphalées frontales, vertiges, bourdonnements d'oreille, insomnie ; ils sont le plus souvent mineurs ; la confusion mentale est rare (Rab, 1963). Le plus fréquemment, les symptômes généraux sont peu marqués et réversibles ; ils peuvent disparaître spontanément après un temps d'accoutumance au médicament dont l'administration peut être poursuivie.

Une **neuromyopathie** avec atrophie musculaire étendue a été observée ; elle débute surtout après un traitement prolongé ; Whismant et coll. (1963) l'ont décrite pourtant après un traitement de quelques semaines. La parésie musculaire intéresse en premier lieu les membres inférieurs, puis les membres supérieurs. Les réflexes ostéotendineux sont diminués ou ont disparu. L'électromyogramme révèle souvent une atteinte myogène mais elle peut être aussi neurogène ou mixte (Janbon et coll., 1962 ; Whismant et coll., 1963 ; Garcin et coll., 1964; Man, 1965 ; Eadie et coll., 1966 ; Ardouin et coll., 1967 ; Elringer et coll., 1967 ; Serre et coll., 1968 ; Arnould et coll., 1969). Même à un stade avancé cette symptomatologie régresse avec récupération fonctionnelle complète dans tous les cas rapportés (Tourtelier, 1968) dans des délais d'un mois à quatre ans, le plus souvent, après quelques mois.

Les **manifestations cutanées** sont très rares et tardives et se traduisent par des modifications pigmentaires : canitie locale ou généralisée des cheveux, des sourcils et des cils, pigmentation ardoisée de la langue, pigmentation brunâtre de la face et des bras, de type vitiligo (Memin et coll., 1961 ; Zachariae, 1963 ; Tuffanelli et coll., 1963 ; Langhof et coll., 1965 ; Steward et coll., 1968).

b) *Effets secondaires oculaires.*

Les symptômes oculaires subjectifs sont fréquents (environ 30 % des cas) et variables : irritation, photophobie, douleur oculo-orbitaire sans lésion organique.

La **diplopie** est rare et traduit l'atteinte d'un ou plusieurs muscles extrinsèques qui présentent une myopathie vacuolaire identique à celle des muscles squelettiques (Janbon et coll., 1962). Kalsbeek (1960) rapporte quatre cas de paralysie bilatérale de la musculature extrinsèque ; la diplopie disparaît chez tous ces patients après l'arrêt du traitement. Percival et coll. (1968) en ont observé 3 cas sur 272 patients traités par A.P.S.

Les lésions organiques du globe oculaire provoquées par les A.P.S., peuvent intéresser séparément ou simultanément, la cornée, le corps ciliaire, le cristallin et la rétine.

Ces lésions ont suscité un des plus grands efforts d'investigation connu en ophtalmologie, et plusieurs centaines de publications sur ce sujet. Il n'en est pas moins vrai que d'après Bernstein (1970), la chloroquine est responsable d'une incapacité visuelle chez 2.000 à 3.000 individus à ce jour (évaluation faite pour les U.S.A.). Parmi les auteurs qui ont observé et étudié les complications oculaires par A.P.S., il faut citer notamment :

Cambiaggi, 1957 ; Hobbs et coll., 1958 ; Appelmans et coll., 1961 ; Boureau, 1961 ; Hobbs et coll., 1961 ; Jess, 1961 ; Osmond, 1961 ; Abels et coll., 1963 ; Grupper et coll., 1963 ; Henkind et coll., 1963 ; Hermann et coll., 1963 ; Karo et coll., 1963 ; Voipio, 1963 ; Wollensak, 1963 ; Begue, 1964 ; Dorlencourt, 1964 ; François, 1964 ; Lewis, 1964 ; Monahan et coll., 1964 ; Sedan, 1964 ; Bregeat et coll., 1965 ; Cayla, 1965 ; Colenbrander et coll., 1965 ; Cordier et coll., 1965 ; Dannheim et coll., 1965 ; François et coll., 1965 ; Jess, 1965 ; Lavergne et coll., 1965 ; Offret et coll., 1965 ; Ravault, 1965 ; Butler, 1966 ; Fajardo-Jusot, 1966 ; Hermann et coll., 1966 ; Honrubia et coll., 1966 ; Iglesias Garcia de Vicuma, 1966 ; Leopold, 1966 ; Liljestrand, 1966 ; Nylander, 1966 ; Potts, 1966 ; Voipio, 1966 ; Wille-Jorgensen, 1966 ; Shearer et coll., 1967 ; Bertrand, 1968; Böke, 1968; Pambor, 1968 ; Tourtelier, 1968 ; Desvignes et coll., 1969.

La Cornée.

La kératopathie peut évoluer sans symptômes cliniques ou entraîner de la photophobie, une vue brouillée et la perception de halos colorés, si elle s'étend en avant de l'aire pupillaire ; dans cette éventualité, l'acuité visuelle peut être sensiblement diminuée.

Les lésions de **l'épithélium cornéen** ont été décrites déjà en 1946 (Chamberlain et coll. ; Reese) par l'utilisation prophylactique d'antipaludéens dérivés du noyau 8-aminoquinoline.

En 1947, Mann décrit des petits dépôts cornéens superficiels chez des ouvriers qui sont exposés aux poussières de quinacrine, ces dépôts disparaissent après leur changement de travail.

Entretemps, les dérivés du noyau 4-aminoquinoline, de toxicité générale moins grande, se substituent aux dérivés du noyau 8-aminoquinoline.

En 1958, les lésions cornéennes constatées après traitement par ces nouveaux antipaludéens sont décrites par plusieurs auteurs (Calkins, 1958 ; Hobbs et coll., 1958 et 1959 ; Zeller et coll., 1958). Par la suite, les lésions cornéennes ont fait l'objet d'autres publications : Rodgers, 1959 ; Scales, 1960 ; Muntendam-Evenhuis et coll., 1961 ; Magnasco, 1963 ; Bietti, 1965 ; Bregeat et coll., 1965 ; Calmettes et coll., 1965 ; Cordier et coll., 1965 ; Kronning, 1966 ; Legrand et coll., 1966 ; Okuda et coll., 1968.

La fréquence de la kératopathie induite par les antipaludéens de synthèse est très variable suivant les auteurs (tableau 5).

Tableau 5
FREQUENCE DES KERATOPATHIES
(en partie d'après Cayla, 1965)

Auteurs		*Patients traités*	*Anti-malarique*	*Kératopathies*	
				Nombre	*%*
Hobbs et coll.	(1958)	28	Chloroquine	22	78,5
De Graciansky et coll.	(1960)	97	Chloroquine	7	7,2
Abels et coll.	(1963)	45	H. Chloroquine	4	7,7
Egelius et coll.	(1963)	106	Chloroquine et H. Chloroquine	33	31
Hobbs et coll.	(1961)	165	H. Chloroquine	55	33
Ryckewaert et coll.	(1963)	47	H. Chloroquine	7	15
Ter Bals	(1964)	222	Chloroquine	30	13,5
Weinstock et coll.	(1964)	50	Chloroquine	0	0
Coste-Cayla	(1965)	159	Divers	16	10
Nylander	(1966)	239	Chloroquine	99	41
Sandvig	(1966)	70	Chloroquine	22	28,6
Shearer et coll.	(1967)	94	H. Chloroquine	26	28
Bertrand	(1968)	237	Divers	48	20
Percival et coll.	(1968)	272	Chloroquine et H. Chloroquine	76	28

L'affection intéresserait de 10 à 80 % des patients traités ; plus vraisemblablement, de 15 à 30 %.

Les altérations cornéennes se manifestent par un épaississement des nerfs cornéens, par un œdème superficiel et par des opacités de

l'épithélium ; elles existent simultanément, mais avec prédominance nette de l'une ou de l'autre lésion.

L'épaississement des nerfs du stroma cornéen rend ceux-ci particulièrement visibles en biomicroscopie ; cette anomalie peut exister isolément (Gabinus et coll., 1959, 1961) ou en association avec l'œdème épithélial et les opacités (Pau et coll., 1959 ; Appelmans et coll., 1961) (fig. 3).

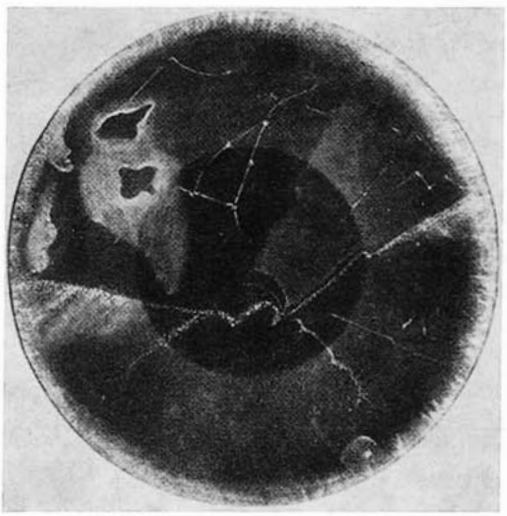


Figure 3
Kératopathie par A.P.S. : dépôts et œdème de l'épithélium cornéen ; épaississement des nerfs du stroma.
(d'après Pau et Baümer, 1959)

L'œdème superficiel intéresse l'épithélium et donne un aspect de trouble diffus de la cornée (Hertzberg, 1960 ; Lewis, 1960 ; Blumenthal, 1961 ; Goddard, 1961 ; Hjorth et coll., 1961 ; Ormrod, 1962 ; tous cités par François et De Becker, 1965). Cet œdème peut être transitoire ; il peut être concomitant des opacités cornéennes.

Les **opcacités cornéennes** constituent l'élément le plus fréquent et le plus spectaculaire de la kératopathie par A.P.S. Seul, un examen biomicroscopique en fente lumineuse décèle la présence de petits points grisâtres ou bien jaunâtres situés uniquement dans l'épithélium cornéen. Ces ponctuations ne sont pas un défect de l'épithélium cornéen qui ne présente aucune image d'imprégnation fluorescéinique. L'atteinte cornéenne est bilatérale mais les lésions peuvent exister à des stades différents aux deux yeux d'un même patient.

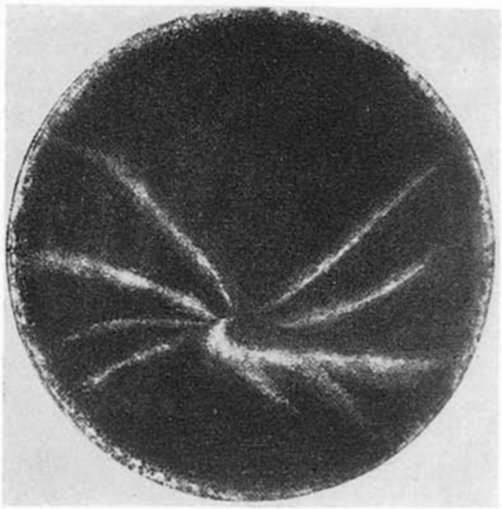


Figure 4
Kératopathie par A.P.S. : disposition des dépôts épithéliaux rappelant celle des limailles dans un champ magnétique
(d'après Pau et Baümer, 1959)

La lésion débutante est formée par l'alignement des opacités punctiformes sur un ou plusieurs rangs horizontaux, situés généralement à la jonction du tiers moyen et du tiers inférieur de la cornée (fig. 4). Ces alignements se multiplient, forment des tourbillons, s'irradient et divergent vers la région limbique ; l'ensemble suggère l'image des lignes de force d'un champ magnétique (fig. 5).

L'entièreté de la cornée peut être entreprise. La région proche du limbe est généralement indemne. Cet aspect n'est pas spécifique des dépôts des antimalariques de synthèse ou de leurs métabolites ; il est superposable à la dystrophie cornéenne en tourbillon ou « cornea verticillata » décrite par Fleischer en 1910 qui n'est elle-même que la thésaurismose cornéenne des glycolipides de l'affection métabolique génétique décrite par Fabry en 1898 (François, 1966, 1968 et 1969). Nous avons vu plus récemment que la surcharge épithéliale cornéenne par Cordarone ® ou ses métabolites provoque une kératopathie d'aspect identique. Il est intéressant de noter également que les dépôts cornéens peuvent se rencontrer chez des sujets qui n'ont pas ingéré d'antimalariques de synthèse mais qui, par leur profession, sont exposés aux poussières de ces substances (Chavanne et coll., 1964 ; Naumann, 1966).

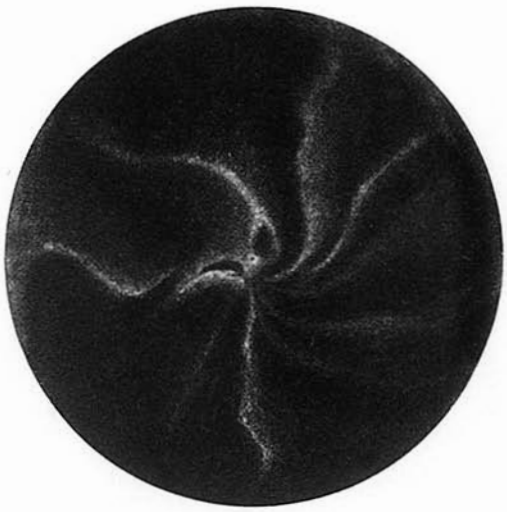


Figure 5
Kératopathie par A.P.S. : disposition en tourbillon des dépôts épithéliaux
(d'après Pau et et Baümer, 1959)

Hobbs et coll. (1961) ne trouvent pas de corrélation entre la durée du traitement ou la dose totale reçue, et l'apparition de la kératopathie ; ces auteurs l'observent surtout après une dose totale de 200 à 400 grammes ; Cayla (1965), surtout au cours de la première année, même avant l'ingestion de 200 grammes de dose totale ; Nylander (1966) constate, par contre, une augmentation de sa fréquence dans son groupe de patients sous traitement depuis plus de 3 ans, elle débute généralement au cours de la première année de traitement ; le sexe et l'âge n'ont pas d'incidence. Cette fréquence semblerait moins grande dans les cas traités par hydroxychloroquine (tableau 6) ; la deuxième série de Hobbs en 1961 traduit probablement cette différence (tableau 5).

Tableau 6
FREQUENCE COMPAREE DE LA KERATOPATHIE
SELON L'ANTIMALARIQUE
(d'après J. Cayla, 1965)

Auteurs	*Chloroquine*			*H. Chloroquine*		
	Cas traités	*K*	*%*	*Cas traités*	*K*	*%*
Egelius (1963)	60	23	*38*	46	10	*21*
Ryckewaert (1963)	43	16	*37*	47	7	*15*

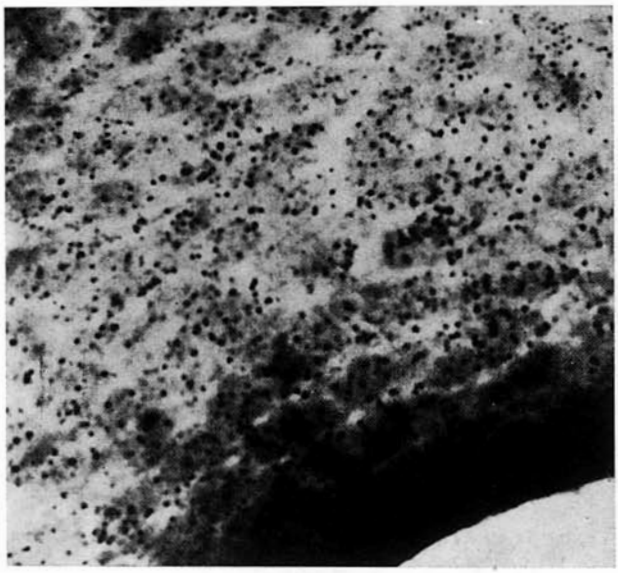


Figure 6
Kératopathie par A.P.S. : histologie : dépôts punctiformes dans le cytoplasme des cellules épithéliales
(d'après Pau et Baümer, 1959)

A l'inverse de la rétinopathie dont l'évolution est tout à fait indépendante, la kératopathie est bénigne et réversible ; elle disparaît après l'arrêt de l'ingestion des A.P.S. Cette régression est lente et s'effectue en plusieurs mois ; après un an, tout dépôt a disparu. La kératopathie peut aussi présenter paradoxalement, une régression spontanée malgré le maintien du traitement à des doses identiques ou même plus élevées (Cayla, 1965).

La pathogénie des dépôts cornéens est à peine élucidée. Pau et Baümer (1959) ont décrit les granulations disséminées dans le cytoplasme des cellules épithéliales de la cornée (fig. 6). Ils ont constaté leurs propriétés fluorescentes. Ces auteurs incriminent une inhibition de la déphosphorylation de la cocarboxylase par une phosphatase d'où la synthèse de la thiamine et le métabolisme des acides aminés (dont l'acide glutamique, le tryptophane et la tyrosine) sont perturbés.

François et Maugdal (1965) ont pu produire une kératopathie chez le rat albinos après administration intramusculaire de chloroquine pendant 3 à 7 mois. Les lésions obtenues diffèrent de celle de la kératopathie clinique puisqu'elles entraînent une vascularisation de la por-

tion antérieure du stroma cornéen. Par contre, le dépôt granuleux blanc ou brun-jaunâtre et l'œdème épithélial sont superposables à ceux de la kératopathie humaine. Ces auteurs trouvent également une fluorescence localisée seulement à l'épithélium cornéen après exposition en lumière ultraviolette.

La topographie de cette kératopathie n'est pas encore très bien expliquée. Certains auteurs (Pau et Baümer, 1959 ; Payrau et coll., 1967) incriminent des plissements épithéliaux par des pressions du jeu palpébral. Pour Appelmans et ses collaborateurs (1961) les dépôts se localisent en suivant une disposition architectonique des zones de croissance ou de régénération de l'épithélium cornéen ; la croissance épithéliale se ferait suivant des trajets centripètes, les lames épithéliales se refoulant et formant des images en tourbillon.

Le Corps ciliaire.

L'atteinte du corps ciliaire se traduit par une parésie de l'accommodation ; elle débute généralement deux heures après l'ingestion du médicament, atteint le maximum entre la quatrième et la sixième heure, puis disparaît (Paufique et coll., 1964). Ce trouble visuel incommode jusqu'à 40 % des patients qui ingèrent 500 à 700 mg de chloroquine par jour. On sait que la chloroquine se dépose en grande quantité dans les tissus pigmentés du corps ciliaire, mais la réversibilité rapide du symptôme fait plutôt penser à l'affinité plus facilement réversible de la substance pour les nucléoprotéines (Bernstein, 1970).

Le Cristallin.

Des opacités du cristallin ont été décrites sous forme de très petites taches blanches (en mie de pain) sous la capsule postérieure, cet aspect étant différent de celui de la cataracte capsulaire postérieure des corticoïdes (Paufique et coll., 1964 ; Biau, 1965 ; Bernstein, 1967 et 1970). Paufique et coll. (1964) ont observé une cataracte à évolution très rapide chez un patient sous traitement par A.P.S. Les analyses pratiquées en fluorométrie sur les cristallins ont révélé la présence d'une quinone qui peut être considérée comme un métabolite des A.P.S. reçus par le patient.

La Rétine.

Comme il a été dit précédemment, les dérivés de la 4-amino-quinoline sont caractérisés par une bonne résorption, une élimination lente et une accumulation prononcée dans l'organisme. Ils contractent des liaisons réversibles avec les nucléoprotéines cellulaires et des liaisons

plus stables avec le pigment mélanique. La rétine, riche en éléments cellulaires, et l'épithélium pigmentaire sont des localisations d'accumulation de ces substances qui peuvent y présenter une toxicité grave. Rubin et coll. (1963), qui ont étudié huit patients atteints de rétinopathie par A.P.S., ayant cessé leur traitement depuis 2 semaines à 5 ans, ont encore retrouvé de la chloroquine dans le plasma, les hématies et les urines, même 5 ans après l'arrêt de la thérapeutique. Bernstein et coll., (1963) ont retrouvé chez l'animal des concentrations de chloroquine 4 à 80 fois plus fortes au niveau du pigment mélanique de l'iris et de la choroïde que dans les autres tissus ; après cessation des A.P.S., ceux-ci y persistent également beaucoup plus longtemps. Ces constatations biochimiques expliquent en clinique, l'aggravation ou même l'apparition de la rétinopathie après l'arrêt du traitement.

La rétinopathie chloroquinique a été observée en premier lieu par Cambiaggi (1957) qui décrit et publie des clichés de la lésion maculaire caractéristique : aspect gris brunâtre et perte du reflet, la lésion évoluant vers la dépigmentation maculaire, chez une femme de 37 ans traitée par A.P.S. pour lupus érythémateux disséminé (500 mg par jour pendant deux ans) ; mais l'auteur a écarté l'étiologie chloroquinique puisque la lésion continuait à évoluer après l'arrêt du traitement par A.P.S. En 1959, Hobbs et coll. rapportent trois cas de rétinopathie, et établissent la relation entre la médication et les lésions rétiniennes ; ils décrivent chez ces patients une atteinte de la rétine centrale et périphérique.

Depuis ces premières observations, de nombreux cas de rétinopathie par A.P.S. ont été publiés et étudiés, entre autre par : Hobbs et coll., 1959 ; Fuld, 1959 ; Caffi, 1961 ; Ellsworth et coll., 1961 ; Hobbs et coll., 1961 ; Richards et coll., 1961 ; Wilson, 1961 ; Jansen, 1962 ; Mayer, 1962 ; Ormod, 1962 ; Penner et coll., 1962 ; Smith, 1962 ; Algvere et coll., 1963 ; Braun-Vallon et coll., 1963 ; Bureau et coll., 1963 ; Grupper et coll., 1963 ; Hermann et coll., 1963 ; Okun et coll., 1963 ; Bureau et coll., 1964 ; Copeman et coll., 1964 ; Henkind et coll., 1964 ; Lamers, 1964 ; Nozik et coll., 1964 ; Perdriel, 1964 ; Bregeat et coll., 1965 ; Butler, 1965 ; Henkes, 1965 ; Jess, 1965 ; Lavergne et coll., 1965 ; Magendie, 1965 ; Begue et coll., 1966 ; Carlberg, 1966 ; Carr et coll., 1966 ; Potts, 1966 ; Nylander, 1966 ; Böke et coll., 1967 ; Nylander, 1967 ; Quitana, 1967 ; Shearer et coll., 1967; Bertrand et coll., 1968 ; Carr et coll., 1968 ; Crews, 1969.

La **fréquence** de la rétinopathie est très variable (tableau 7).

Tableau 7

Auteurs	*Nombre total de patients*	*Rétinopathie*	
		nombre de cas	*%*
Hobbs et coll. (1961)	170	5	3
Panneyer (1963) cité par Cayla (1965)	10.000	34	0,34
Henkind et coll. (1964)	39	12	31
Ter Bals (1964)	222	13	5
Weinstock (1964)	50	1	2
Butler (1965)	82	23	28
Scherbel et coll. (1965)	408	3	0,73
Arden et coll. (1966)	211	29	13,7
Böke et coll. (1967)	181	4	2,2
Pambor (1968)	165	1	0,6

Voipio (1966) a particulièrement étudié la fréquence de la rétinopathie sur des séries de cas publiés antérieurement et il a trouvé une fréquence qui varie de 1 à 22 % ; le même rassemble plusieurs séries groupant 527 patients traités par A.P.S., étudiés par différents auteurs parmi lesquels aucune rétinopathie n'a été décelée.

Plus récemment, Bernstein (1970) a revu les études de grandes séries de patients traités par chloroquine, publiées par différents auteurs, pour établir cette fréquence de la rétinopathie ; elle varie de 0,5 % à 50 % suivant le groupe considéré (Fuld, 1959 ; Henkind et coll., 1960 ; Hobbs et coll., 1961 ; Drew, 1962 ; Smith, 1962 ; Karo et coll., 1963 ; ter Bals, 1964 ; Nozik et coll., 1964 ; Butler, 1965 ; Chiara et coll., 1965 ; Sherbel et coll., 1965 ; Arden et coll., 1966 ; Crew, 1966 ; Nylander, 1966 ; Otto et coll., 1966 ; Young et coll., 1966 ; Henkind et coll., 1967 ; tous cités par Bernstein 1970).

Ces différences sont dues à la difficulté de définir les critères de diagnostic de la rétinopathie ; les premiers cas publiés étaient des rétinopathies à un stade avancé ; au fur et à mesure de la connaissance de la séméiologie de l'affection, le diagnostic a pu être posé dans un plus grand nombre de cas débutants.

La plupart des rétinopathies apparaissent chez l'adulte, après administration de **doses de 250 mg** par jour et plus. Bernstein (1970) remarque que le poids corporel n'est pas pris en considération quand les A.P.S. sont administrés aux adultes alors qu'il est d'importance chez l'enfant ; l'auteur en signale deux cas (Bernstein, 1968) après

traitement par Triquin ® *; dans ces deux cas, la dose dépassait l'équivalence de 250 mg par jour chez l'adulte, en se basant sur le poids corporel.

L'incidence de la rétinopathie augmente significativement avec l'augmentation de la **dose globale.** Nylander (1967) en étudiant un groupe de 47 rétinopathies chez 302 patients recevant de la chloroquine, a recherché s'il existe une relation entre la dose totale d'A.P.S. et la durée du traitement, la corrélation est fortement positive ; la répartition des cas peut donc se faire également suivant ces deux facteurs et, puisque la chloroquine a des propriétés cumulatives, l'auteur juge préférable de tenir compte de la dose totale. Dans cette étude, 21 % des rétinopathies se sont manifestées en dessous d'une dose globale de 291 g, c'est-à-dire avant trois ans de traitement (250 mg par jour ; 97 g en moyenne, par an) et 79 % des rétinopathies sont apparues par après.

Bernstein (1968) estime de 7 mois à 10 ans, la durée de traitement qui peut entraîner une rétinopathie. Au-delà d'un an de traitement, à la dose quotidienne de 250 mg par jour, il y a toujours possibilité de rétinopathie.

Pour certains auteurs, la chloroquine serait plus fréquemment responsable de la rétinopathie que l'hydroxychloroquine, même dix fois plus fréquemment (Cayla, 1965 ; Scherbel et coll., 1965). Cet avis n'est pas partagé par Nylander (1967) qui observe 16 % de rétinopathies imputables à la chloroquine et 11 % à l'hydroxychloroquine. La série de cas publiée par Carr et coll. (1968) n'est pas plus probante quant à l'A.P.S. particulièrement toxique.

Les recherches expérimentales qui ont prouvé les affinités de la chloroquine pour la rétine et l'épithélium pigmentaire, et son accumulation dans ces tissus, chez l'homme et chez l'animal, au cours d'une absorption prolongée (Rubin et coll., 1963 ; Bernstein et coll., 1963 ; Lawwill et coll., 1968) expliquent l'éventualité de l'apparition des premiers symptômes rétiniens après l'arrêt du traitement (Burns, 1966 ; Ardouin et coll., 1967 ; Voisin et coll., 1967) ou de leur aggravation. Cette aggravation après la cessation de la médication a été reproduite expérimentalement chez l'animal (Kurtz et coll., 1967).

Il faut citer, en outre, l'éventualité possible d'une rétinopathie par intoxication in utero ; Paufique et coll. (1969) ont observé des lésions

---

* Triquin : voir tableau 4 (non commercialisé en Belgique).

pigmentaires rétiniennes maculaires et périphériques chez deux sœurs dont la mère avait ingéré deux comprimés de Nivaquine ® par jour, pendant trois ans, y compris pendant ses deux grossesses.

La pathogénie de la rétinopathie par A.P.S. a fait l'objet de nombreuses études expérimentales.

Hobbs et coll. (1959), qui ont établi en premier lieu la causalité de la chloroquine, ont essayé de reproduire l'affection chez le lapin ; leurs essais furent négatifs après administration aiguë et ils ont cru à une atteinte vasculaire. Potts (1962) observe une absorption élective de la chloroquine sur les granules de mélanine. Se basant sur cette observation, Bernstein et coll. (1963) constate cette absorption sur le pigment uvéal du lapin pigmenté, qui perdure jusqu'à 63 jours après une seule injection ; ophtalmoscopiquement, ils constatent des modifications pigmentaires ; histologiquement, ils observent la persistance d'une épithélium pigmentaire dépigmenté dont les granules de pigment migrent vers la couche nucléaire externe ; au niveau de ces plages de migration pigmentaire, les cônes et les bâtonnets sont détruits. Mc Connel et coll. (1964) reproduisent chez le rat une rétinopathie, et décrivent la diminution de l'E.R.G. chez les animaux qui recoivent de la chloroquine. Bernstein et coll. (1964), Monaham et coll. (1964) et Wetterholm et coll. (1964) sont les premiers à examiner histologiquement les rétinopathies humaines, toutes à des stades très tardifs ; ils observent la migration de cellules chargées de pigment dans les couches plexiforme et nucléaire externes, la destruction des cellules réceptrices de la rétine ; les cônes fovéolaires sont épargnés. Bernstein et coll. (1964) décrivent la sclérose de la choriocapillaire. Monaham et coll. (1964) ont attribué les lésions à des altérations vasculaires.

François et coll. (1964), Meier-Ruge (1965), reproduisent la rétinopathie chez l'animal et en décrivent les lésions à des stades différents d'évolution. Ces constatations ont été résumées par François et coll. (1964) ; la séquence des événements est la suivante : 1) les vaisseaux choroïdiens sont congestifs et dilatés, 2) après accumulation de l'A.P.S. jusqu'au niveau toxique, les cellules de l'épithélium pigmentaire deviennent plus globuleuses, plus larges, l'épithélium peut se plisser, le pigment se raréfie, il borde la cellule dont le centre est clair ; ces cellules pénètrent dans la couche des cellules visuelles, 3) les cônes et les bâtonnets s'altèrent et s'atrophient. La rétine présente une alternance de plages altérées et saines ; ces dernières se raréfient au fur et à mesure de l'évolution, 4) au stade ultime, les cellules ganglion-

naires et la couche des fibres nerveuses sont œdémateuses. Meier-Ruge (1965) constate au début de l'altération de l'épithélium pigmentaire, une légère augmentation des mucopolysaccharides, des groupes SH, des phospholipides et des lipides, avec une diminution simultanée de son activité enzymatique ; cette activité s'altère ultérieurement au niveau des cônes et des bâtonnets.

Plus récemment, Babel et coll. (1969), par expérimentation sur le lapin, confirment l'atteinte de l'épithélium pigmentaire, le gonflement des cellules, la dégénérescence des granules de pigment et la surcharge de matériel P.A.S. +, peut-être aussi de substances à groupement SH, mais pas de lipides ; le microscope électronique confirme ces lésions et leur répartition inégale dans la rétine ; les cellules bipolaires et ganglionnaires présentent également des anomalies qui ne semblent pas altérer profondément la structure cellulaire.

Abraham et coll. (1970), par leurs observations ultrastructurelles sur des rétines de rats, confirment la présence de nombreuses inclusions membranaires (corps myéloïdes) dans le cytoplasme des cellules bipolaires et ganglionnaires ; pour ces auteurs, ces corps myéloïdes sont d'origine lysosomiale.

Certaines recherches ont tenté d'établir l'atteinte enzymatique induite par la chloroquine ; elle peut inhiber : 1) La DPNH-cytochrome C réductase (Mishinski et coll., 1962), 2) la conversion de OC Kétoglutarate en succinate dans le cycle de l'acide tricarboxylique (Datta et coll., 1955, cités par Bernstein et coll., 1964), 3) La RBC cholinestérase et la cholinestérase plasmatique (Wright et coll., 1948, cités par Bernstein et coll., 1964), 4) La DPNH diaphorase de l'épithélium cornéen et de l'épithélium pigmentaire (Yanoff et coll., 1965). Bonting, (cité par Bernstein et coll., 1964), n'est pas parvenu à mettre en évidence l'inhibition de certaines adénosine-triphosphatases et de l'anhydrase carbonique.

Gaipa et coll. (1965) trouvent in vitro une électrogénèse diminuée au niveau de fragments de rétine de grenouille et de lapin au contact d'une solution de chloroquine.

L'évolution clinique de la rétinopathie par A.P.S. a été définie par tous les auteurs qui l'ont observée à des stades variables :

1) **La lésion maculaire** est le premier symptôme rétinien. L'aspect de la macula est variable suivant le degré d'évolution. Au début, elle se borne à une altération de la répartition du pigment maculaire, celle-

ci est plus irrégulière ; le reflet fovéolaire normal disparaît (Henkind et coll., 1964) ou prend un aspect en « bave d'escargot », les limites de la macula sont moins précises (Hobbs et coll., 1959 ; Wilson, 1961 ; Mayer, 1962 ; Henkind et coll., 1964 ; Bertrand, 1967). Il peut se produire un œdème de la rétine maculaire, antérieur ou simultané aux altérations du pigment (Bregeat et coll., 1965) ; celles-ci évoluent vers l'aspect caractéristique du « bull's eye » des auteurs anglo-saxons; une plage centrale très pigmentée, entourée par une zone plus claire, elle-même cerclée par une ligne d'hyperpigmentation (fig. 7).

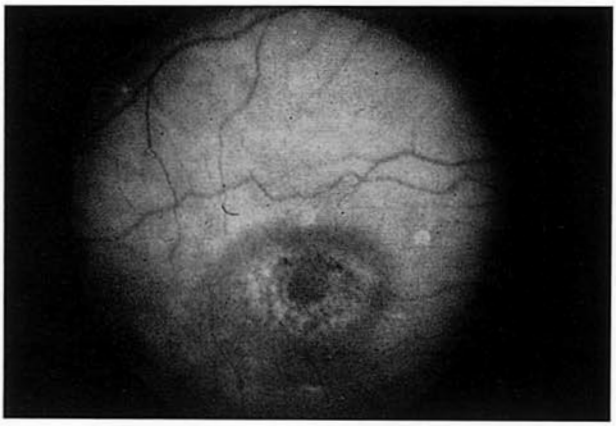


Figure 7
Maculopathie par A.P.S. (Bull's eye).

A ce stade, la vision centrale peut être normale ou diminuée. Il n'y a pas de rapport bien défini entre la diminution d'acuité visuelle et l'aspect des lésions maculaires. Une vision normale peut persister avec des altérations rétiniennes (Henkind et coll., 1964), de même qu'une acuité visuelle diminuée peut s'observer sans lésion ophtalmoscopiquement visible du fond d'œil.

2) A un stade ultérieur, la **rétine périphérique** présente une dépigmentation diffuse (Okun et coll., 1963). Le pigment s'agglomère en fin piqueté, la vascularisation choroïdienne est plus visible ; la rétine peut prendre un aspect « poivre et sel » par alternance de points de pigment et de petites plages atrophiques (Okun et coll., 1963). Si ces agglomérats de pigment sont plus grands, ils peuvent faire penser aux ostéoblastes de la rétinite pigmentaire ; ils en diffèrent par leur localisation : ils ne s'alignent jamais électivement le long des vaisseaux.

3) La rétinopathie continuant à évoluer, le calibre des **vaisseaux rétiniens** peut diminuer ou présenter des rétrécissements segmentaires (Bregeat et coll., 1965).

Ces altérations vasculaires ne sont jamais un signe précoce, elles accompagnent les lésions périphériques rétiniennes (Smith, 1962 ; Okun et coll., 1963 ; Henkind et coll., 1964 ; François et coll., 1965).

4) **L'atrophie optique** complique les cas très évolués (Fuld, 1959 ; Hobbs et coll., 1959).

La recherche du meilleur test de détection précoce de la rétinopathie a suscité de nombreuses études. Les symptômes cliniques débutants de la rétinopathie par A.P.S., sont variables d'un cas à l'autre. Il est indispensable d'examiner le patient soumis à un traitement chronique par A.P.S. à l'aide de diverses épreuves fonctionnelles.

L'acuité visuelle centrale est diminuée lorsqu'il y a altération des cônes fovéolaires. Les études histologiques montrent que cette lésion n'est pas toujours précoce. Une acuité visuelle diminuée doit être prise en considération mais une acuité visuelle normale, n'écarte pas, a priori, le diagnostic de rétinopathie débutante. Sur 19 rétinopathies à un stade avancé, Nylander (1967) trouve une baisse d'acuité visuelle dans 12 cas alors que 18 cas ont des modifications du fond d'œil ; le même, pour 43 rétinopathies à un stade moyen d'évolution ne constate qu'un seul cas de diminution de vision centrale.

Henkind et coll. (1967) ont mis au point un scotomètre à main pour mesurer le temps de récupération maculaire après un éblouissement au flash (macular dazzle test) ; chez les individus normaux de 40 ans et moins, l'acuité visuelle antérieure à l'éblouissement est récupérée endéans 40 secondes ; le temps de récupération atteint 180 secondes chez les patients traités par A.P.S. qui ont une acuité visuelle normale, sans lésion du fond d'œil.

L'examen du champ visuel et plus particulièrement du champ visuel central peut se faire à l'aide de la périmétrie cinétique ou statique, en lumière blanche ou colorée (François et coll., 1964). Le déficit du champ visuel est généralement de type scotome central ou paracentral ; deux ou plusieurs de ces scotomes paracentraux peuvent confluer en un scotome annulaire (fig. 8 et 9). Nylander (1967) constate 51 % de déficits du champ visuel sur un matériel de 62 rétinopathies par A.P.S. ; Voipio et coll. (1967) trouvent 6 déficits du champ visuel pour 12 cas de rétinopathies, ces auteurs constatent dans deux cas

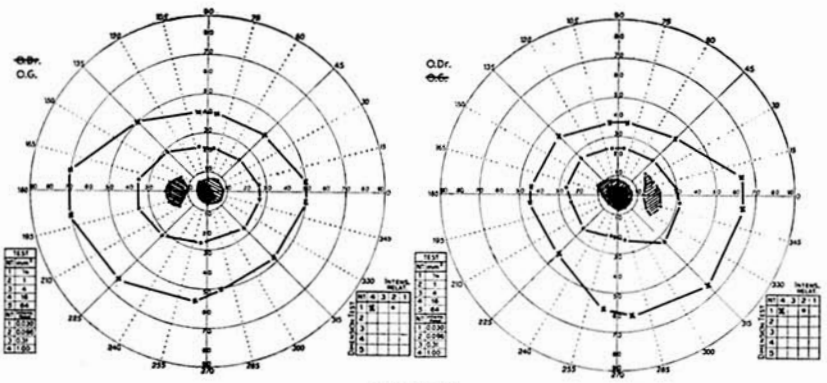


Figure 8
Rétinopathie par A.P.S. : Champs visuels cinétiques, scotome central bilatéral
(d'après Lavergne et coll., 1965)

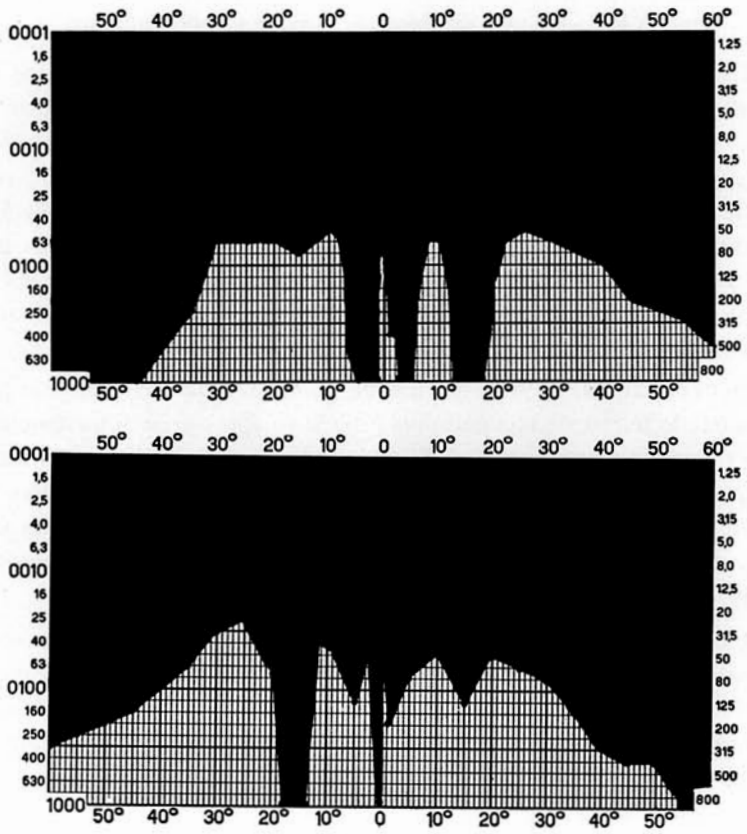


Figure 9
Rétinopathie par A.P.S. : Périmétries statiques : profils réalisés le long du méridien 0-180° ; scotome péricentral
(d'après Lavergne et coll., 1968)

une détérioration grave du champ visuel plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Carr et coll. (1966) ont décrit une technique originale de périmétrie statique mesurant le seuil de sensibilité absolue pour la lumière rouge chez 14 patients (retinal light treshold test). Ils ont trouvé à la fovéa et à 5° de la fovéa, une relation entre le relèvement de ce seuil et la dose totale d'A.P.S. ingérée. Ces seuils sont anormalement élevés au-delà d'une dose totale de 100 g traduisant ainsi une souffrance des cônes. La sensibilité pour la lumière bleue recherchée par la même technique sur un plus petit groupe de patients, comparé à un groupe normal, montre un relèvement du seuil de sensibilité des bâtonnets à 5 et 10 degrés d'excentricité.

Friedmann (1969) à l'aide de l'appareil de périmétrie statique, qu'il a mis au point, mesure les seuils visuels avec ou sans filtre rouge chez 27 patients soumis a un traitement chloroquinique ; cinq patients ont des seuils maculaires et périphériques significativement augmentés et dans quatre de ces cas, il existe une modification discrète du pigment maculaire.

Les tests de vision des couleurs les plus utilisés actuellement sont les planches isochromatiques H.R.R. (Hardy-Rand-Rittler) et les tests de Farnsworth. Dans certains cas, l'anomalie de la vision colorée a été le premier symptôme d'une rétinopathie (Okun et coll., 1963 ; Nozik et coll., 1964) ou un symptôme précoce (Babel, 1966).

Par contre, certains auteurs (Henkind et coll., 1964 ; Grützner, 1969) n'ont pas pu faire les mêmes constatations. François et Verriest (1968) ont étudié 19 yeux (chez 12 patients) atteints de rétinopathie chloroquinique ; 12 yeux présentent précocement un type I typique de déficience acquise d'axe vert-rouge (déplacement de l'équation de Rayleigh vers le rouge) (Verriest, 1964) ; une déficience sans axe prédominant est exceptionnelle, de même qu'une atteinte d'axe jaune-bleu plus importante que l'atteinte d'axe vert-rouge (fig. 10).

La courbe adaptométrique.

Les patients atteints de rétinopathie se plaignent souvent d'un peu d'héméralopie, et pourtant les courbes d'adaptation à l'obscurité sont normales ou subnormales dans les cas précoces (Okun et coll., 1963) ou dans les cas graves (Arden et Fojas, 1962 ; Jansen, 1962).

Le relèvement du seuil d'adaptation est rarement aussi élevé que dans une héméralopie congénitale ou une rétinite pigmentaire ; l'at-

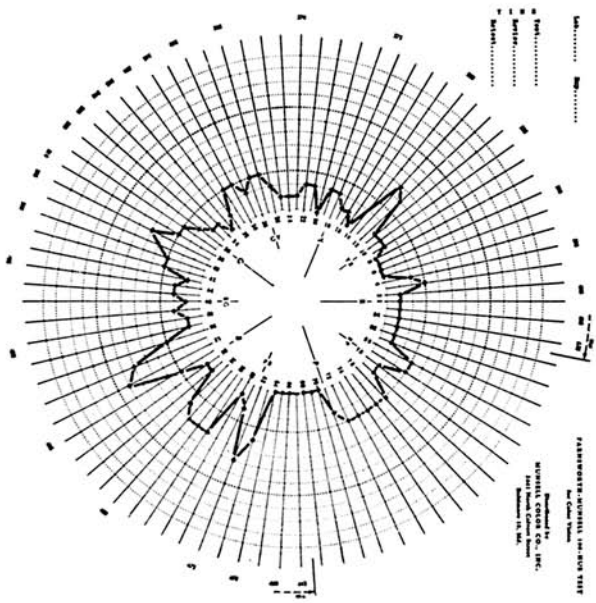


Figure 10
Rétinopathie par A.P.S. : Vision chromatique : schéma du 100 Hue-Test de Fransworth-Munsell, ébauche de dyschromatopsie d'axe rouge-vert
(d'après Lavergne et coll., 1965)

teinte tapeto-rétinienne de la rétinopathie par A.P.S. n'est pas globale mais disséminée en plages et le nombre d'éléments sensoriels intacts est suffisant pour maintenir une fonction d'adaptation sensiblement normale (Von Sallman et coll., 1963).

Les test objectifs électrophysiologiques.

L'électrorétinogramme et l'électro-oculogramme témoignent du status fonctionnel de toute la rétine.

1) **L'électrorétinogramme (ERG).**

L'électrorétinogramme (ERG) et ses altérations dues à la rétinopathie par A.P.S., ont été étudiés par de nombreux auteurs parmi lesquels il faut citer : Schmidt et coll., 1961 et 1962 ; Arden et coll., 1962 ; Jansson, 1962 ; Bessière et coll., 1963 ; Braun-Vallon et coll., 1963 ; Okun et coll., 1963 ; Perdriel et coll., 1964 ; Ziv, 1964 ; Babel et coll., 1965 ; Parizot et coll., 1965 ; Perdriel et coll., 1965 ; Babel, 1966 ; Bertrand, 1966 ; Calmettes et coll., 1966 ; Algvere, 1967 ; Sverak et coll., 1967 ; Voisin et coll., 1967 ; Sobrepere et coll., 1968 ;

Alfieri et coll., 1969 ; Mackensen et coll., 1969 ; Offret et coll., 1969; Sole et coll., 1969.

Expérimentalement, Connell (1964) a observé chez des lapins traités par du phosphate de chloroquine (Aralen ®) une diminution de l'ERG, proportionnelle à la dose administrée. Hommer (1968) trouve une action toxique de la chloroquine en enregistrant l'ERG de la rétine isolée du lapin. Jünemann et coll. (1968) après injection intraveineuse de résochine chez le lapin, constate pendant une heure ou deux, une inversion du pôle sélectif de l'onde *c*.

En clinique, il n'y a pas d'altération spécifique du tracé ERG par les A.P.S., mais une très grande diversité de résultats.

Schmidt et coll. (1962) qui ont étudié l'ERG de 59 patients sous traitement par la chloroquine depuis un an, ont observé des perturbations du tracé chez des malades sans altération rétinienne visible ; ils enregistrent une augmentation de l'onde *a,* puis une diminution de l'onde *b* et pour eux la composante scotopique serait plus atteinte que la photopique. Okun et coll. (1963) décrivent une atteinte photopique supérieure à la scotopique. François et coll. (1965) ont deux cas de maculopathie par A.P.S. avec ERG normaux. Pour Perdriel et coll. (1965), Bertrand (1966), il n'y a pas de rétinopathie visible sans troubles électriques mais ces altérations peuvent être discrètes alors que les lésions maculaires sont déjà assez évoluées.

Bertrand (1966), après étude de l'ERG de 83 patients traités par A.P.S., émet l'hypothèse d'une modification progressive du tracé. Il distingue successivement :

1) un temps de latence où l'ERG est normal ;
2) une augmentation d'amplitude qui peut affecter l'ensemble du tracé mais le plus souvent l'onde *a* ;
3) une diminution d'amplitude, l'onde *b* est atteinte en premier lieu, puis l'ensemble du tracé ; à ce stade, l'onde *c* est toujours plus ou moins altérée, l'évolution se faisant vers l'extinction du tracé ; il y a donc un stade intermédiaire qui peut paraître normal surtout si les potentiels oscillatoires (ou onde *e*) ne sont pas perturbés.

Les anomalies de l'ERG sont réversibles (Schmidt et coll., 1961 et 1962 ; Arden et coll., 1962 ; Braun-Vallon et coll., 1963 ; Paufique et Coll., 1964 ; Bregeat et coll., 1965 ; Jayle et coll., 1965 ; Babel, 1966). Elles sont susceptibles de régresser après arrêt de la thérapeutique même en cas de rétinopathie déclarée (Bregeat et coll., 1965 ; Bertrand, 1966). Tous ces auteurs constatent également que la récu-

pération des signes électriques n'est plus possible, si la rétinopathie atteint un stade très avancé ; les altérations du tracé ERG peuvent même continuer à s'aggraver, d'où l'intérêt à mettre précocement en évidence les signes électriques débutants dans les cas traités par A.P.S., surtout s'il existe de petites modifications pigmentaires de la macula.

Perdriel et coll. (1964), et Parizot et coll. (1965) se sont attachés à l'étude des potentiels oscillatoires (ou onde *e*), dont Sole a démontré l'organicité et leur relation avec le système photopique, chez des patients soumis au traitement par A.P.S. ; les tracés ERG des six patients de Parizot et coll. (1965) sont anormaux, les anomalies portant sur l'onde *a* et sur les potentiels oscillatoires.

Dans le but d'améliorer le diagnostic préclinique de la rétinopathie, Alfieri et coll. (1969) et Sole et coll. (1969) ont mis au point récemment l'électrorétinographie de fluorescence et l'ont appliquée aux patients soumis aux A.P.S. Cette technique permet d'obtenir une réponse électrique rétinienne à partir d'une photostimulation ultraviolette due à la présence d'une substance fluorescente au niveau du plan rétinien (les A.P.S. sont fluorescents) ; cette substance transforme, par effet photoélectrique, les photons ultraviolets normalement inefficaces, en photons de longueur d'onde plus grande qui ont un bon coefficient d'efficacité lumineuse relative.

Cette technique devrait aider à déterminer le stade toxique d'imprégnation de l'épithélium pigmentaire et de la rétine par les A.P.S.

Bernstein (1970) constate, dans un des derniers rapports publiés sur la toxicité oculaire par les A.P.S., que les altérations de l'ERG ne sont observées que chez 20 % des patients soumis à une thérapeutique prolongée. Les anomalies de l'ERG peuvent être une dépression des ondes *b* et *x*, une augmentation des ondes *a* et une extinction presque complète de l'onde *c*. Pour une série de données ERG analysées au computer, il apparaît que tous les patients, jusqu'aux doses minimales de 150 à 250 mg par jour d'A.P.S. ingérées, présentent une diminution d'intensité du tracé. Cette anomalie est réversible si l'ingestion est arrêtée. Aucune relation n'a pu être établie entre le degré de l'anomalie ERG et la présence ou la suspicion d'une lésion de la rétine sauf dans un cas où, avec ERG diminué, il est apparu une rétinopathie clinique ; l'ERG s'est normalisé après l'arrêt de la thérapeutique mais la lésion rétinienne a persisté. L'ERG peut donc traduire l'effet généralisé de la substance sur la rétine mais pas une lésion limitée à la macula.

2) **L'électro-oculogramme (EOG).**

Les premières études de l'EOG ont été faites par des physiologistes et appliquées ensuite à la clinique par plusieurs auteurs qui ont cherché à standardiser la méthode (François et coll., 1955 ; Ten Doesschate et coll., 1956). Cette technique a été pronée surtout par Arden et coll. (1962) et a été utilisée pour l'étude de l'atteinte rétinienne par divers auteurs parmi lesquels : Arden et coll., 1962 ; Couras et coll., 1963 ; Arden et coll., 1964 ; Copeman, 1964 ; Henkind et coll., 1964 ; Kolb, 1965 ; Adlakha et coll., 1967 ; Elenius et coll., 1967 ; Percival, 1967 ; Schmidt, 1967 . Arden et coll. (1962) ont démontré que la sensibilité de cette technique est augmentée si elle est exprimée par le rapport :

$$\frac{\text{Maximum d'amplitude à l'illumination}}{\text{Amplitude à l'obscurité}} \times 100$$

Le rapport normal est de l'ordre de 250, Arden et coll. (1962) considèrent alors l'EOG comme un test d'efficience de l'épithélium pigmentaire, et des cônes et bâtonnets de l'œil humain. Son enregistrement et l'étude de ses altérations semblent donc particulièrement indiqués dans l'imprégnation de l'épithélium pigmentaire par les A.P.S.

Ultérieurement, Kolb (1965) a comparé les tracés EOG de patients atteints d'affection du collagène traités et non traités par A.P.S. et de patients normaux. Dans cette étude, tous les patients traités par A.P.S. ont un rapport EOG diminué mais cette diminution n'est significative que dans la comparaison de patients atteints de rhumatoïd arthritis traités par A.P.S. d'une part et sans traitement d'autre part. L'auteur met également en évidence une différence significative du rapport EOG chez les patients atteints d'affection collagène suivant qu'ils présentent ou pas des lésions rétiniennes dues à leur affection générale ; ces dernières à elles seules sont susceptibles d'abaisser le rapport EOG. Il n'y a pas de relation statistiquement démontrée entre l'abaissement du rapport EOG et le dosage global d'A.P.S. administré ; dans son matériel la dose globale moyenne en cas de rétinopathie, est de 515 g.

Kelsey (1967) a infirmé un peu la valeur absolue du test EOG en trouvant chez des sujets normaux des valeurs du rapport qui fluctuaient assez nettement au cours d'enregistrements hebdomadaires partiqués chez un même patient.

Adlakha et coll. (1968) ont repris cette étude chez 85 patients ayant reçu plus de 100 g d'A.P.S. ; ils considèrent que les résultats infé-

rieurs à la normale n'ont de valeur que s'ils sont répétés ; l'abaissement du rapport EOG se marque pour les cas où la rétinopathie devient certaine ; les mesures de ce rapport peuvent être utiles pour suivre la récupération fonctionnelle ou l'aggravation après l'arrêt du traitement.

Certains auteurs ont cherché à comparer les résultats EOG et ERG. Elenius et coll. (1965), chez 5 patients ayant ingéré une dose globale de plus de 400 g d'A.P.S. et ne présentant aucun symptôme oculaire, trouvent des tracés ERG normaux et un résultat EOG anormal. Henkind et coll. (1964) ont comparé les résultats de patients traités par A.P.S. ; les cas sans rétinopathie ont reçu une dose globale moyenne de 368 g pendant une période moyenne de 34 mois ; les cas avec rétinopathie ont reçu une dose globale moyenne de 785 g pendant une période moyenne de 54 mois :

— L'ERG est anormal chez 6 sur 14 patients avec rétinopathie et chez 1 sur 22 patients sans rétinopathie.
— L'EOG est anormal chez 6 sur 11 patients avec rétinopathie et chez 3 sur 23 patients sans rétinopathie.

La fluorétinographie de la rétinopathie par A.P.S. a été pratiquée en premier lieu par Kearns et coll. (1966) qui observent une fluorescence anormale de la région maculaire ; les auteurs concluent à une disparition du pigment qui laisse apparaître la phase choroïdienne de fluorescence. Adlakha et coll. (1968) retrouvent ces lésions de fluorescence maculaire, mais dans tous les cas explorés, le diagnostic de rétinopathie est déjà établi ; il en est de même des constatations de Shearer et coll. (1967), de Fukuda (1969).

Oosterhuis et coll. (1969) retrouvent et décrivent cette fluorescence chez 35 patients présentant des lésions ophtalmoscopiques de rétinopathie :

1) un centre non fluorescent ;
2) entouré d'une bande très fluorescente avec aspect pommelé dû à la persistance de petits amas de pigment.
3) une troisième bande, assez irrégulièrement pigmentée, où la fluorescence bien qu'anormale est moins intense que dans la bande précédente, ses limites ne sont pas nettes, elles se confondent progressivement avec la rétine voisine de fluorescence normale.

Cas clinique (communiqué par Michiels, J. et Dralands, L. - Louvain).

B..... Wilhelmina - 63 ans.
Diagnostic de P.C.E.
Traitement par résochine pendant six mois (trois comprimés par jour) en 1966, et injections d'or en 1958, 1962, 1968.

Acuité visuelle : 1.0 à chaque œil.
Champs visuel : complet.
Cornée : normales.
Fonds d'œil : anneau de dépigmentation autour de la fovea, anneau de pigment en périphérie maculaire.
EOG : normal.
ERG : normal.
Fluoro-angiographie (fig. 11).

Bertrand et coll. (1969) ont mis en évidence par rétinographie fluorescente, des lésions pigmentaires plus étendues que ne le laissait supposer l'aspect de la rétinopathie de trois patients.

Les conclusions de Bernstein (1970) qui a passé en revue l'efficience des différents tests utilisés pour diagnostiquer la rétinopathie par A.P.S. nous paraissent très pertinentes. Pour lui, les meilleurs tests capables de dire s'il se développe une rétinopathie par chloroquine restent l'examen très soigneux de la région maculaire, et la recherche d'un petit scotome du champ visuel central.

Il envisage successivement :

— **Les tests de vision des couleurs,** pour lesquels il ne faut pas confondre la difficulté à lire les planches isochromatiques H.R.R., due à un scotome central, avec un vrai trouble de la vision colorée ; ces tests

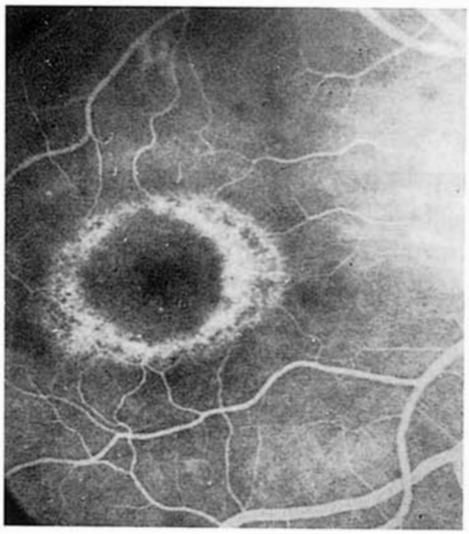


Figure 11

Maculopathie par A.P.S. : Fluoro-angiographie : temps artério-veineux ; fluorescence choroïdienne visible dans l'anneau de dépigmentation entouré d'un anneau de remaniement pigmentaire
(Communiqué par Michiels,J. et Dralands, L., Louvain.)

sont normaux dans la plupart des cas même lorsqu'il existe déjà un scotome central.

— **Les tests objectifs électrophysiologiques** reflètent le status de toute la rétine ; l'ERG est diminué chez tous les patients recevant même des dosages faibles de 150 à 250 mg par jour. Aucune relation ne peut être établie entre le degré d'anomalie de l'ERG et la présence ou l'absence de lésions de rétinopathie. L'ERG ne reflète pas une lésion limitée à la macula. L'EOG donne le plus souvent des valeurs abaissées mais qui restent dans les limites inférieures de la normale ; ces valeurs doivent être analysées sur un grand nombre de cas d'individus testés.

— **Les tests de sensibilité** maculaire semblent indiqués dans une affection dont les premiers symptômes sont maculaires, le seuil de sensibilité absolue (retinal light treshold test) et le « macula dazzle test » montrent tous deux une diminution de la fonction maculaire liée aux A.P.S. mais n'établissent aucune corrélation entre le degré d'anomalie de cette fonction et l'apparition d'une rétinopathie.

Toutes ces explorations sont importantes parce qu'elles démontrent l'action subclinique des A.P.S. sur la rétine et ses fonctions, chez un grand pourcentage d'individus qui n'ont pas de rétinopathie. La toxicité possible des A.P.S. est connue mais elle ne se manifeste que dans des conditions rares et en cas de thérapeutique à fort dosage.

Traitement de la rétinopathie.

Les études pharmacologiques faites par Bernstein et coll. (1963) et Rubin et coll.(1963) ont montré que l'excrétion de la chloroquine et de ses métabolites accumulés dans l'organisme, peut être accélérée :

1) soit par acidification des urines obtenue par le chlorure d'ammonium (administré sous forme enrobée à résoption intestinale, 8 g par jour) ;
2) soit par un chélateur, le B.A.L. en l'occurence, par voie intramusculaire. Ces traitements ont été appliqués expérimentalement, mais ces auteurs insistent sur le fait, qu'il n'y a aucune preuve que ce traitement puisse faire régresser des lésions de rétinopathie. On ne trouve pas beaucoup de données dans la littérature sur les tentatives thérapeutiques par ces substances ; elles sont encore mentionnées par Joseph et coll. (1965), Bernstein (1967), et Voipio et coll. (1967) ; ces derniers ont traité deux cas de rétinopathie avancée par chlorure d'ammonium (2 g trois fois par jour) pendant

des mois après l'arrêt du traitement par A.P.S. : un cas se stabilise, l'autre continue à s'aggraver.

Les lésions histologiques de la rétinopathie par A.P.S. étant bien connues, une amélioration est impossible au stade de destruction des éléments récepteurs de la rétine maculaire. Le meilleur traitement reste donc la prévention. C'est dans ce but que les divers examens fonctionnels doivent être répétés régulièrement. L'interruption de l'administration des A.P.S. s'impose dès les symptômes d'alerte puisque dans ces conditions les déficits fonctionnels sont réversibles et les lésions anatomiques à peine débutantes se stabilisent. Tous les auteurs ont pratiquement attiré l'attention sur l'importance de la prévention et plus particulièrement Crews (1964), Babel et coll. (1965), Crews (1966), David-Chausse et coll. (1967), Brückner (1969), Pervical et coll. (1969).

Cas clinique (communiqué par Michiels, J. et Dralands, L. - Louvain).

T..... Jean.

Diagnostic de polymyosite traitée depuis quatre ans par 3 comprimés par jour de Nivaquine ®.

Acuité visuelle : 1.0 à chaque œil.

Fond d'œil : o.d. — aspect poivre et sel de la macula ;
o.g. — normal.

Champ visuel : normal à chaque œil.

ERG : tracé subnormal photopique et scotopique aux deux yeux (fig. 12).

EOG : récupération insuffisante après éblouissement : 120 %.

Cornées : dépôts débutants aux deux yeux.

Le traitement par Nivaquine ® est arrêté.

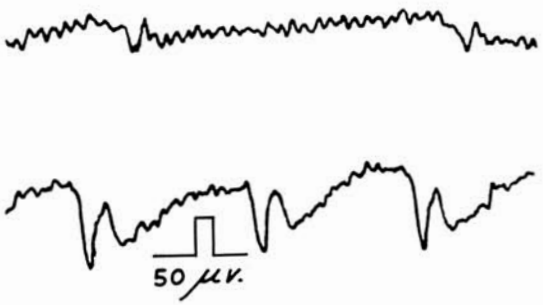


Figure 12

Rétinopathie par A.P.S. : en haut : tracé ERG photopique — en bas : tracé ERG scotopique.

IV. LES DERIVES SALICYLES

L'aspirine est l'acide acétylsalicylique (fig. 13), c'est le plus utilisé de tous les dérivés salicylés dont la plupart sont énumérés dans le tableau 8.



Figure 13
Acides salicylique et acétylsalicylique.

Les associations de l'acide acétylsalicylique ou d'un autre salicylé avec d'autres substances sont très nombreuses et énumérées dans les deux listes ci-dessous, sous leur nom commercial ; il ne s'agit que des spécialités pharmaceutiques vendues en Belgique.

LISTE DE MEDICAMENTS CONTENANT DE L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES SUBSTANCES (nom commercial).

Aacialgyl ® - *Afébryl* ® - *Alcacyl* ® - *Algo-Névriton* ® - *Alprine* ® - *Arthrex* ® - *Ascodeen 30* ® - *Aspiphénine* ® - *Broncho-Tulison* ® - *Buff A comp. Tabl.* - *Cafdis* ® - *Calmofébryl* ® - *Chéfarine-Chéfaro* ® - *Cirin* ® - *Codis* ® - *Colchibépirine* ® - *Coricidin* ® - *Corydrane* ® - *Coryphédrine* ® - *Darvon* ® - *Daprisol* ® - *Décagésic* ® - *Dolviran* ® - *Duragésic* ® - *Edrisal* ® - *Empirin* ® - *Emprazil* ® - *Equagésic* ® - *Eucalycones* ® - *Excédrin* ® - *Fénérodine* ® - *Fiorinal* ® - *Fortacyl* ® - *Kénakort Analgésique* ® - *Laopyrine* ® - *Latépyrine* ® - *Lateépyrine-quinine* ® - *Mnacet* ® - *Néomérizine* ® - *Nopirine* ® - *Norgésic* ® - *Nubalcyl* ® - *Orrhénisal* ® - *Pabirin* ® - *Perdolan* ® - *Persistin* ® - *Phénodyne* ® - *Prédisal* ® - *Quarina* ® - *Rheulisyn* ® - *Rhoféine* ® - *Ringane* ® - *Sédergine* ® - *Sédoquinase* ® - *Spiralgyn* ® - *Stérodarvon* ® - *Supac* ® - *Synalgos* ® - *Synirin* ® - *Trancogésic* ® - *Treupel* ® - *Trilucyl* ® - *Ursinus* ® - *Vanquish* ® - *Véganine* ® - *Vocéine* ® - *Yamalen* ® - *Zactirin* ® - *Zamintol* ®.

LISTE DES MEDICAMENTS ASSOCIANT UN SALICYLE AUTRE QUE L'ASPIRINE A D'AUTRES SUBSTANCES

Phénylsalicylate	*Trac Tabs*- ®
Salicylamide	*Achrocidin* ® - *Arthralgen* ® - *Duadacin* ® - *Duragésic* ® - *Excédrin* ® - *Comprimé j* - *Myospasmol* ® - *Oscalgésic* ® - *Sinulin* ® - *Spiralgyn* ®
Salicylate aluminium	*Alunozal* ®
Salicylate magnésium	*Hyalex* ® - *Salentérol* ®
Salicylate potassium	*Néocylate* ®
Salicylate sodium	*Colchicine iodurée salicylée* ® - *Gaysal* ® - *Pabalate* - *P.B. Salc* ® - *Salicylate Ana* ® - *Salicylix* ®.

Tableau 8

DERIVES SALICYLES

Nom générique	*Nom commercial*	*Doses unitaires (g)*	*Dose quotidienne moyenne (g)*
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE			
Acide acétylsalicylique	*Acentérine* ®	0,5	4
	Acyline ®	0,5	
	Alka seltzer ®	0,32	
	Aspirine ®	0,5	
	Aspro ®	0,32	
	Doléan Ph 8 ®	0,5	
	Glypirine ®	0,4	
	Instantine ®	0,32	
	Rhodine ®	0,5	
	Rhonal ®	0,5	
Acétylsalicylate calcique	*Dispril* ®	0,324	
Acéthlcalciquesalicylate sodique Carbonate monosodique	*Catalgix* ®	0,1 - 0,5 et 1	
Acide acétylsalicylique + sel aluminium	*Tampyrine* ®	0,325	
GENTISATES			
Gentisate de sodium	*Gentisine* ®	0,5	4
	Gentisod ®	0,3 et 0,5	
Gentisate de pyramidon	*Pirissal* ®	0,25	
N ACETYL SALICYLAMIDE			
Salecétamide	*Labazil* ®	0,5	4
SALICYLAMIDE			
	Dolamide ®	0,5	4
	Salicel ®	0,5	
+ succinate de calcium	*Salicylamide/Artha* ®	0,4	
SALICYLATES			
de magnésium	*Salimagol triosol* ®	0,5	4
de sodium	*Glutosalyl* ®	0,5	
	Salicy B ®	0,5	
	Salicylate (sodique) ®	0,5 (0,65)	
	Salicylate superactivé ®	0,5	

L'action des dérivés salicylés sur les processus inflammatoires et immunologiques existe encore partiellement chez les animaux surrénalectomisés mais elle s'exerce en majeure partie par l'intermédiaire de la surrénale. Il y a sécrétion adrénalinique qui entraîne à son tour une sécrétion d'A.C.T.H. Ces substances interfèrent dans les réactions antigène-anticorps, inhibent la libération d'histamine et diminuent la perméabilité capillaire ; elles agissent sur le métabolisme des mucopolysaccharides, constituants du tissu conjonctif (Ellis, 1970).

Greer et coll. (1965) observent la stimulation directe du centre respiratoire médullaire par les salicylates avec intervention thalamique. Il y a un bref épisode d'alcalose par hyperventilation, cette alcalose est suivie par une acidose métabolique.

a) *Effets secondaires généraux.*

Les salicylés sont généralement bien tolérés. Les réactions secondaires les plus habituelles sont digestives : douleurs épigastriques, pyrosis, anorexie, nausées, vomissements ; parfois, plus gravement, une gastrite, un ulcère gastro-duodénal, même des hémorragies gastro-intestinales. Les tendances hémorragiques sont le plus souvent bénignes : épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives ou purpura peu importants.

L'appareil auditif et vestibulaire peut être altéré : bourdonnements d'oreille, vertiges, hypoacousie.

Les réactions secondaires d'allergie ou d'idiosyncrasie sont des réactions cutanées : éruptions morbilliformes, urticariennes, lésions bulleuses ; ou des réactions muqueuses : œdème laryngé, asthme (Lisin et Franchimont, 1966). De Graciansky (1963) a observé un syndrome de Lyell (cfr. chap. XXII) dû à l'aspirine, avec nécrose massive de l'épiderme et exitus.

Les accidents toxiques graves dus aux salicylés entraînent des lésions hémorragiques disséminées affectant surtout le système nerveux central et les centres diencéphaliques (Albahary, 1953). Ils sont provoqués par l'absorption de doses toxiques supérieures aux doses thérapeutiques habituellement utilisées ; ces doses toxiques sont de 6 g par jour chez l'adulte et de 0,15 g par kg/jour chez l'enfant, ou plus (Sedan, 1965). Ces accidents furent surtout fréquents à l'apogée de la vogue thérapeutique par l'aspirine, et dans les pays anglo-saxons où son absorption massive (de l'ordre de 10 à 30 g) était utilisée dans un but suicidaire (Lestradet, 1957).

b) *Effets secondaires oculaires.*

Une kératite ou une conjonctivite ont été observées dans deux cas de dermatite allergique (Uchida, 1935). Cette éventualité reste rare et n'entraîne aucune séquelle.

Coutela (1939) parle d'une similitude de l'amaurose par l'aspirine et la quinine. En 1958, Sedan décrit un cas de papillite hémorragique chez un patient psychopathe de 45 ans qui a absorbé environ 35 g d'aspirine en 24 heures. La chute d'acuité visuelle bilatérale apparaît le second jour avec mydriase et diminution du réflexe pupillaire à la lumière. Les deux papilles optiques et les rétines péripapillaires sont œdémateuses ; de grandes lésions hémorragiques affectent les deux rétines. Un œil sera atteint de cécité définitive avec atrophie optique, l'autre récupère une acuité visuelle de 8/10 avec atrophie optique partielle.

La cécité peut être de type cortical (Voisin et coll., 1965 ; Descamps, 1969) dans des intoxications graves après absorption de fortes doses (8 à 20 g).

Des hallucinations visuelles et des troubles de la vision des couleurs ont été également observés (Voisin et coll., 1965).

Les altérations de la motilité oculaire sont très rares ; qu'il s'agisse de nystagmus (Voisin et coll., 1965) ou de paralysie musculaire externe au cours d'intoxications graves : Wolf (cité par Walsh, 1969) a observé une paralysie transitoire du III chez un enfant de deux ans, dont la récupération fut totale après un épisode de convulsions et de coma.

Perdriel et coll. (1963), trouvent un tracé électrorétinographique subnormal dans un cas de salicylisme induit par une dose quotidienne de 7 g pendant plusieurs semaines.

V. LES DERIVES DE L'INDOL

L'indométhacine est le dérivé indolé actuellement utilisé en thérapeutique anti-inflammatoire (tableau 9).

Tableau 9

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg)*	*Dose quotidienne moyenne (mg)*
Indométhacine	*Indocid* ®	capsule 25 capsule 50 suppositoire 100	25 ou 50 augmentation très progressive jusqu'à 200 (dose totale maximum)

L'indométhacine a des propriétés anti-inflammatoires analgésiques et anti-pyrétiques, et est utilisée dans le traitement des affections rhumatismales inflammatoires ou non : rhumatoïd arthritis, ostéarthrite ; c'est un des meilleurs antigoutteux. L'uvéite antérieure aiguë, particulièrement quand elle est associée au rhumatoïd arthritis, est justiciable de son administration ; ce traitement serait également utile dans les cas de sclérite et d'épisclérite (Coles, 1967). Pour Ellis (1970), son efficacité se limite aux cas d'uvéite antérieure et d'épisclérite de gravité moyenne ; elle est insuffisante dans les cas plus évolués.

a) *Effets secondaires généraux.*

Les accidents généraux sont surtout des troubles gastro-intestinaux, ou bien de la somnolence, des vertiges, des hallucinations, des œdèmes, de l'hypertension artérielle, de l'hématurie. L'épilepsie, le parkinsonisme et les troubles cérébraux peuvent être aggravés par l'indométhacine. Des réactions cutanéo-muqueuses de sensibilisation identiques aux réactions produites par les autres anti-inflammatoires, peuvent se rencontrer (Lisin et Franchimont, 1966 ; Ellis, 1970).

L'élimination de l'indométhacine est surtout urinaire ; en présence d'un taux d'urée anormalement élevé, il est préférable de ne pas l'utiliser (Hart, 1970).

b) *Effets secondaires oculaires.*

En 1966, Burns a décrit un premier cas d'atteinte oculaire avec plainte subjective et diminution d'acuité visuelle. Les lésions constatées sont cornéennes (dépôts épithéliaux), et rétiniennes se manifestant par un ERG de bas voltage et une adaptation à l'obscurité diminuée ; Ces symptômes sont apparus après 15 mois de traitement (150 mg par jour). Après un mois d'arrêt du traitement, la situation se normalise ; la restauration du même traitement fait réapparaître les mêmes symptômes en 15 jours.

Plus récemment, Burns (1968) a fait connaître les résultats d'une observation de 34 cas.

— Les **dépôts cornéens** s'observent dans 6 cas sur 34 (16 %) ils peuvent être épithéliaux et analogues à ceux de la kératopathie chloroquinique, ou apparaître comme de petites opacités disséminées dans le stroma.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas un peu particulier de dépôt cornéen unilatéral par indométhacine, où la stagnation de la sécrétion lacrymale par imperméabilité des voies lacrymales semble avoir joué un rôle favorisant l'imprégnation épithéliale cornéenne :

Fr. Albertine, 70 ans.

Est opérée de dacryocystorhinostomie gauche le 27-X-1969. L'examen préopératoire a mis en évidence des dépôts cornéens épithéliaux à l'œil gauche, uniquement ; la cornée droite est normale (dans les 30 jours qui ont précédé l'opération, la patiente a ingéré 2,5 g d'Indocid ®). L'intervention a rétabli la perméabilité lacrymale. La patiente n'a plus repris d'Indocid ® et le dépôt cornéen a disparu.

— Les **lésions rétiniennes** semblables à celles provoquées par la chloroquine ont été observées chez 15 des 34 patients de Burns (1968). Elles consistent en une modification de la répartition du pigment maculaire avec scotome central, mais aussi en un œdème maculaire. Chez quelques patients, la lésion rétinienne s'accompagne d'une diminution d'amplitude de l'ERG et d'un retrécissement du champ visuel. L'arrêt du traitement a amené la normalisation, hormis pour un cas porteur de lésions plus graves.

L'auteur ne peut établir de corrélation avec le dosage et la durée du traitement.

Deutsch et coll. (1969) n'ont trouvé aucune modification de la pression oculaire par l'indométhacine chez 41 patients non glaucomateux, 2 patients atteints de glaucome à angle ouvert et 5 patients non hypertendus, mais avec anamnèse familiale de glaucome ; les doses administrées, 25 mg par jour sont toutefois inférieures aux doses anti-inflammatoires actuellement utilisées.

En 1971, Bechetoille et coll. notent un abaissement significatif de l'ophtalmotonus 90 minutes après administration orale de 75 mg d'indométhacine. L'effet hypotonisant résulterait de l'inhibition de la libération des prostaglandines.

Une substance congénère de l'indométhacine, la benzidamine (Doridamine ® et Tantum ®), est utilisée en Europe mais pas en Belgique. Elle provoque des scotomes scintillants un jour ou deux après le début du traitement chez tous les patients qui prennent 400 mg par jour et chez 50 % des patients qui ne recoivent que 200 mg par jour (Bernstein, 1970).

VI. LES DERIVES DE L'ACIDE NICOTINIQUE

Seul, l'*acide niflumique* est actuellement commercialisé (tableau 10).

Tableau 10

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg)*	*Dose quotidienne moyenne (mg)*
acide niflumique	*nifluril* ®	250	750 à 1000

Il agit sur la phase tardive et précoce de l'inflammation, il est moins actif que la butazolidine.

Les effets secondaires généraux sont surtout digestifs et hématologiques.

Aucun effet secondaire oculaire spécifique de cette substance n'a été décrit.

VII. LES DERIVES PHENYLANTHRANILIQUES

Deux substances sont utilisées actuellement (tableau 11).

Tableau 11

Non générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg)*	*Dose quotidienne moyenne (mg)*
Acide méfénamique	*Ponstyl* ® *Ponstan* ®	250	1500
Acide flufénamique		100	300

L'*acide méfénamique* est introduit dans la thérapeutique depuis plus longtemps que l'*acide flufénamique*. Leurs pouvoirs anti-inflammatoires sont différents: l'acide méfénamique est six fois plus faible que la butazolidine, l'acide flufénamique, deux fois plus fort que la butazolidine.

Les effets secondaires généraux décrits pour ces deux médicaments sont des nausées, vomissements, gastralgies et des diarrhées nécessitant l'arrêt du traitement (Soussaline, 1970).

On ne trouve **pas de lésions de toxicité oculaire** décrites dans la littérature actuelle.

VIII. — ANTI-INFLAMMATOIRES RECENTS

Des substances anti-inflammatoires synthétisées assez récemment (tableau 12), sont douées également de propriétés analgésiques et antipyrétiques.

La thérapeutique continue par Mervan ® ne doit pas excéder une durée d'un mois, elle peut être reprise de façon discontinue. La substance peut entraîner des effets secondaires généraux digestifs ou d'allergie.

Le Droxaryl ® peut entraîner une intolérance digestive, surtout chez les sujets ayant présenté un ulcère gastrique ou duodénal, ou chez les hépatiques.

On ne trouve pas, jusqu'à présent, de symptômes de toxicité oculaire décrits dans la littérature ophtalmologique.

Tableau 12

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (g)*	*Dose quotidienne moyenne (g)*
Alclofénac	*Mervan* ®	0,5 (compr.) 0,6 (supp.)	3 3
Bufexamac	*Droxaryl* ®	0,25 (compr. entérique) 1 (supp. adulte)	0,75 à 1,5 + 1 (adulte)
		0,25 (compr. entérique) 0,25 (supp. enfant) N.B. Chez l'enfant : 0,025/kg/jour.	0,25 à 0,75
Ibuprofène	*Brufen* ®	0,20	0,60 à 0,80

L'Ibuprofène (tableau 12) est une substance anti-inflammatoire analgésique et anti-pyrétique introduite en Belgique depuis un an environ. Cette médication est utilisée en thérapeutique rhumatismale.

a) *Effets secondaires généraux.*

Ceux-ci seraient peu fréquents ; ils peuvent être gastro-intestinaux (anorexie, nausée, vomissements, dyspepsie, constipation) ; cutanés (irritation, rash) ; nerveux (céphalées, vertiges, surdité) ou encore, une sensation de malaise, de la fatigue, de l'hyperpnée, des mictions nocturnes fréquentes.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Aucun effet oculaire n'a été rapporté jusqu'à l'observation de Collum et coll. (1971). Dans un groupe de trente-huit patients traités par l'ibuprofène, trois patients présentent des symptômes oculaires attribués à cette substance. Pour deux de ces patients, l'ibuprofène est venu s'ajouter à d'autres médications mais les troubles visuels ont débuté peu après l'ingestion de l'ibuprofène et ont cessé après l'arrêt de celle-ci. Un cas présente un **scotome centrocaecal** débutant. Les deux autres cas ont une symptomatologie uniquement subjective ; pour l'un, il s'agit d'une **chromatopsie** (mosaïque colorée mouvante) ; pour l'autre, d'un simple trouble visuel.

ANNEXE

LE DIMETHYL SULFOXIDE (D.M.S.O.)

D.M.S.O., $(CH_3)_2SO$, est entré dans l'histoire médicale parce qu'il a la propriété de protéger les cellules et les tissus contre la congélation. Il est rapidement absorbé en administration orale et locale. On a supposé qu'il pouvait pénétrer les membranes cellulaires sans rompre l'intégrité de la cellule. En 1964, Jacob et coll. ont décrit des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires lorsqu'il est utilisé localement en cas d'œdème traumatique, d'arthrites et d'autres affections musculaires et osseuses. De 1964 à 1965, 100.000 personnes ont été traitées par D.M.S.O. à titre d'investigation clinique aux Etats-Unis. L'étude de la toxicité chez l'animal a mis en évidence, presque simultanément, des anomalies cristalliniennes (Rubin et coll., 1966 et 1967 ; Barnett et coll., 1967). Depuis 1965, la substance a été retirée de l'investigation clinique aux Etats-Unis (Food and Drug Administration). En Belgique, le diméthylsulfoxide est interdit à l'investigation clinique et à la thérapeutique.

Chez l'animal, la substance est très toxique par voie parentérale, l'application cutanée est utilisée. Au niveau du cristallin, l'atteinte est surtout nucléaire (Gordon et coll., 1968) avec une image d'interface décelable au biomicroscope entre le cortex et la face antérieure du noyau (Wood et coll., 1968).

Au D.M.S.O. Congrès international tenu à Vienne en 1966, 9.521 cas ont été regroupés, traités jusqu'à plus de deux ans et aucune modification de la réfraction, ou du cristallin, n'aurait pu être imputée à cette substance (Landhan et coll., 1966).

BIBLIOGRAPHIE

ABELS, D.J., O'KEEPE, T.N., SMITH, D., GUTOW, R., FALLS, H. F., DUFF, I.F. — Antimalarials and their ocular complications. *Arthritis Rheum.* 1963, 6, 258.

ABRAHAM, R., HENDY, R. J. — Irreversible lysosomal damage induced by chloroquine in the retinae of pigmented and albino rats. *Exp. Molec. Path.* 1970, 2, 185.

ADLAKHA D., CREWS, S.J., SHEARER, A.C.I., TONKS, E.L. — Electrodiagnosis in drug-induced disorders of the eye. *Trans Ophthal Soc. U.K.* 1967, 87, 267-284.

ALBAHARY, G. — *Les maladies médicamenteuses.* Masson éd. Paris 1953 — Cité par Sedan J. 1965.

ALFIERI, R., SOLE, P. — *Electrorétinographie de fluorescence : principe et application.* Symposium int. « angiographie fluorescéinique ». Albi, 9-14 juin 1969 (sous presse).

ALFIERI, R., SOLE, P. — On very short wavelength electroretingraphy. An original technique of diagnosis in infraclinical synthetic antimalarial retinopathies. In FRANÇOIS J. « *Occupational and medicative hazards in ophtalmology* ». S. Karger Edit. Basel. 1969, 661-668.

ALGVERE P. — Clinical studies on the oscillatory potentials of the human electroretinogram with special reference to the scotopic b-wave. *Acta Ophthal. Kbh* 1968, 46, 993-1024.

ALGVERE, P., CARLBERG, O., ERICSON, L. — Retinal damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthal, Kbh,* 1963, 41, 469-472.

ANDERES, W. — Über einen Fall von « Toxic Epidermal Necrolysis » (Lyell) mit schweren Augenkomplikationen. *Ophthalmologica,* 1963, 145, 291-296.

APPELMANS, M., GRILLET, G. — Tolérance du lapin vis-à-vis du chlorhydrate de quinine et du diphosphate de chloroquine. *Bull. Soc. belge Ophtal.* 1966, 143, 658-676.

APPELMANS, M., LEBAS, P., HOFKENS, KUYPERS, M.C. — Altérations oculaires au cours du traitement aux antipaludiques de synthèse. *Bull. Soc. belge Ophtal.* 1961, 128, 260-272.

ARDEN, G.B., BARRADA, A. — Analysis of the electro-oculograms of a series of normal subjects. *Brit. J. Ophthal.* 1962, 46, 468-482.

ARDEN, G.B., BARRADA, A., KELSEY, J.H. — New chimical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Brit. J. Ophthal.* 1962, 46, 449-467.

ARDEN,G.B., FOJAS, M.R. — Electrophysiological abnormalities in pigmentary degenerations of the retina. *Arch. ophthal.* 1962, 68, 369-389.

ARDEN, G.B., FRIEDMAN, A., KOLB, H. — Anticipation of chloroquine retinopathy. *Lancet ;* 1962, 1, 1164-1165.

ARDEN, G.B., KOLB, H. — Electrophysiological investigations in retinal metabolic disease. Their range and application. *Exp. Eye Res.* 1964, 3, 334-347.

ARDOUIN, M., FEUVRIER, Y.M., TOURTELIER, M. — Quelques cas d'atteinte rétinienne par antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1967, 67, 803-809.

ARNOULD, G., PICARD, L., WEBER, M., MASINGUE, M., ANDRE, J.M., BRICHET, B. — Rétino-neuro-myopathie chloroquinique. *Ann. méd. Nancy,* 1969, 8, 643-648.

AUVERT, B., SAMSON - DOLLFUS, D., MONCADE, J. — Electrorétinogrammes et intoxication par la quinine. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1965, 65, 559-565.

BABEL, J. — Rétinopathie due à la chloroquine. *Ophtalmologica,* 1966, 152, 74-79.

BABEL, J., ENGLEBERT, U. — Etude expérimentale de la rétinopathie par chloroquine. *Bull. Mém. Soc. Franç. ophtal.* 1969, 82, 491-505.

BABEL, J., MEYER, E. — Fréquence et prévention des lésions rétiniennes dues à la chloroquine. *Schweiz. Med. Wschr.* 1965, 95, 1125-1130.

BALS, B.J. (ter) — Chloroquine retinopathy and its incidence in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.* 1964, 10, 227-240.

BARNETT, K., NOEL, P. — Dimethyl sulphoxide and lens changes in primates. *Nature London,* 1967, 214, 1115-1116.

BASEX, A., DUPRE, A., PARANT, M., CHRISTOL, B. — Sydrôme de Lyell après butazolidine. *Bull. Soc. franç. Derm. syph.,* 1963, 70, 432-433.

BECHETOILLE, A., LEPETRE, C., GUILLAUMAT, L. — Action de l'indométhacine sur la T.O. *Bull. Soc. Opht. Paris* - novembre 1971 (sous presse).

BEGUE, J.J. — Les complications oculaires observées lors du traitement par les antipaludéens de synthèse. *Clinique Paris,* 1964, 59, 287-291.

BEGUE, H., NEGRE, L. — Décollement rétinien et antipaludéens de syntfèse. *Bull. et Mém. Soc. Franç. Ophtal.,* 1966, 79, 464-477.

BERLINER, R.W., EARL, E.P.Jr., TAGGART, J.V., ZUBROD, C.G., WELCH, W.J., CONON, N.. BAUMAN, E., SCUDDER, S.T., SHANNON, J.A. — Studies on the chemotherapy of the human malarias ; VI. The physiological

disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4 - Aminoquinoline. *J. Clin. Invest.*, 1948, 27, 98.

BERNSTEIN, H.N. — Ocular toxicity of chloroquine. *Survey ophthal.* 1968, 12, 415.

BERNSTEIN, H.N. — Some iatrogenic ocular diseases from systemically administered drugs. Symposium on ocular pharmacology and therapeutics. *Trans. of. N. Orleans Acad. ophthal.* The C.V. Mosby Co. Saint-Louis, 1970. 143-163.

BERNSTEIN, H.N. — Chloroquine ocular toxicity. Symposium on ocular pharmacology and therapeutics. *Trans. of N. Orleans. Acad. of Ophthal.,* The C.V. Mosby Co, Saint-Louis, 1970, 164-189.

BERNSTEIN, H.N., GINSBERG, I. — Pathology of chloroquine retinopathy. *Arch. ophthal.* 1964, 71,238-245.

BERNSTEIN, H., ZVAIFLER, N., RUBIN, M., MANSOUR, A.M. — The ocular deposition of chloroquine. *Invest. Ophthal.* 1963, 2, 384-392.

BERTRAND, J.J. — Les accidents oculaires des antipaludéens de synthèse. *Presse médicale* 1968, 76, 2137-2138.

BERTRAND, J.J. — L'électrorétinographie chez 83 malades traités par les antimalariques de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1966, 66, 885-907.

BERTRAND, J.J., AUBRY, J.P. — *Etude fluorographique de la rétinopathie chloroquinique.* Symposium int. « angiographie fluorescéinique ». Albi 9-14 juin 1969 (sous presse).

BERTRAND, J.J., DEBEYRE, N., KAHN, M.F., RYCKEWAERT, A. — La surveillance oculaire au cours des traitements prolongés par les antimalariques de synthèse. Résultats chez 237 malades suivis en moyenne pendant 4 ans. *Presse méd.* 1968, 76, 2139-2142.

BESSIERE, Ed., CHABOT, J., BOUCHARD, J. — L'ERG dans les lésions rétiniennes par les antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1963, 63, 357-364.

BIAU, C. — Manifestations oculaires par les antipaludéens de synthèse. *Thèse Toulouse* 1965.

BIETTI, G.B. — The dystrophic-degenerative changes of the cornea. « *The cornea* », King J.H. and Mc Tigue J.W., Butterworths London, 1965, 107-120.

BÖKE, W. — Weitere Untersuchungen zur Frage der Chloroquinschädigung des Auges. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1968, 152, 90.

BÖKE, W., BÄUMER, A., MÜLLER-LIMMROTH, W., MLUDEK, M. — Zur Frage der Chloroquinschädigung des Auges. *Klin. Mbl. Augenheilk,* 1967, 151, 617-633.

BOUREAU, M. — Antipaludéens de synthèse et appareil oculaire. *Ann. Ocul.* 1961, 194, 737-738.

BRAUN-VALLON, S., PERDRIEL,G., ARON, J.J. — Altération de la rétine au cours du traitement par les antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1963, 63, 397-403.

BREGEAT, P., GRUPPER, C., JUGE, P., COSCAS, G., DORLENCOURT, M. — Complications oculaires des antipaludéens de synthèse. *Arch. Ophtal.* 1965, 25, 417-444.

BRUCKNER, R., — Frühdiagnose medikamentöser Schäden von Netzhaut und Sehnerv. FRANÇOIS J. « *Occupational and medicative hazards in ophtalmology* ». S. Karger, Bâle, 1969, 245-272.

BUREAU, Y., HERVOUET, F., BARRIERE, H. — Deux cas de rétinopathies graves de la chloroquine chez des malades atteints de lupus érythémateux. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 1963, 70, 832-837.

BUREAU, Y., HERVOUET, F., BARRIERE, H., COLLIER, M. — Rétinopathies dues à la chloroquine. *J. Méd. Nantes,* 1964, 4, 15-34.

BURNS, C.A. — Ocular effects of indomethacin as seen with slitlamp and ERG-study. *Invest. Ophthal.* 1966, 5, 325.

BURNS, C.A. — Indomethacin, reduced retinal sensitivity, and corneal deposits. *Amer. J. Ophthal.* 1968, 66, 825-835.

BURNS, R.P. — Delayed onset of chloroquine retinopathy. *New England J. Med.* 1966, 275, 693-696.

BUTLER, I. — Retinopathy following the use of chloroquine and allied substances. *Ophthalmologica* 1965, 149, 204-208.

BUTLER, I. — Oogafwijkingen ten gevolge van het gebruik van chloroquine en hydroxychloroquine. *Thesis,* Utrecht 1966.

CAFFI, M. — Le alterazioni retiniche da clorochina. *Ann. Ottal.* 1961, 87, 601-607.

CALKINS, L.L. — Corneal epithelial changes occuring during chloroquine (aralen) therapy. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1958, 60, 981.

CALMETTES, L., DEODATI, F., BEC, P., FOURNIE, A., BIAU, C. — Complications cornéennes observées au cours des traitements par antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1965, 65, 332-339.

CALMETTES, L., BASEX, A., SALVADOR, R., DEODATI, F. — Manifestations oculo-palpébrales dans la maladie de Lyell d'origine toxique. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1966, 66, 429-431.

CALMETTES, L., DEODATI, F., BEC, P., DELPECH, J. — L'électrorétinographie dans les rétinopathies par les antipaludéens de synthèse. Son importance diagnostique. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1966, 66, 985-988.

CAMBIAGGI, A. — Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1957, 57, 451-453.

CARLBERG, O. — Three cases of chloroquine retinopathy. A follow-up investigation. *Acta ophthal., Kbh.,* 1966, 44, 367-374.

CARR, R.E., GOURAS, P., GUNKEL, R.D. — Chloroquine retinopathy. Early detection by retinal threshold test. *Arch. Ophthal, Chicago,* 1966, 66, 171-178.

CARR, R.E., HENKIND, P., ROTHFIELD, N., SIEGEL, I.M. — Ocular toxicity of antimalarial drugs. Long term follow up. *Amer. J. Ophthal.* 1966, 66, 738-744.

CAYLA, J. — L'œil antimalarique. *Rhumatologie* 1965, 17, 303-321.

CHAMBERLAIN, W.P., BOLES, D.J. — Edema of the cornea precipated by quinacrine-atabrine. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1946, 35, 120.

CHAVANNE, H., JEANTET, R., DEMILLIERE, B. — Kératopathie chez des ouvriers travaillant à la fabrication de la chloroquine. *Ann. Ocul.* 1964, 197, 1056-1065.

COLENBRANDER, M.C., GOBIN, M.H.M.A. — Clinical demonstrations. *Ophthalmologica,* 1965, 149, 146.

COLES, R.S. — Nonsteroid anti-inflammatory agents. Ocular therapy. Complications and management. Leopold I.H. ed. The C.V. Mosby Cy. Saint-Louis 1967, p. 115.

COLLUM, L.M.T., BOWEN, D.I. — Ocular side-effects of Ibuprofen. *Brit. Journ. Ophthal.* 1971, 55, 472.

CONNELL, Mc D.G. — Some experimental observations on chloroquine retinopathy. *Invest. Ophthal.* 1964, 3, 465.

COPEMAN, P.W.M., COWELL, T.K., DALLAS, N.L. — Screening test for chloroquine retinopathy. *Lancet* 1964, I, 1369.

CORDIER, J., BRETAGNE, A., SAUDAY, E., RENY, A. — Altérations cornéennes et rétiniennes dues aux antimalariques de synthèse. *Bull. Soc. Opthal. Fr.,* 1965, 65, 640.

COUTELA, A. — Les troubles visuels et lésions oculaires par intoxications et potions médicamenteuses. *Traité d'ophtamologie ;* Masson Ed. Paris, 1939, VIII, 523.

CREWS, S.J. — Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. *Lancet* 1964, 2, 436-438.

CREWS, S.J. — The prevention of drug induced retinopathies. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 1966, 86, 63-76.

CREWS, S.J. — Some aspects of retinal drug toxicity. *Ophtalmologica* - suppl. 1969, 158, 232-234.

CREWS, S.J. — Some aspects of retinal drug toxicity. In FRANÇOIS J. « *Occupational and medicative hazards in ophtalmology* ». Karger Basel Edit. 1969, 232-244.

CRISMER, R., PIROT, G., NAOME, J., DERANCE, P. — Une observation de diplopie par action de la phénylbutazone sur le nerf droit externe de l'œil. *Rev. méd. Liège,* 1965, 20, 549-550.

DALLEMAGNE, M.J. — Pharmacodynamie biochimique. *Sciences et lettres ed. Liège,* 1961, 660-666.

DANNHEIM, R., ORTBAUER, R. — Komplikationen am Auge bei Behandlung mit chloroquin (resochin). *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1965, 146, 708-713.

DAVID-CHAUSSE, J., BESSIERE, E., Coll. — Résultats de la surveillance ophtalmologique chez 54 malades soumis à la prise prolongée d'antimalariques. *J. Méd. Bordeaux,* 1967, 144, 237-252.

DE DUVE, G. — Le rôle des lysosomes en pathologie cellulaire. *Triangle,* 1970, 9, 200-208.

DE DUVE, G., WATTIAUX, R., Functions of lysosomes. *Ann. Rev. Physiol.* 1966, 28, 435-492.

DESCAMP, F. — Dangers de certaines thérapeutiques en ophtalmologie. Surveillance et prévention. *Clin. Opthal. Paris,* 1969, 4, 101-122.

DESVIGNES, A., LEGRAS, M. — Les complications oculaires des traitements prolongés par les anti-paludéens de synthèse. *Hôpital,* Paris, 1969, 57, 269-270.

DEUTSCH, A.R., HIATT, R.L. — Effects of indomethacin on intraocular dynamics. *Amer. J. Ophthal.* 1969, 65, 313-318.

DILLING, N.V. — Fatal agranulocytosis and gastric ulceration due to phenylbutazone. *Lancet,* 1953, 1230-1231.

DOLLFUS, M.A., SAMSON-DOLLFUS, D. — L'intérêt de l'oscillographe cathodique à vitesse de balayage rapide en electrorétinographie clinique. *Bull. Soc. opht. Fr.* 1962, 62, 133-145.

DORLENCOURT, M. — Les complications oculaires des antipaludéens de synthèse. *Thèse* Paris 1964.

EADIE, M.J., FERRIER, T.M. et coll. — Chloroquine myopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1966, 29, 331-337.

EGELIUS, N., LINDSTED-JHONSSON, E. — Chloroquine therapy in rheumatic diseases. Corneal and other complications. *Nord.* Med. 1963, 69, 539.

ELENIUS, V., MANTYJÄRVI, M. — A case of chloroquine retinopathy examined by electrooculography. *Acta ophthal. Kbh.,* 1967, 45, 114-118.

ELLIS, P.P. — Noncorticosteroid anti-inflammatory drugs. Symposium on ocular pharmacology and therapeutics. *Trans of the New York Acad. of Ophthal.* The C.V. Mosby Co, Saint-Louis. 1970, 58-63.

ELLSWORTH, R.J., ZELLER, R.W. — Chloroquine Aralen induced retinal damage. *Arch. Ophthal. Chicago* 1961, 66, 269-272.

ELRINGER, A., COLVILLE, P. — Chloroquine neuromyopathy associated with keratopathy and retinopathy. *Brit. Med. J. 1967,* 2, 219-220.

FABRY, J. — Ein Beitrag zur purpura haemorrhagica Nodularis. *Arch. Derm. Syph.* 1898, 43, 127-2000.

FAJARDO-JUSOT, A. — L'œil dans les colléganoses. *Thèse* Montpellier 1966.

FRANÇOIS, J. — Ocular manifestations of chloroquine intoxication. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 1964, 84, 407-426.

FRANÇOIS, J. — Cornea verticillata. *Bull. Soc. belge ophtal.* 1968, 150, 656-670.

FRANÇOIS, J. — Cornea verticillata. *Docum. Ophthal.* 1969, 27, 235-250.

FRANÇOIS, J., VERRIEST, G., DE ROUCK, A. —Modification of the amplitude of the human electro-oculogram by light and dark adaptation. *Brit. J. ophthal.,* 1955, 39, 398-408.

FRANÇOIS, J., GOMMEAUX, P. — Mécanisme des altérations rétiniennes au cours de l'intoxication quininique. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1964, 64, 582-584.

FRANÇOIS, J., MAUDGAL, M.C. — Experimental chloroquine retinopathy. *Ophthalmologica,* 1964, 148, 442-452.

FRANÇOIS, J., VERRIEST, G., ISRAEL, A. — La périmétrie statique colorée en pathologie oculaire. *Bull. Soc. belge Ophtal.* 1964, 138, 512-521.
FRANÇOIS, J., DE BECKER, L. — Les manifestations oculaires de l'intoxication chloroquinique. *Ann. Ocul.,* 1965, 198, 513-544.
FRANÇOIS, J., MAUGDAL, M.C. — Experimental chloroquine keratopathy. *Amer. J. Ophthal.,* 1965, 60, 459-464.
FRANÇOIS, J., VERRIEST, G. — Nouvelles observations de déficiences acquises de la discrimination chromatique. *Ann. Oculist.* 1968, 201, 1097-1114.
FRIEDMANN, A.I. — The early detection of chloroquine retinopathy with the Friedmann visual field analyser. In FRANÇOIS, J., « *Occupational and medicative hazards in ophthalmology* ». Bâle, 1969, 583-591.
FUKUDA, M. — Etudes du fond d'œil par la fluorescéine dans des cas de rétinopathie chloroquinique. *Symposium int. « angiographie fluorescéinique ».* Albi 9-14 juin 1969 (sous presse).
FULD, H. — Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959, 617.
GABINUS, O., KALLDALL, A., ABORG, C.G., JONKOPING, J.M. — Corneal complications during chloroquine therapy. *Svenska Läkortidn.* 1959, 56, 1971-1973.
GABINUS, O., KALLDALL, A., ABORG, G.G., MERNER, J. — Corneal complications during chloroquine treatment. *Svenska Läkortidn.* 1961, 58, 1180-1183.
GAIPA, M., DELOGU, A., VECCHIONE, L., FINELLI, P. — Prime osservazioni sperimentali sulle lesioni oculari da chlorochina. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1965, 41, 219-222.
GARCIN, R., RONDOT, P., FARDEAU, M. — Mémoires originaux sur les accidents neuro-musculaires et en particulier sur une « myopathie vacuolaire » observés au cours d'un traitement prolongé par la chloroquine. Amélioration rapide après arrêt du médicament. *Rev. Neurol.* 1964, III, 177-195.
GLANGEAUD, M.C. — Contribution à l'étude de l'amaurose quininique. A propos de quatre observations. *Thèse,* Paris, 1966.
GLEISER, C.A., DUKES, T.W., LAWWILL, T., READ, W.K., BAY, W.W., BROWN, R.S. — Ocular changes in swine associated with chloroquine toxicity. *Amer. J. Ophthal.* 1969, 67, 399-405.
GORDON, D., KLEBERGER, K.E. — The effect of DMSO on animal and human eye. *Arch. ophthal,* 1968, 79, 423-427.
GOURAS, P., GUNKELL, R.D. — Electro-oculogram in chloroquin and other retinopathies. *Arch. Ophthal.* 1963, 70, 629-639.
GRACIANSKY (de), P. — Manifestations cutanées des intolérances médicamenteuses. *Revue du Praticien* 1963 - cité par Sedan J. 1965.
GRACIANSKY (de), P., GRUPPER, C., BREGEAT, P., JUGE, P. — Kératopathies des antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1960, 67, 937-941.
GREER, H.D., WARD, H.P., CORBIN, K.B. — Chronic salicylate intoxications in adults. *J.A.M.A.,* 1965, 193, 555-558.
GRUPPER, C., BREGEAT, P., JUGE, P. — Rétinopathie grave au cours du traitement du lupus érythémateux par les antimalariques de synthèse. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* 1963, 70, 824-832.
GRÜTZNER, P. — Acquired color vision defects secondary to retinal drug toxicity. In FRANÇOIS J. « *Occupational and medicative hazards in ophthalmology* ». S. Karger Edit. Basel. 1969, 592-604.
HART, D.F. — Anti-inflammatory drugs in the treatment of rheumatic diseases. *The Practitioner,* 1970, 205, 597.
HEATH, H., FIDDICK, R. — Inhibitory effect of Diamox and Chloroquine on the NADH2-monodehydroascorbic acid-transhydrogenase activity of retinal and ciliary microsomes. *Nature* 1964. 1128.
HELLE, S. — Toxic epidermal necrolysis Lyell. *Zschrt. Haut Gescheit.,* 1964, 37, 355-361.
HENKES, H.E. — Rétinopathie chloroquinique. *Ned. T. Geneesk.* 1965, 109, 457-459.

HENKIND, P., ROTHFIELD, N.F. — Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. *New. Eng. J. Med.* 1963, 69, 433-439.
HENKIND, P., CARR, R.E., SIEGEL, I.M. — Early chloroquine retinopathy. Clinical and functional findings. *Arch. Ophthal. Chicago* 1964, 64, 314-315.
HERMANN, P., SOURDILLE, P. — Lésions oculaires provoquées par un antipaludéen de synthèse. *Ann. Oculist.* 1963, 196, 1004-1010.
HERMANN, P., LEFRANC, E., SOURDILLE, P. — Accidents oculaires des antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1966, 66, 1166-1176.
HOBBS, H.E., CALNAN, C.D. — Corneal complications of chloroquine (aralen) therapy. *Lancet* 1958, 1207-1209.
HOBBS, H.E., CALNAN, C.D. — Visual disturbances with antimalarial drugs, with particular reference to chloroquine keratopathy. *Arch. Derm. Chicago* 1959, 80, 557-563.
HOBBS, H.E., SORSBY, A., FREEDMAN, A. — Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959, 478-480.
HOBBS, H.E., EADIE, S.P., SOMERVILLE, F. — Ocular lesions after treatment with chloroquine. *Brit. J. Ophthal.* 1961, 45, 284-297.
HÖFER W. et HÖNEMANN. — Epidermolysis acuta toxica (Lyell) nach Phenylbutazon mit nachfolgender Keratomalazie. *Dtsch. Gesundheitsw.* 1966, 21, 938-942.
HOMMER, K. — Die Wirkung des Chinins, Chloroquins, Iodacetats und Chlorordiazepoxids auf das ERG der isolierten Kaninchennetzhaut. *Greafes Arch. Ophthal.* 1968, 175, 111-120.
HOMMER, K., ULRICH, W.D., WUNDSCH, L. — Direkte und indirekte Beinflussung des E.R.G. durch antimalariamittel. *Greafes Arch. Ophthal.* 1968, 175, 121-130.
HONRUBIA, F.M. GRIJALBO, P.M. — Los antipaludicos de sintesis en la patologia ocular. *Arch. Soc. oftal. hisp.-amer.* 1966, 26, 483-493.
IGLESIAS GARCIA, DE VICUNA, J.A. — Afecciones oculares producidas por la cloroquina. *Arch. Soc. Oftal. hisp.-amer.* 1966, 26, 494-505.
JACOB, S.W., BISCHEL, M., HERSCHLER, R.J. — DMSO : a new concept in pharmacotherapy. *Curr. Ther. Res.*, 1964, 6, 134.
JANBON, M., BRUNEL, D., PHILIPPOT, M., MION, G. — Les effets otoneuro-ophtamologiques des antimalariques de synthèses. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 2339.
JANSEN, L.M.A.A. — Retinopathy after nivaquine treatment. *Ophthalmologica* 1962, 144, 438-444.
JANSSON, F. — Electroretinographic changes in chloroquine therapy. *Acta ophthal. Kbh.* 1962, 70, 252-257.
JAYLE, G.E., BOYER, R.L., SARACCO, J.B. — L'électrorétinographie. Bases Physiologiques et données cliniques. Masson Ed. Paris, 1965, 907-910.
JESS, A. — Zür Frage der Chinolin - und Akridin - schädigungen (resochin). *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1961, 139, 397.
JOSEPH, E., JOLIVET, J. — Les accidents oculaires des antipaludéens de synthèse. *Sem. Hôp. Paris*, 1965, 41, 1110-1116.
KALSBEEK, F. — Bilateral paralysis of the abducent nerve as cause of diplopia after the use of chloroquine. *Nederl. T. Geneesk.* 1960, 104, 1414.
KARO, T., MANTYJÄRVI, M. — Eye complications caused by chloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Ophthal. Kbh.* 1963, 41, 189-192.
KEARNS, T.P., HOLLENHORST, R.W. — Chloroquineretinapathy. Evaluation by fluorescein fundus angiography. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.* 1966, 64, 217-231.
KEARNS, T.P., HOLLENHORST, R.W. — Chloroquine retinopathy. Evaluation by fluorescein fundus angiography. *Arch. Ophthal.* 1966, 76, 378-384.
KELSEY, J.H. — Variations in the normal electro-oculogram. *Brit J. Ophthal.* 1967, 51, 44-49.
KLEBERGER, E. — Zur Schädigung der Netzhaut durch Chloroquin (Resochin). *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1964, 145, 394-406.
KOLB, H. — Electro-oculogram findings in patients treated with antimalarial drugs. *Brit. J. Ophthal.* 1965, 49, 573-590.

KRONNING, E. — Discussion of ocular complications of chloroquine. *Acta ophthal. Kbh.* 1966, 44, 375.

KURTZ, S.M., KAUMP, D.H., SCHARDEIN, J., et Coll. — The effect of long-term administration of amopyroquine, a 4-aminoquinoline compound, on the retina of pigmented and non pigmented laboratory animals. *Invest. Ophthal.* 1967, 6, 420-425.

LAMERS, W.P. — Rétinopathie après emploi prolongé de chloroquine - nivaquine. *Ned. T. Geneesk.* 1964, 108, 1102-1104.

LAMERS, W.P. — Retinopathy resulting from prolonged use of nivaquine. *Ophthalmologica* 1964, 148, 188-195.

LANDHAN, G., GERTICH, K. (Ed). — Dymethyl-Sulfoxyd- *Internationale Symposium am 8/9 November 1966,* Berlin - Saladruck, 1966.

LANGHOF, H., GEYER, G., BARTHELMES, H. — Hyperpigmentation und Retinopathy durch Chlorochinidesphosphat. *Derm. Wschr.* 1965, 151, 185-189.

LAVERGNE, G., LENAERS, T. — Lésions oculaires provoquées par le chloroquine et ses dérivés. *Bull. Soc. belge d'Ophtal.,* 1965, 141, 631-640.

LAWWILL, T., APPELTON, B., ALTSTATT, L. — Chloroquine accumulation in human eyes. *Amer. J. Ophthal.* 1968, 65, 530-532.

LE GRAND, J., BARON, A., JOIGNY, J.R., METAIREAU, J.P. — Un cas de Kératopathie par antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1966, 66, 1176-1178.

LEOPOLD, I.H. — New dimensions in ocular pharmacology. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.,* 1966, 70, 301-319.

LESTRADET, H. — L'intoxication par l'aspirine et son traitement. *Semaine des hôpitaux,* 1957, 66, 3898-3901.

LEWIS, P. — Chloroquine blindness. *Amer. J. Ophthal.,* 1964, 57, 677.

LILJESTRAND, A. — Ocular side effects of new drugs : some viewpoints. *Acta ophthal. Kbh.* 1966, 44, 283-289.

LISIN, N., FRANCHIMONT, P. — Effets secondaires des anti-inflammatoires. *Revue médicale de Liège,* 1966, 21, 558-561.

LYELL, A. — A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. *Brit. J. Derm.* 1967, 79, 662-671.

MACKENSEN, G., STEHLE, R., WRIGHT, M. — Anderungen des Ruhepotentials bei Netzhaut und Aderhauterkrankungen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1969, 154, 422-430.

MAGENDIE, P. — A propos des accidents oculaires des antimalariques de synthèse. *Thèse* Bordeaux 1965.

MAGNASCO, A. — Alterazioni corneali da chlorachina. *Atti Soc. Oftal. Lombarda.* 1963, 18, 207-209.

MANN, I. — « Blues haloes » in atabrine workers. *Brit. J. Ophthal.,* 1947, 31, 40-46.

MAN, H.X. — A propos de deux cas d'accidents oculaires et neuromusculaires observés au cours d 'un traitement prolongé par la chloroquine. *Bull. Soc. Opthal. Fr.* 1965, 65, 934-939.

MAYER, W. — Chloroquine retinopathy. *Amer. J. Ophthal.* 1962, 53, 769-774.

Mc CHESNEY, E.W., Mc AULIFF, J.P. — Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials. I-Some biochemical characteristics of chloroquine, hydrochloroquine and S.N.-778. *Antibiot. Chemother.* 1961, II, 800-810.

Mc CONNEL, D.G., WACHTEL, J., HAVENER, W. — Observations on experimental chloroquine retinopathy. *Arch. Ophthal.* 1964, 71, 552-553.

MEIER - RUGE, W. — Experimental investigation of the morphogenesis of chloroquine retinopathy. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1965, 73, 540-544.

MEIER - RUGE, W. — Die morphologie der experimentellen chlorochinretinopathie des kaninchens. *Ophthalmologica,* 1965, 150, 127-137.

MEIER - RUGE, W. — Drug induced retinopathy. In FRANÇOIS J. « *Occupational and medicative hazards in ophthalmology* ». S. Karger ed. Bâle, 1969, 561-573.

MEMIN, Y., EHRART, C., CHEVREL, M. — La dépigmentation pileuse ; complication bénigne des traitements par les sels de chloroquine. *Press Med.* 1961, 69, 1215-1216.

MEYLER, L., HERXHEIMER, A. — Side effects of drugs. *Excerpta Medica Foundation,* Amsterdam, 1968, p. 118.
MISHINSKI, J., YIELDING, K., MUNDAY, J. — A comparaison of the in vitro effect of steroid hormone and certain antimalarials. *Arthr. and Rheum.* 1962, 5, 118.
MONAHAM, R.H., HORNS, R.C. — The pathology of Chloroquine in the eye. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 1964, 68, 40-44.
MUNTENDAM - EVENHUIS, J.D., DE VRIES, D. — Lésions cornéennes après administration de chloroquine et d'amodiaquine. *Ned. T. Geneesk.* 1961, 105, 484-485.
NAUMANN, G. — Corneal damage in hydroquinone workers. *Arch. Ophthal Chicago,* 1966, 76, 189,194.
NOZIK, R.A., WEINSTOCK, F.J., VIGNOS Jr., P.J. — Ocular complications of chloroquine. A series of case presentation with a simple method for early detection of retinopathy. *Amer. J. Ophthal.* 1964, 58, 774-778.
NYLANDER, U. — Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta. ophthal Kbh.* 1966, 44, 335-348.
NYLANDER, U. — Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthal. Suppl.* 1967, 92, I-71.
OFFRET, G., PERDRIEL, G., HUDELO, J., SOLE, P., GARNIER, J.P., SICAULT, R., BERTRAND, J.J., SAMSON-DOLLFUS, D. — L'électro-rétinographie en clinique. *Revue Chibret Ophtal.* 1969, 60, 3-56
OFFRET, G., HAYE, C. — Accidents oculaires des antipaludéens de synthèse. *Sem. Hôp. Paris* 1965, 31-32.
OKUDA, K., MATSUO, N., NASU, K. — Electron microscopic observation on chloroquine kératopathy. En japonais. *Folia ophthal. jap.* 1968, 19, 585-586.
OKUN, E., GOURA, P., BERNSTEIN, H.. von SALLMANN, L. — Chloroquine retinopathy. A rapport of eight cases with ERG and dark-adaptation findings. *Arch. Ophthal.* 1963, 69, 59-71.
OOSTERHUIS, J.A., BOEN-TAN, T.N. — Fluorescein fundus angiography in chloroquine retinopathy. In FRANÇOIS J. « *Occupational and medicative hazards in ophthalmology* ». (Cong. europ. Soc. Ophthal. Amsterdam, 1968). S. Karger Edit. Basel 1969, 615-630.
ORMROD, J.N. — Two cases of chloroquine-induced retinal damage. *Brit Med. J.* 1962, 918-919.
OSMOND, A.H. — Chloroquine and the eye. *Brit. Med. J.* 1961, 2, 177-183.
PAGE, F. — Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet,* 1951, 755-758.
PAMBOR, R. — Klinische Untersuchungen über Augenveranderungen unter der Chlorochinlangzeittherapie. *Dtsch. Gesundh. Wes.* 1968, 23, 2383-2389.
PANNEYER, J.K. — Preliminary results of a survey in the Netherlands of retinopathy following chloroquine. *Ann. Rheum. Dis.* 1963, 22, 365.
PARIZOT, H., MAWAS, E. — Altérations de l'électrorétinogramme au cours du traitement par les antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1965, 65, 919-926.
PARKER, F., IRVIN, J. — The interaction of chloroquine with nucleic acid and nucleoproteins. *J. Biol. Chem.* 1952, 199, 897.
PARKHILL, E.M., LAYTON, D.D. — Studies on chloroquine rétinopathy in rabbits. *J. Amer. Med. Ass.* 1965, 193, 141-143.
PAU, H., BAÜMER, A. — Resochineinlagerungen in der kornea. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1959, 135, 362-377.
PAUFIQUE, L., GRANGE, J., LEOPOLD, P., RAVAULT, M.P. — Les accidents oculaires des antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1964, 64, 836-840.
PAUFIQUE, L., MAGNARD, P. — Dégénérescence rétinienne chez deux enfants, consécutive à un traitement préventif antipaludéen chez la mère pendant la grossesse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1969, 69, 466-467.
PAYRAU, P., POULIQUEN, Y., FAURE, J.P., OFFRET, G. — *La transparence de la cornée, les mécanismes de ses altérations.* Masson et Cie ed., Paris, 1967.

PENNER, R., SOMERS, K. — Bilatéral macular degeneration associated with chloroquine therapy. *Amer. J. Ophthal.* 1962, 54, 381-385.
PERCIVAL, S.P.B. — The ocular toxicity of chloroquine. *Trans Ophthal. Soc. U.K.*, 1967, 87, 355-357.
PERCIVAL, S.P.B., MEANOCK, I. — Chloroquine : ophthalmological safety and clinical assessment in rheumatoid arthritis. *Brit. med. J.* 1968, 3, 579-584.
PERCIVAL, S.P.B., BEHRMAN, J. — Ophthalmological Safety of chloroquine. *Brit. J. Ophthal.* 1969, 53, 101-109.
PERDRIEL G. — Les rétinopathies d'origine médicamenteuse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1964, 64, 555-567.
PERDRIEL, G., DESBORDES, P., LEBLANC, M. — Altérations électrorétinographiques et les rétinopathies pigmentaires acquises dans les dégénérescences tapéto-rétiniennes. *Bull. Mem. Soc. franç. ophtal.* 1963, 76, 83-91.
PERDRIEL, G., SOUSSEN, G., DESBORDES, P., LEBLANC, M. — Physiopathologie des ondes *e* de l'ERG. *Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtal.*, 1964, 77, 77-84.
PERDRIEL, G., LEBLANC, M., LUCARELLI, S. — Aspects électrorétinographiques au cours des traitements par les antipaludéens de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1965, 65, 926-934.
PEREZ, R., MANSOUR, A., RUBIN, M., ZVAIFLER, A. — Chloroquine binding to melanin : caracteristics and significance. *Arthritis Reum.* 1964, 7, 33.
PILLSBURY, D.M., JACOBSON, C. — *J.A.M.A.* 1954, 154, 1330.
POTTS, A.M. — Uveal pigment and phenothiazine compounds. *Tr. Am. Ophth. Soc.* 1962, 60, 517.
POTTS, A.M. — Toxics substances and the eye. *Amer. J. Ophthal.* 1966, 62, 579-580.
POTTS, A.M. — Second symposium on the physiopathology of macular lésions. Drug-induced macular disease. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 1966 70, 1054-1057.
PROUTY, R.W., KURODA, K. — Spectrophotométric determination and distribution of chloroquine in human tissues. *J. Lab. Clin. med.* 1958, 52, 477.
QUITANA, M. — Drogas neuroretinotoxicas. *Arch. Soc. oftal. hisp. amer.*, 1967, 27, 365-403.
RAB, S. — Two cases of chloroquine psychosis. *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 1275.
RAVAULT, P. — Complications et surveillance ophtalmologiques des médicaments antimalariques. *J. Méd. Lyon*, 1965, n° 1082, 1391-1394.
RAYMOND, L.F. — Neovascularisation of cornea due to Butazolidin toxicity. *Amer. J. Ophthal.* 1957, 43, 287-288.
REED, H., CAMPBELL, A. — Central scotoma following chloroquine therapy. *Canad. Ass. J.* 1962, 86, 176-178.
REESE, F.M. — Edema of the corneal epithelium caused by atabrine. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1946, 78, 325-330.
RICHARDS, R.D., WILSON, W.R. — Retinopathy associated with chloroquine phosphate therapy. *Amer. J. Med.* 1961, 31, 140-143.
RODGERS, P.A. — The cornea and chloroquine. *Australian J. Derm.* 1959, 5, 10-11.
RUBIN, M., BERNSTEIN, H.N., ZVAIFLER, N.J. — Studies on the pharmacology of chloroquine. *Arch. Ophthal.* 1963, 70, 474-481.
RUBIN, M., MANSOUR, A.M., ZVAIFLER, N., BERNSTEIN, H. — Binding of chloroquine to melanin granules. *Invest. Ophthal.* 1965, 4, 236.
RUBIN, L., MATTIS, P. — DMSO : lens changes in dogs during oral administration. *Science*, 1966, 153, 83-84.
RUBIN, L., BARNETT, K. — Ocular effects of oral and dermal application of DMSO in animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1967, 141, 333-345.
RYCKEWAERT, A., KAHN, M.F., DEBEYRE, N. — Résultats d'un essai de traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'hydroxychloroquine. *Sem. Hôp. Paris*, 1963, 39, 319-324.
SALLMAN von, L. BERNSTEIN, H.N. — Adverses effects of chloroquine and related antimalarial drugs on ocular structures. *Bull. Rheum. Dis.*, 1963, 14, 4.

SAMSON-DOLLFUS, D., PERDRIEL, G., PINCHON, S. — L'electrorétinographie clinique. Quelques exemples d'intérêt pratique. *Bull. Soc. d'Ophtal. Fr.* 1961, 61, 550-564.

SANDVIG, K. — Chloroquine-resochin effects on the cornea. *Acta Ophthal. Kbh.* 1966, 44, 355-360.

SCALES, W.T.H. — Corneal changes during therapy with an antimalarial drug. *Med. J. Australia,* 1960, 1, 294-295.

SCHERBEL, A., MACKENZIE, J., NOUZEK, J., ATDJIAN, M. — Ocular lesions in rheumatoïd arthritis and related disorders with particular reference to rétinopathy : a study of 741 patients treated with and without chloroquine drugs. *New. Engl. J. Med.* 1965, 273, 360-366.

SCHMIDT, B. — Die Elektrookulographie als klinische Untersuchungmethode. *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1967, 151, 249-258.

SCHMIDT, B., MÜLLER-LIMMROTH. — Elektroretinographische Untersuchungen Resochinanwendung. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1961, 139, 397.

SEDAN, J. — Papillite aiguë hémorragique au cours d'une intoxication suraiguë par l'aspirine. *Bull. Soc. Fr. Ophtal.* 1958, 333-336.

SEDAN, J. — Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse. *Ann. Ocul.* Paris 1964, 197, 1157-1159.

SEDAN, J. — Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse. *Ann. d'Oculi.* Paris, 1965, 198, 212-262.

SERRE, H., SIMON, L., BARJON, M.C., LAMBOLEY, C. — Myopathie de la chloroquine. Analyse in : *Sem. Hôp. Paris* 1968, 44, 2702.

SHEARER, R.V., DUBOIS, E.L. — Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Amer. J. Ophthal.* 1967, 64, 245-252.

SMITH, J.L. — Chloroquine macular degeneration. *Arch. Ophthal.,* 1962, 68, 186-190.

SNAVE - KNUDSEN, P. — Oxyphenbutazone and its use in ophthalmology. *Acta Ophthal.* 1964, 42, 193.

SOBREPERE, G., RAMPIN, S., FARNARIER, G. — A propos de deux observations d'atteinte oculaire par antipaludéen de synthèse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1968, 68, 403-408.

SOLE, P., ALFIERI, R., ROUHER, F. — Méthode de surveillance originale des malades traités par antipaludéens. Electrorétinographie de fluorescence. *Bull. Soc. Ophtal. Paris,* 1969, 69, 316-325.

SORSBY, A. — Drug-induced, experimental and spontaneous retinal dégeneration. *Mod. Trends Ophthal.* 1967, 4, 162-181.

SOUSSALINE, M. — Anti-inflammatoires à vocation rhumatologique. *Feuillets Médicaux* 1970, 16e série, no 161.

STEWARD, T.W. MILES, D.W., EARNSHAN, E.R. — Pigmentation and retinopathy due to chloroquine. *Acta Derm. Venerol.* (Stockh), 1968, 48, 47-52.

STUCCHI, C.A. — *Ophthalmologica,* 1963, 145, 294-295. (Discussion de la communication de Anderes W., 1963).

SVERAK, J., PEREGRIN, J. — Photoflash electroretinography. *Acta Ophthal.* 1967, 45, 11-21.

SVERAK, J., PEREGRIN, J., SALAVEC, M. — Die Veränderungen der elektrischen Netzhautaktivität im Verlauf der Resochintherapie. *Klin. Mbl. Augenheilk,* 1967, 151, 633-640.

TEN DOESSCHATE, G., TEN DOESSCHATE, J. — The influence of the state of adaptation on the resting potential of the human eye. *Ophthalmologica,* 1956, 132, 308-320.

TOURTELIER, M. — Contribution à l'étude des complications oculaires dues aux antipaludéens de synthèse. *Thèse* Rennes 1968.

TOVESTIN, A.L. — Retinal haemorrhages associated with the administration of butazolidin. *M.J. Australia,* 1960, 1, 69. - Résumé dans *Amer. J. Ophthal.* 1961, 53, 1332.

TUFFANELLI, D., ABRAHAM, R., DUBOIS, E. — Pigmentation from antimalarial therapy. *Arch. Derm.* 1963, 88, 149.

UCHIDA, Y. — On ocular disturbances due to intoxication with aspirin. Report of two cases. *Fol. ophthalm. orient.* 1935 2, 38-41. - Cité par Grant - Toxicology of the Eye Ch. C. Thomas Publ. 1962, 59.

VERRIEST, G. — Les déficiences acquises de la discrimination chromatique. *Mémoires de l'Acad. Royale de médecine belge,* tome IV, 1964.

VIALLEFONT, H., BOUDET, C., et COLL. — Essai d'oxygénothérapie hyperbare en thérapeutique ophtalmologique. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1969, 69, 227-234.

VOIPIO, H. — Ocular manifestations due to chloroquine therapy. *Acta Ophthal. Kbh.,* 1963, 41, 98.

VOIPIO, H. — Incidence of Chloroquine retinopathy. *Acta Ophthal.* 1966, 44, 349-354.

VOIPIO, H., KARJALAINEN, K. — Retinal and visual field changes in chloroquine retinopathy. *Acta Ophthal. Kbh.* 1967, 45, 150-158.

VOISIN, J., AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1965, 39,46. (Rapport annuel).

VOISIN, J., AUVERT., B., BERTRAND, J.J. — Aggravation de la rétinopathie par les antipaludéens de synthèse après l'arrêt du traitement. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.* 1967, 67, 456-461.

VOISIN, J., BERTRAND, J.J. — Intérêt de l'électrorétinographie dans la surveillance des traitements prolongés par les antipaludéens de synthèse. *Rev. Méd. Paris,* 1967, 8, 903-910.

WALSH, F.B., HOYT, W.F. — *Clinical neuro-ophthalmology.* The Williams and Wilkins Co. ed. Baltimore 1969, III, 2591 et 2659.

WATSON, P.G., LOBASCHER, D.J., SABISTON, D.W., LEWIS-FANNING, E., FOWLER, P.D. JONES, B.R. — Double-blind trial of the treatment of episcleritis - scleritis with oxyphenbutazone or prednisolone. *Brit. J. Ophthal.* 1966, 50, 463.

WEINSTOCK, F.J., NOZIK, R.A., VIGNOS Jr., P.J. — Chloroquine ocular toxicity : early diagnosis and reversibility of retinopathy. *Arthritis Rheum.* 1964, 7, 353.

WERBLOW, S.G., NEBER, J. — Agranulocytosis following plenylbutazone therapy. *J.A.M.A.* 1953, 151, 1286-1289.

WETTERHOLM, D.H., WINTER, F.C. — Histopathology of chloroquine retinal toxicity. *Arch. Ophthal. Chicago.* 1964, 71, 82-87.

WHISMANT, J.P., ESPINOSA, R.E., KIERLAND, R.R., LAMBERT, E.H. — Chloroquine neuromyopathy. *Proc. Mayo. Clin.* 1963, 38, 501-513.

WILLE - JORGENSEN, A. — Discussion of ocular complications of chloroquine. *Acta Ophthal. Kbh.* 1966, 44, 375.

WILSON, W. — Retinopathy during chloroquine therapy. *Brit. J. Ophthal.* 1961, 45, 756-758.

WOLFF, S., cité par WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuro-aphthalmology.* The Williams et Wilkins Company. Baltimore 1969, vol. III, 2612.

WOLLENSAK, J. — Beobachtung über Chloroquinablagerungen (Resochin) im Auge. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1963, 142, 442.

WOOD, D.G., WIRTH, N.V. — Changes in rabbit lenses following DMSO therapy. *3e Congr. Soc. Ophtal. europ. Ophthalmologica Additamentum* 1969, 158, 488-493.

YANOFF, M., TSOU, K.C. — A tetrazolium study of the whole eye. Effect of chloroquine in the incubation medium. *Amer. J. Ophthal.* 1965, 59, 808-810.

ZACHARIAE, H. — Pigmentation of skin and oral mucosa after prolonged treatment with chloroquine. *Acta Dermatovener.* 1963, 43, 149.

ZELLER, R.W., DEERING, D. — Corneal complications of chloroquine (aralen) phosphate therapy. *J.A.M.A.* 1958, 168, 2263.

ZIV, B. — Contradictory findings in chloroquine treated patients. *Amer. J. Ophthal.* 1964, 57, 311-312.

CHAPITRE VIII

HISTAMINE ET ANTIHISTAMINIQUES

G. HERMANS (Bruxelles)

HISTAMINE

L'intoxication se manifeste par : chute de tension, **« trouble de la vision »,** constriction des bronches, diarrhée. Le choc histaminique est comparable au choc anaphylactique.

ANTIHISTAMINIQUES

De nombreux composés de synthèse de natures chimiques très différentes (tableau I, p. 172) ont été utilisés pour leurs propriétés antihistaminiques.

Certains sont apparentés aux sympathicomimétiques, d'autres aux sympathicolytiques ou aux parasympathicolytiques.

Ces médicaments n'ont pas une action antihistaminique spécifique. Il s'y associe :

— une action dépressive ou stimulante sur le système nerveux central ;

— des propriétés anesthésiques locales et cardio-dépressives ;

— une action sur le système nerveux autonome ;

— des propriétés antisérotonines ;

— divers effets variables tels que des réactions d'hypersensibilité.

A. Les éthanolamines

La *diphenhydramine,* (par ex. Bénadryl ®) possède des propriétés antihistaminiques et antispasmodiques.

L'intoxication induit un **blocage cholinergique** central et périphérique avec **mydriase.** Il peut en résulter un **nystagmus,** de l'agitation, des hallucinations, de l'ataxie, de l'athétose, des convulsions du coma et même un collapsus cardio-vasculaire (Goodmann et Gilman, 1965).

Exceptionnellement il peut exister un épisode de **cécité** durant 2 ou 3 semaines probablement attribuable aux convulsions (Wash et Hoyt, 1969).

A la dose thérapeutique il peut y avoir des **troubles de l'accommodation** (Boujas, 1955).

La *carbinoxamine* a une légère action **atropinique.**

B. Les Ethylènes diamines

La *clémizole* (Allercurol ®) occasionne des vertiges et exceptionnellement de la **diplopie** (Council on Drugs, 1966).

La *tripélennamine* (par ex. Azaron ®) a, dans de rares cas, déclenché une crise hypertensive avec agitation et désorientation, 2 à 5 minutes après instillation uréthrale. La crise est suivie de **« vision trouble »** (Rinker et Sullivan, 1964).

C. Les Alkylamines

La *chlorphéniramine* (Chlortriméton ®) à la dose de 1 à 2 tablettes à 4 mg, trois fois par jour, peut dans de rares cas induire une **« vision trouble »** (1 % des cas, General Practitioner Research Group, 1964).

La *phéniramine* (Triméton ®) a une action atropinique et peut occasionner une **légère mydriase** avec **parésie de l'accommodation** (Grant, 1962).

D. Les dérivés Pipéraziniques

Aucune complication oculaire n'est retrouvée dans la littérature.

E. Les Phénothiazines

Toutes les complications oculaires précoces liées à la prise de phénothiazine peuvent théoriquement se rencontrer avec les dérivés à action antihistaminique prédominante.

La prométhazine à la dose de 100 mg ne modifie ni **la pression commodation** (Henry, 1956 ; Chapman, 1962 ; Mantz et coll., 1964) et exceptionnellement une **myopie transitoire** (Bard, 1964).

La prométhiazine à la dose de 100 mg ne modifie ni **la pression intra-oculaire** (Burn et coll., 1955 ; d'Ermo et Pirodda, 1960) ni la courbe tonométrique (Burn et coll., 1955). Calamandrei (1959) a toutefois observé une diminution de l'ophtalmotonus.

F. Les Tropéines

Ces médicaments (Benztropine, Dibenzheptropine...) ont une action atropinique.

G. Divers

La *phénindamine* (Avil ®) a une action **atropinique** ; elle est contre indiquée dans le glaucome à angle étroit (Vergez et Hazard, 1970).

Tableau 1
DERIVES ANTIHISTAMINIQUES
(d'après Harvengt)

	®
A. ETHANOLAMINES	
— *Diphenhydramine :*	Allerga
	Bénadryl
	Nautamine
	Paranausine (chlorothéophyllinate)
— *Dimenhydrinate :*	Bontourist
	Dramamine
— Diphénylpyraline :	Histryl
— Médrylamine :	Histaphène
B. ETHYLENEDIAMINES	
— Antazoline :	Antistine
— Bamipine :	Sovental
— *Clémizole :*	Allercurol
— Pyrilamine :	Néo-Antergan
— Thénalidine :	Sandostène
— *Tripélennamine :*	Azaron
	Pyribenzamine
C. ALKYLAMINES	
— *Chlorphéniramine :*	Chlortriméton
	Polaramine
— Diméthindène :	Fénistil
— *Phéniramine :*	Avil
— Triprolidine :	Actidil
D. PIPERAZINES	
— Buclizine :	Longifène
— Cyclizine :	Marzine
— Chlorcyclizine :	Diparalène
	Trihistan
— Cinnarizine :	Dimitronal
	Stugéron
— Méclozine :	Postafène
E. PHENOTHIAZINES	
— Oxomémazine :	Doxergan
— *Prométhazine :*	Phénergan
— Thiazinamium (méthyl sulfate) :	Multergan
F. TROPEINES	
— *Benztropine :*	Cogentin
— *Dibenzheptropine :*	Brontine
G. DIVERS	
— Cyproheptadine :	Périactin
— Mebhydroline :	Incidal
— *Phénindamine :*	Théphorin

BIBLIOGRAPHIE

BARD, L.A. — Transient myopia associated with promethazine therapy. *Amer. J. Ophthal.*, 1964, 58, 4, 682-686.

BOUJAS, A. — Ocular complications following Benadryl treatment. *Bull. Soc. Hellen. Opht.*, 1955, 23, 235.

BURN, A.A., HOPKIN, D.A.B., EDWARDS, G. et JONES, C.M. — Sedation for ophthalmic Surgery ; Combination of chlorpromazine, promethazine and pethidine. *Brit. J. Ophthal.*, 1955, 39, 333-342.

CALAMANDREI, G. — Bilan clinico-thérapeutique des risques et dangers pré- et post-opératoires de l'opération de la cataracte chez les malades qui dépassent quatre-vingt ans. *Ann. Ocul.*, 1959, 192, 138-149.

CHAPMAN, R.B. — Communication personnelle (1960), dans *Toxicology of the eye*, Grant, W.M., 1962.

COUNCIL ON DRUGS. — *New Drugs*, 1966, 210. *American Medical Association*, Chicago, Ill., 1966.

D'ERMO, F. et PIRODDA. — Antihistaminici e Occhio. *Boll. Oculist.*, 1960, 39, 715-721.

GENERAL PRACTITIONER RESEARCH GROUP. — A new antihistaminic and muco-inhibitory drug. *Practitioner*, 1964, 192, 1, 682-685.

GOODMAN, S. et GILMAN, A. — *The pharmacological Basis of Therapeutics*, 3e éd., New York, The Macmillan Company, 1965.

GRANT, W.M. — *Toxicology of the Eye*. Thomas, Springfield, 1962.

HARVENGT. — Communication personnelle, 1971.

HENRY, C. — Troubles transitoires de l'accommodation après ingestion d'un antihistaminique de synthèse (le 3.277 RP-Phénergan). *Ann. Ocul.*, 1950, 183, 899.

NEWLINDS, J.S. — Nausea and vomiting in pregnancy. A trial of thiethylperazine. *Med. J. Aust.*, 1964, 51/1, 234-236.

RINKER, J.R. et SULLIVAN, J.H. — Drug reactions following urethral instillation of tripelennomine (pypibenzamine). *J. Urol.*, 1964, 91, 433-434.

WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical Neuro-ophthalmology*. 3e ed., Williams et Wilkins Co., Baltimore, 1969.

CHAPITRE IX

LES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

M. WATILLON et A. ROBE-VANWIJCK (Liège)

Ces substances sont groupées suivant la classification ci-dessous :

I. — Les médications cardiaques :
   1. Les cardiotoniques ;
   2. Les régulateurs du rythme cardiaque ;
   3. Les antiangoreux.

II. — Les médications vasculaires.
   1. Les vasodilatateurs ;
   2. Les hypotenseurs ;
   3. Les analeptiques cardiovasculaires.

I. LES MEDICAMENTS CARDIAQUES

1. Les Cardiotoniques.

Ces médications sont constituées des différents hétérosides cardiotoniques.

Ces hétérosides forment une entité chimique à action physiologique spécifique sur le cœur ; à petites doses, ils augmentent les contractions du myocarde et régularisent la fréquence du pouls ; ces propriétés sont communes à toutes les substances de ce groupe, avec des intensités variables d'un hétéroside à l'autre.

Ils ont été extraits à partir de végétaux (*Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Strophantus, Scilla maritima, Convallaria majalis*) appartenant à des familles diverses (tableau 1).

L'action physiologique des **hétérosides cardiotoniques** dépend d'une structure chimique particulière unissant trois parties fondamentales : une cupule glucidique variable d'un hétéroside à l'autre, une génine dont le squelette hydrocarboné est celui de l'acide cholanique relié par l'hydroxyle de son C_3 au glucide et un cycle lactonique lié à son C_{17}.

Par hydrolyse, la portion génine de la molécule se fixe sur les fibres myocardiques et induit l'effet thérapeutique (La Barre, 1961).

Tableau 1

PRINCIPAUX CARDIOTONIQUES

Nom générique	*Nom commercial*
HETEROSIDES DIGITALIS PURPUREA	
Digitoxine	Digitaline ®
Gitaline	Gitaline ®
Gitaloxine	Cristaloxine ®
Gitoxine	Gitoxine ®
	Gitaligin ®
Extraits glucosidiques totaux	Digiplex ®
HETEROSIDES DE DIGITALIS LANATA	
Acetyldigitoxine	Acylanide ®
Acetyldigoxine	Acygoxine ®
Desacetyllanatoside c	Desace ®
Digoxine	Digoxine ®
	Coragoxine ®
	Lanicor ®
	Lanoxine ®
Lanatoside c	Cedilanide ®
Complexe de Lanatoglucosides	Digilanide ®
	Digilanatine ®
	Pandigal ®
HETEROSIDES DE STROPHANTIQUES	
G strophantine (stroph. gratus)	Ouabaïne ®
K Strophantine (stroph. kombe)	Myokombine ®
	Strophantine ®
CARDIOTONIQUES MINEURS	
Convallotoxine (convallaria majalis)	Cardiopan ®
Prosciliaridine (scilla maritima)	Talusin ®
Scillarene A et B (scilla maritima)	Scillarene ®

Le mécanisme d'action exact de ces substances sur le myocarde n'est pas connu. Parmi leurs effets au niveau cellulaire, l'inhibition de la Na - K adénosine triphosphatase est, par contre, bien connue ; cet enzyme permet le transport de cations au-delà de la paroi cellulaire, et de ce fait, le potassium est concentré dans la cellule et le sodium en est excrété (Skou, 1957 ; Post et coll., 1959 et 1960 ; Dunham et coll., 1960 et 1961, tous cités par Simon et coll., 1962). L'inhibition de cet enzyme entraîne une diminution du potassium cellulaire et une augmentation du sodium cellulaire ; la diminution du potassium au niveau du cœur digitalisé est connue, ce qui n'implique pas qu'elle détermine l'action isotrope des hétérosides cardiotoniques.

L'action cardiotonique se manifeste par une modification du rythme qui se ralentit ; ce ralentissement semble dû soit à une augmentation du tonus vagal ; soit à un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire. Elle se manifeste également par une augmentation de la force contractile du myocarde mais aussi par une diminution du débit cardiaque.

Les hétérosides digitaliques qui constituent le groupe le plus important ont une élimination assez lente ; leur rétention au niveau du myocarde est longue

d'où la nécessité d'une administration discontinue. Les autres hétérosides s'accumulent moins dans l'organisme.

a) *Effets secondaires généraux.*

La sensibilité individuelle aux hétérosides est variable. Des céphalées, de la fatigue, des états vertigineux, des bourdonnements d'oreille, voire, une surdité provisoire, peuvent se produire. Les premiers troubles sont digestifs ; les hétérosides stimulent le centre du vomissement et sont irritants pour la muqueuse digestive.

Tous ces symptômes, même mineurs, sont des signes d'intoxication débutante qui peut-être due à un surdosage thérapeutique. L'intoxication massive grave peut survenir accidentellement, ou par crime, ou par tentative de suicide. Aux symptômes sus-mentionnés viennent s'ajouter des hallucinations ou un état stuporeux, des troubles myasthéniformes et des complications cardiaques avec extrasystolie, bradycardie et dissociation auriculo-ventriculaire, le bigéminisme du pouls est caractéristique ; la fibrillation auriculaire ou ventriculaire est la preuve d'une intoxication à fortes doses ; les troubles cardiaques peuvent avoir une issue fatale. En cas de digitalisme modéré, l'arrêt de la thérapeutique amène la rétrocession de la symptomatologie.

b) *Effet secondaires oculaires.*

La fréquence des symptômes oculaires par toxicité digitalique a été estimée à 25 % (Robertson et coll., 1966) ; chez environ 10 % de ces mêmes patients, les complications oculaires peuvent apparaître avant les autres symptômes toxiques, mais dans la majorité des cas, elles apparaissent en même temps ou après les symptômes toxiques cardiaques. L'intervalle entre la première dose et les premiers symptômes peut être bref (24 heures) ; plus souvent, il dure une ou deux semaines, sans oublier qu'une administration prolongée au cours de plusieurs années, peut se faire en toute innocuité (Leopold, 1968).

Certains de ces symptômes oculaires ont été rapportés depuis de très nombreuses années. Whitering (cité par White, 1965 et Granström, 1966) a décrit, en 1785, la chloropsie et la xanthopsie des objets par des doses répétées de digitale, dans son livre « An account of the foxglove and some of its medical uses » qui constitue maintenant un exemplaire de collection.

Les effets secondaires oculaires peuvent être subdivisés en trois groupes :

1. l'altération de la vision (hallucinations visuelles, chromatopsies, scotomes centraux) ;

2. L'effet inhibiteur sur la sécrétion de l'humeur aqueuse.
3. Les effets divers très rares intéressant surtout la musculature oculaire intrinsèque et extrinsèque.

1) **La vision** peut être trouble, brumeuse simplement, sans modification de l'acuité visuelle.

Les **hallucinations visuelles** sont décrites par de nombreux auteurs ; elles peuvent être du type lumineux (papillotements, scotomes scintillants, éclairs) ou, de type coloré, les patients se plaignent de **chromatopsies** variées ; xanthopsie, cyanopsie. La vision des objets peut encore être simplement enneigée (Sprague et coll., 1925 ; Gillette, 1946 ; Ross, 1950 ; Turtz, 1954 ; Gerber, 1957 ; Kittel, 1958 ; Unger, 1958 ; Gerra, 1965 ; Soffer, 1965 ; White, 1965 ; Robertson et coll., 1966 ; Carapancea, 1967 ; Descamps, 1969 ; Morand et coll., 1969 ; Grützner, 1970).

Ces symptômes sont accrus pour les objets fortement éclairés (Gillette, 1946). Les hallucinations colorées peuvent aussi passer d'une teinte à l'autre (Caroll, 1945). La diminution d'acuité visuelle peut se manifester sous forme d'une **amblyopie** acquise avec scotome central (Robertson et coll., 1966 ; Carapancea, 1967 ; Morand et coll., 1969).

Dans des cas d'intoxication sérieuse, il peut exister une **cécité temporaire de type cortical,** régressant dans les deux semaines qui suivent l'arrêt du traitement (Caroll, 1945). La cécité définitive (Gelfand, 1956) est très rare.

La chute d'acuité visuelle peut accompagner le tableau d'une **névrite rétrobulbaire** bilatérale avec scotome centrocaecal (Wagener et coll., 1946 ; Sykowsky, 1949 et 1953 ; Ross, 1950 ; Quintana, 1967 ; Schliack et coll., 1967 ; Cozijnsen et coll., 1969).

La pathogénie de cette atteinte des fonctions visuelles a fait l'objet d'avis très différents qui ont été commentés par Robertson et coll. (1966). Les symptômes visuels entraînés par les *glucosides digitaliques* ont été attribués à une amblyopie toxique par certains (Sprague et coll., 1925 ; Turtz, 1954).

Pour Wagener et coll. (1946), la névrite optique par hétérosides digitaliques est due à une affinité pour le nerf optique ; pour Sykowsky (1949 et 1953) il s'agit d'un effet neuro ou vaso-toxique.

Langdon et coll. (1945), Duke Elder (1954) attribuent une origine cérébrale corticale aux troubles visuels avec **hallucinations colorées** ; expérimentalement, le chat intoxiqué par les digitaliques, présente des lésions de dégénérescence aspécifiques au niveau des cellules corticales

(Dearing et coll., 1943). Des symptômes cérébraux graves simultanés à des chromatopsies ont été décrits par intoxication digitalique (Smith, 1931).

Pour Gillette (1946) le fait que la chromatopsie s'accentue en fonction directe de l'intensité de l'éclairement a une signification différente. Il en va de même pour la diminution d'acuité visuelle qui s'accentue le jour et s'améliore au crépuscule (Sykowsky, 1949). La difficulté à reconnaître la teinte bleue (Giesler et coll., 1927) traduit également un dysfonctionnement des cellules réceptrices rétiniennes.

Denden (1962), puis Müeller-Limmroth et coll. (1966), ont trouvé par l'**électrorétinographie** que l'intoxication digitalique entraîne une diminution importante d'efficacité lumineuse relative des radiations de grandes longueurs d'ondes ; pour ces auteurs, le trouble de la vision des couleurs est dû à une altération des récepteurs rétiniens.

Gibson et coll. (1965) ont étudié un cas traité pendant trois semaines par des doses de *digitoxine,* trois à quatre fois supérieures à la dose habituelle ; le système sensible de vision du rouge (n_5 de Stiles, 1959) est beaucoup plus atteint que les deux autres (vert et bleu) ; ces auteurs comme Denden (1962) trouvent une sensibilité ERG au rouge fortement réduite et une sensibilité ERG au bleu un peu augmentée sous l'influence de la digitoxine. La concordance des résultats des examens psychophysiques de la vision colorée de Gibson et coll. (1965) suggère à ces derniers que la **xanthopsie** par digitoxine est liée à un effet sélectif de la substance sur le « n_5 color system » de Stiles (1959) ; cet effet sélectif se situe donc au niveau de la rétine et non pas au niveau du cortex cérébral ou du nerf optique.

Robertson et coll. (1966), en étudiant trois patients volontaires soumis à une digitalisation par des doses thérapeutiques non toxiques constatent que l'altération la plus significative des fonctions visuelles est celle de l'**adaptation ;** le relèvement des seuils se marque surtout au niveau de la courbe des cônes. Gibson et coll. (1965) ont fait la même constatation qui appuie également la thèse d'une intoxication des récepteurs rétiniens. Lufkin et coll. (1967) ont montré, par la répartition de digoxine marquée (digoxine ^3H), chez le chat, que les plus fortes concentrations du produit radioactif au niveau de l'œil, s'observent dans la rétine, et ils apportent encore un argument à l'intoxication rétinienne plutôt que corticale.

Des travaux biochimiques (Bonting et coll., 1961) établissent que la rétine et le cortex visuel ne sont pas seuls intéressés par les effets des hétérosides digi-

taliques au niveau de l'appareil visuel ; ces substances inhibent l'enzyme Na - K adénosine-triphosphatase qui joue un rôle important en facilitant le transfert d'un excès d'ions sodium hors de la cellule tandis que des ions potassium y pénètrent à nouveau après sa dépolarisation. Cet enzyme existe au niveau du cortex cérébral à de fortes concentrations, mais la cornée, le corps ciliaire, la capsule et l'épithélium cristalliniens, le nerf optique et le sphincter de l'iris le possèdent à des taux significatifs qui impliquent un rôle dans la fonction locale de ces organes.

Dans une autre expérimentation Bonting et coll. (1964) ont trouvé de fortes concentrations de Na+ - K+ - ATPase dans le segment externe des bâtonnets chez l'animal et postulent que l'enzyme rétablit le gradient ionique de part et d'autre de la membrane du photo-récepteur par un transport actif d'ions. Cette théorie peut être postulée au niveau des cônes. Les hétérosides digitaliques en inhibant le système enzymatique pourraient donc perturber la fonction des éléments récepteurs et entraîner la diminution d'acuité visuelle, les troubles de vision des couleurs et de l'adaptation.

Lambert et coll. (1964) ont montré que l'application locale d'ouabaine peut entraver la déshydratation de la cornée normale, chez le lapin, probablement par l'inhibition de Na+-K+-ATPase ; ils ont suggéré que la vision troublée des patients digitalisés pourrait être due à un œdème cornéen produit par cette inhibition enzymatique ; mais il n'y a pas de description clinique d'un tel œdème cornéen jusqu'à présent.

En se basant sur des faits cliniques et expérimentaux, on peut admettre que les hétérosides cardiaques peuvent altérer les fonctions visuelles à des niveaux différents, rétine, nerf optique, cortex cérébral. Les troubles fonctionnels de la vision, aussi graves soient-ils, ne s'accompagnent d'aucune lésion ophtalmoscopiquement visible, hormis les quelques cas de névrite rétrobulbaire mentionnés plus haut. Ces troubles visuels sont toujours réversibles en quelques semaines après l'arrêt de la thérapeutique.

Les hétérosides digitaliques ont été étudiés et mis en cause beaucoup plus que les autres parce qu'ils sont aussi les plus anciennement connus et utilisés.

Les effets oculaires dus aux *hétérosides strophantiques* ont fait l'objet d'observations déjà anciennes (Lewin et coll., 1913 ; Von Hippel, 1920).

Les hétérosides de *Digitalis lanata* (digoxine) peuvent provoquer les mêmes symptômes, moins peut-être le *lanatoside C* qui a des propriétés cumulatives assez faibles.

2) **L'effet inhibiteur sur la sécrétion de l'humeur aqueuse.**

Bonting et coll. (1961 et 1962) ont mis en évidence l'enzyme Na-K adénosine triphosphatase (Na-K-ATPase) au niveau du corps ciliaire

du chat et de l'homme, et ont établi le mécanisme enzymatique de transport du soduim au niveau du corps ciliaire et son rôle dans la formation de l'humeur aqueuse. L'inhibition spécifique de l'activité de Na-K-ATPase par les glucosides cardiaques a été décrite in vitro, par divers auteurs (Post et coll., 1960 ; Bonting et coll., 1961). Simon et coll. (1962) ont trouvé une diminution statistiquement valable du débit, sans variation de la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette diminution est de 45 % pour la digoxine utilisée seule, de 50 % pour l'acétazolamide (inhibiteur d'anhydrase carbonique) et de 65 % pour la combinaison des deux substances.

L'administration par voie générale des glucosides cardiaques, en cas de glaucome, reste une thérapeutique d'exception (Royer, 1964 ; Pilz, 1967) dont l'efficacité ne fait pas l'unanimité (Peczon, 1964). Des essais d'application locale de cette thérapeutique ont été faits, ils restent plutôt du domaine de l'expérimentation où ils confirment l'action inhibitrice sur la sécrétion d'humeur aqueuse (Becker, 1963, Smith, 1963 ; Waitzman et coll., 1964).

3) Des effets secondaires ont été décrits, dus surtout à une **atteinte musculaire intrinsèque et extrinsèque.** Des modifications pupillaires s'observent pour Potter et coll. (1962) dans l'intoxication aiguë où ils rencontrent un miosis pour trois mydriases.

L'effet thérapeutique de la digitaline sur différents types d'insuffisance d'accommodation est connu, et Hollwich et coll. (1967) ont observé, dans des conditions expérimentales, l'effet inotrope positif de la digitoxine sur le muscle ciliaire isolé du lapin, du chat et de l'homme.

La diplopie par paralysie oculo-motrice a été décrite ; pour Robertson et coll. (1966), seuls deux cas sur trois décrits par Ross (1950) sont dus à la digitalisation et un cas de Jackson et coll. (1925) est douteux.

On observe la régression de tous les effets secondaires oculaires par arrêt de la médication ; la réversibilité est complète.

2. Les régulateurs du rythme cardiaque.

Les principales de ces substances sont énumérées dans le tableau 2.

Tableau 2

Nom générique	*Nom commercial*
Ajmaline	Gilurythmal ® Cardiorytmine ®
Isopropyl noradrenaline chlorhydrate sulfate	 Isuprel ® Aleudrine ®
Potassium (acetate) chlorure (citrate) glutamate	
Procaïnamide	Procamide ® Pronestyl ®
Propranolol	Inderal ®
Quinidine — chlorhydrate de dihydro - — phenylbarbiturate — polygalacturonate — sulfate	 — Hydroquinidine ® — Natisedine ® — Cardioquine ® — Quinicardine ®

Certaines d'entre elles sont décrites dans d'autres chapitres : par exemple l'hydroxyzine (Atarax) qui est un anxiolytique.

L'isopropylnoradrénaline n'a pas, à proprement parler, d'action toxique vasculaire aux doses utilisées en thérapeutique cardio-vasculaire.

Cette substance a fait l'objet d'une étude de Weekers et coll. (1956) pour ses effets **hypotonisants** chez des patients glaucomateux, en application locale d'une pommade à 4 % ; le calibre pupillaire n'est pas modifié mais la résorption par la muqueuse est suffisante pour entraîner une tachycardie qui rend impossible l'utilisation de cette thérapeutique.

La *quinidine* est l'isomère dextrogyre de la quinine, c'est un médicament symptomatique du trouble cardiaque diminuant la fréquence ventriculaire. Le traitement doit être continu.

a) *Effets secondaires généraux.*

Comme la quinine, la quinidine peut entraîner des bourdonnements d'oreille, des céphalées, des nausées et des vomissements.

Un surdosage peut produire un bloc auriculo-ventriculaire, des extrasystoles, une tachycardie paroxystique, de la fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Il n'est pas prouvé que la quinidine donne des effets secondaires oculaires. Monniger et coll. (1957) signalent un cas d'**amblyopie** due à la quinidine ; le patient recevait en même temps de la digitaline ;

après arrêt de la quinidine, les fonctions visuelles se sont normalisées en six semaines.

3. **Les Antiangoreux.**

On peut distinguer :

1) les médications de la crise angineuse ;
2) les médications de fond de l'insuffisance coronarienne.

1) Les médications de la crise angineuse sont rassemblées dans le tableau 3.

Tableau 3

Nom générique	*Nom commercial*
Erythrityl tétranitrate	Sedangor ®
Isosorbide dinitrate	Isordil ®
	Risordan ®
Mannitol hexanitrate	Angiospasmyl ®
	Hexanitrine ®
Nitrite d'amyle	Hydramil ®
Pentaerithrityl tetranitrate	Pentanitrine ®
	Péritrate ®
Propatylnitrate	Atrilon 5 ®
	Vasangor ®
Trinitroglycerine	A 12 ®
	Natirose ®
	Nitrobaat ®
	Nitrolingual ®
	Nitrong ®
	Trinitrine retard ®
Trolnitrate	Angitrit ®
	Nitronium ®
	Prenitron ®

Ces substances sont surtout des nitrites et nitrates.

a) *Effets secondaires généraux.*

Les effets secondaires généraux découlent de leur action vasodilatatrice qui peut produire une hypotension importante (surtout s'il ne se produit pas de tachycardie compensatoire) avec faiblesse, sueur froide, pâleur, nausée, vomissements, voire collapsus.

L'intoxication aiguë chez des travailleurs de l'industrie chimique au cours de la fabrication de nitroglycérol produit les mêmes symptômes ; l'intoxication chronique provoque des céphalées, des hallucinations et un rash cutané (Stecher, 1958 ; Resnick, 1941 ; cités par Walsh et coll., 1969).

b) *Effets secondaires oculaires.*

Grant (1962) a revu une littérature assez lointaine au sujet du *nitrite d'amyle* qui, inhalé par petite quantité, provoquerait une augmen-

tation faible et momentanée de la **pression oculaire** ; par contre, en quantité plus grande, la pression oculaire diminue probablement secondairement à la diminution de la tension générale. Grant a retrouvé la description d'**hallucinations colorées** et de baisse d'acuité visuelle très momentanée. Le nitroglycérol, quand il provoque une intoxication aiguë, entraîne une amaurose transitoire d'un œil ou des deux, suivie de céphalées et de nausées. Goodman et coll. (1965) observent un trouble visuel transitoire caractérisé par la vision des objets sombres sur fond clair, entourés d'un halo interne jaune et d'un halo externe bleu. Les inhalations de grandes quantités de nitrite d'amyle peuvent provoquer une **mydriase** (Grant, 1962).

2) Les médications de fond de l'insuffisance coronarienne appartiennent à des groupes chimiques assez différents.

A) L'adénosine et ses dérivés, par exemple le *Dipirydamole* (Pertine ®).

Ont une action spasmolytique sur la fibre musculaire lisse, y compris les vaisseaux coronariens ; elles ont aussi une action bradycardisante non vagale et peuvent entraîner des troubles de conduction. Il n'y a pas d'effets toxiques oculaires qui leur soient imputés.

Le traitement de fond de l'état angoreux utilise également les substances groupées ci-dessous :

B) *Les éthyl et propylamines,*

C) *la khelline et ses dérivés,*

D) *les papavériniques,*

E) *les piperaziniques,*

F) *quelques stimulants du sympathique* (α ou β),

G) *les bases xanthiques.*

Certaines de ces médications sont rassemblées dans le tableau 4.

Ces substances ont une action vasodilatatrice coronaire, elles ne donnent pas lieu à l'observation d'effets secondaires toxiques oculaires, si ce n'est la *piperazine* qui est utilisée également comme antihelmintique (voir chapitre 17) ; rappelons qu'elle peut entraîner une paralysie de l'**accommodation** (Voisin et coll., 1965), rarement une atteinte de la **musculature extrinsèque** (Rouher et coll., 1962), mais aussi de la **cataracte** dont l'extraction est rendue plus difficile par la fragilité de la cristalloïde (Radnot et coll., 1969).

Tableau 4

Nom générique	*Nom commercial*
ETHYL ET PROPYLAMINES	
Hexabendin	Ustimon ®
Iproveratril	Isoptine ®
Prenylamine	Hostaginan ®
KHELLINE ET DERIVES	
Amikhelline	Nokhel ®
Efloxate	Recordil ®
Etafenone	Dialicor ®
Khelline	Khelline ®
Methyl chromone	Diacromone ®
Visnadine	Vibeline ®
NICOTINIQUES	
Acide nicotinique	Nicyl ®
Nicamethate	Euclidan ®
Nicomethanol	Niacol ®
	Ronicol ®
PAPAVERINIQUES	
Alverine	Spasmaverine ®
Diphenethyl nicotinamide	Lyspasmine ®
Etaverine	Isovex ®
Octamylamine	Octometine ®
Papaverine	Papaverine ®
	Pavabid ®
PIPERAZINIQUES	
Cinnarizine	Dimitronal ®
	Stugeron ®
Pipratecol	Hydrosarpan ®
Trimetazidine	Vastarel ®
STIMULANTS DU SYMPATHIQUE (α ou β)	
Carbocromen	Intensain ®
Oxyfedrine	Ildamen ®
BASES XHANTIQUES ET DERIVES	
Aminophylline	Carena ®
	Biophylline ®
	Inophylline ®
	Theodrox ®
Benzetamophylline	Trentadil ®
Didrophylline	Neutraphylline ®
Oxypropyltheobromine	Thebes ®
Theobromine	Theobromine ®
Theophylline	Theophylline ®
	Cardiophylline ®
Theophylline-monoethanolamine	Inophylline ®

H) Des substances appartenant au groupe des *inhibiteurs de la M.A.O* (monamine-oxydase) font partie également de la thérapeutique antiangoreuse, notamment :

— iproclozide (sursum ®)

— iproniazide (marsilid ®)
— isocarboxazide (marplan ®)
— nialamide (niamide ®)

Leurs effets secondaires sont étudiés dans le groupe des substances neuroleptiques.

I) *La lidoflazine (clinium ®)*

La lidoflazine constitue également une médication de fond de l'état angoreux, elle peut aussi normaliser le rythme cardiaque chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire. Elle a une action bradycardisante tant au repos qu'à l'effort ; il ne semble pas que cette action soit dûe à un effet β bloquant.

a) *Effets secondaires généraux.*

Ceux-ci ont été décrit récemment par De Mey et coll. (1970) qui ont fait une étude clinique de quatre-vingt et un patients coronariens. Vingt et un patients ont du abandonner, surtout pour troubles digestifs ou neurologiques, ou à la fois digestifs et neurologiques. Les auteurs constatent aussi que la dose d'attaque initiale administrée à tous les malades est élevée (360 mg/jour) ; sa réduction a diminué fortement la fréquence des troubles secondaires qui débutent toujours précocement après l'instauration du traitement.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Les mêmes auteurs ont constaté, dans le groupe étudié, sept cas de troubles neurologiques caractérisés par de la **diplopie,** ainsi que des vertiges et des bourdonnements d'oreille.

J) L'*amiodarone* (*Cordarone* ®).

Le *chlorhydrate d'amiodarone* ou Cordarone ® (L.3428) a fait l'objet de publications récentes dans la littérature ophtalmologique. L'expérimentation sur l'animal était restée strictement négative pour l'œil ; en clinique humaine, il s'est avéré que cette substance entraîne des dépôts cornéens épithéliaux.

Son étude pharmacologique révèle :

1) des effets hémodynamiques :
— réduction du travail cardiaque et de sa consommation en oxygène ;
— augmentation du débit des coronaires sans modification du débit cardiaque.

2) des effets métaboliques :
— réduction de la consommation en oxygène par le myocarde alors qu'il y a augmentation de la teneur en oxygène du sang veineux

coronaire et diminution de la différence artério-veineuse coronaire en oxygène

3) des effets sur les récepteurs adrénergiques du type α et β :

— réduction de la tachycardie induite par les catécholamines, (inhibition partielle des effets β) ;

— réduction de l'hypertension artérielle due aux catécholamines (inhibition des effets α).

Le Cordarone ® diffère donc complètement des bloquants des récepteurs β puisqu'il atténue simultanément l'effet des catécholamines sur les récepteurs α et qu'il ne bloque que partiellement les récepteurs β quelle que soit la dose utilisée.

Le métabolisme du Cordarone ® a été étudié en se basant sur celui de l'iode ; chez l'animal, il varie d'une espèce à l'autre mais son élimination est complète et assez rapide. Chez l'homme, le chlorhydrate d'amiodarone se stocke progressivement jusqu'à un plafond de 2 à 2,5 gr. d'iode qui semble être atteint après quatre semaines, quel que soit le dosage (de 300 à 600 mg). L'imprégnation est la plus marquée au niveau du tissu adipeux et du tissu musculaire. L'administration d'une dose de 300 mg par jour pendant un mois provoque une imprégnation telle qu'une déshalogénation continue fournit 9 mg d'iode par jour à l'organisme. Cliniquement, aucun dysfonctionnement thyroïdien ne se manifeste au cours d'un traitement prolongé.

Après l'arrêt du traitement, le délai d'élimination est de sept mois, augmenté d'un mois et demi à deux mois par trimestre de traitement.

Le Cordarone ® s'élimine surtout par voie intestinale (Deltour et coll,. 1962 ; Broekhuysen et coll., 1967 ; Charlier et coll., 1967 et 1968 ; Deltour, 1968 ; Moret et coll.,1969 ; Broekhuysen et coll., 1969 ; Moret et coll., 1969).

a) *Effets secondaires généraux.*

Ils consistent en troubles digestifs mineurs, nausées, pyrosis, qui disparaissent souvent malgré la poursuite du traitement (Van Cauwenberge, 1969). Facquet et coll. (1969) ont observé dans 3 cas sur 78, des phénomènes de sensibilisation cutanée qui ont dû faire interrompre le traitement dans 1 cas ; 1,7 % des cas présentent une lucite.

La réduction de la fréquence cardiaque induite par le cordarone ® ne doit pas tomber en dessous de 55 pulsations/minute ; elle peut être dangereuse chez les patients qui ont une dissociation auriculo-ventriculaire, chez les patients âgés, chez ceux qui ont déjà une thérapeutique bradycardisante (digitaline, salidiurétique) (Deleixhe et coll., 1969).

Les patients soumis à une thérapeutique anticoagulante doivent subir des contrôles réguliers du taux de prothrombine, surtout au début de la mise sous traitement par cordarone ®.

b) *Effets secondaires oculaires.*

La kératopathie. - En 1967, le Professeur Joseph et le docteur Nivet (hôpital de la Salpétrière à Paris) établissent le rapport entre la présence d'opacités cornéennes et l'administration d'amiodarone ; ils communiquent leurs constatations aux responsables des laboratoires Labaz. En 1968, François ; Watillon et coll., publient simultanément leurs observations respectivement sur une série de 12 et de 36 cas. Cette kératopathie a fait ensuite l'objet d'autres études cliniques. (Deodati et coll., 1969 ; Leyder, 1969 ; Miller, 1969 ; Peyresblanques, 1969 ; Warembourg et coll., 1969 ; Babel et coll., 1970 ; Thilges, 1970 ; Verin et coll., 1970).

L'image biomicroscopique de ces dépôts cornéens reproduit celle de la **dystrophie cornéenne en tourbillon** décrite par Fleischer (1910) considérée ensuite par certains auteurs (Vogels, 1931 ; Grüber, 1946 ; Denden, 1964) comme une dystrophie cornéenne à hérédité dominante et pour laquelle François (1966) a établi qu'il s'agissait d'une mani-

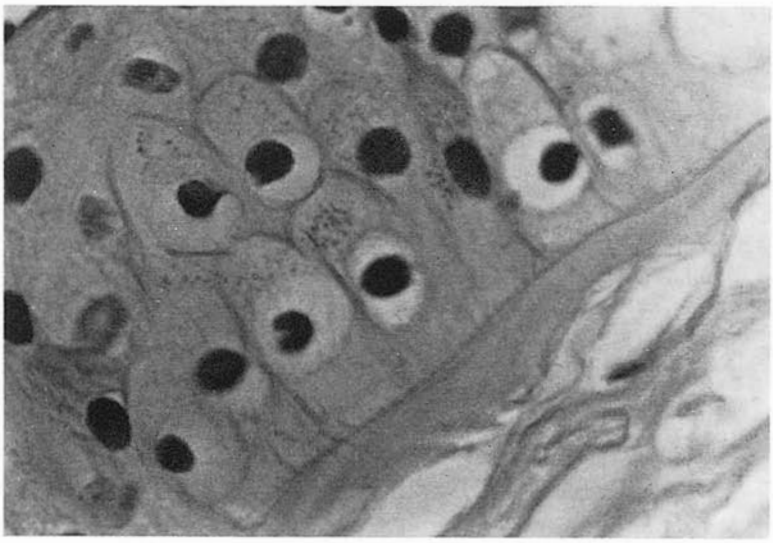


Figure 1
Dépôts intracellulaires épithéliaux de la cornée par Cordarone ®
(cliché communiqué par le Dr M. Hanssens, clinique ophtalmologique de l'Université de Gand, professeur J. François).

festation de la glycolipidose de Fabry. Elle est également similaire à la kératopathie des APS.

Les dépôts ponctués gris-jaunâtres ou brunâtres sont situés dans le plan de l'épithélium et de la membrane de Bowman, le stroma cornéen est indemme ; cette morphologie est décrite par tous les auteurs cités plus haut qui l'ont observée, et est confirmée par l'examen histologique (figure 1)

Les ponctuations s'alignent suivant des lignes un peu tourbillonnantes qui semblent partir d'un point médian situé à la jonction du tiers inférieur et du tiers moyen de la cornée. La cornée limbique est presque toujours indemme (figure 2).

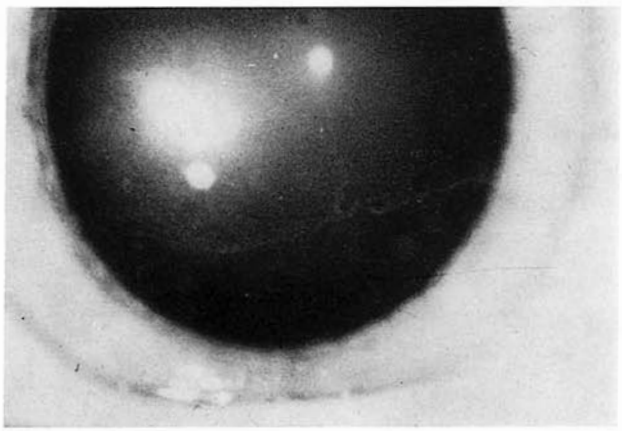


Figure 2
Dépôts cornéens par Cordarone ®.

Watillon et coll. (1968) ont proposé de schématiser trois stades d'importance des dépôts suivant la surface cornéenne intéressée : le stade (+) est à peu près superposable à l'aspect de la ligne de Stahli ; au stade (+ + +), les dépôts cornéens intéressent l'aire prépupillaire (figure 3).

La fréquence des dépôts cornéens est très grande. D'après Leyder (1969) on les rencontre dans 93 % des cas de Joseph ; Watillon et coll. (1968) l'observent chez 17 des 18 patients toujours soumis au traitement (94,5 %), pour Nivet (1968), ils existent chez 90 % des patients traités. Cette fréquence est donc très élevée.

François (1968) constate les dépôts cornéens après des traitements de 3 à 5 mois ; Watillon et coll. (1968) les trouvent après un mois

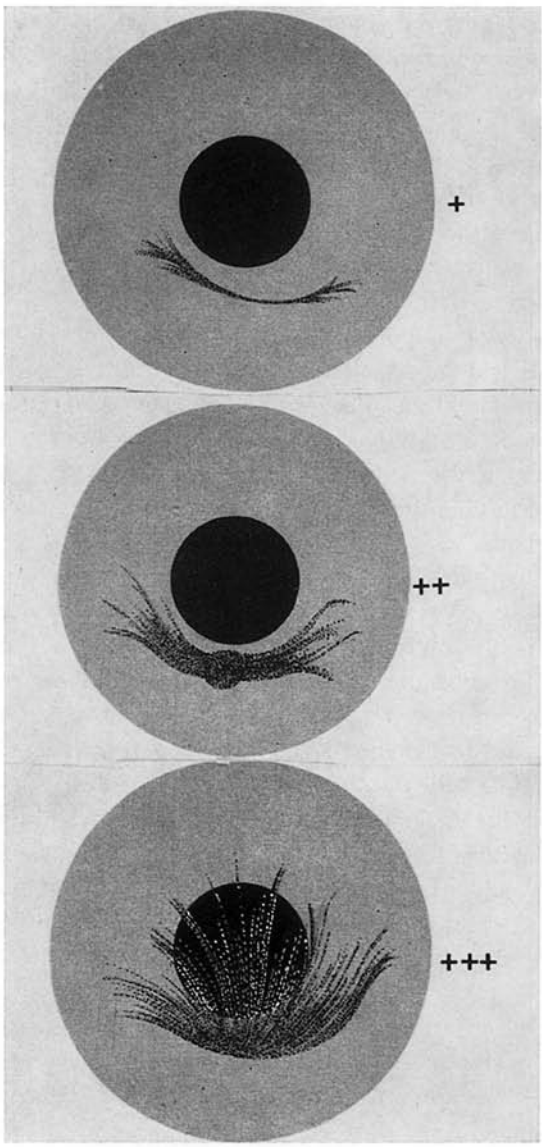


Figure 3
Schémas du degré d'importance des dépôts cornéens par Cordarone ®.

dans un cas, après deux mois et demi à trois mois dans trois cas ; Babel et coll. (1969) les décrivent après deux à trois mois de traitement pour trois de leurs cas. Déodati et coll. (1969) ont eu la possibilité d'examiner quatre patients, quatre semaines après le début

du traitement ; tous présentent des dépôts cornéens, unilatéraux dans deux cas où ils seront bilatéralisés après 14 semaines.

Leyder (1969) observe, sur son groupe de 29 cas, un cas avec « ligne de Stahli » au 8e jour et 5 cas de dépôts (+) après un délai de un mois. Ces délais semblent correspondre au délai d'imprégnation maximale de l'organisme par le Cordarone ®.

Les dépôts cornéens après avoir atteint un stade de stabilisation, restent stationnaires au cours de la poursuite du traitement ; pour Leyder (1969) ce « steady-state » se situe vers le 5e ou 6e mois.

L'importance des dépôts cornéens semble dépendre de la dose globale ingérée. Tous les cas de Watillon et coll. (1968) et de Babel et coll. (1969) qui ont atteint le stade (+ + +) ont ingéré des doses totales de 50 à 100 grammes au moins de Cordarone ®. La posologie quotidienne a également son importance ; le seul cas indemme de dépôts, observé dans la série de Watillon et coll. (1968), n'ingère que trois comprimés par semaine.

Il existe, en outre, un facteur individuel puisque pour des doses égales et des durées de traitement prolongé équivalentes, le stade d'une imprégnation cornéenne sera différent d'un individu à l'autre.

Les troubles subjectifs n'apparaissent que chez les patients ayant atteint le stade (+ + +) ; il s'agit surtout de vision de halos colorés. La diminution d'acuité visuelle due aux dépôts cornéens est très rare (Watillon et coll.,1968).

La réversibilité de la kératopathie après arrêt du traitement,, est un fait acquis par tous les auteurs. Les dépôts cornéens disparaissent progressivemnnt ; les troubles subjectifs, s'ils existent, s'atténuent en deux mois environ ; mais les dépôts cornéens s'estompent lentement en quatre à six mois et parfois plus. La cornée retrouve son intégrité initiale.

Dans leur observation en ultramicroscopie, Toussaint et coll. (1969) décrivent trois types d'inclusions anormales intracytoplasmiques des cellules basales et intermédiaires de l'épithélium cornéen ; ces inclusions ne constituent pas un stockage du Cordarone ®, mais seraient des lipides complexes intralysosomiaux. Le Cordarone ® influence donc le métabolisme cellulaire, mais il semble bien par contre, qu'un métabolisme normal est indispensable à l'accumulation de ces dépôts. Les autres structures cellulaires ne présentent pas d'altérations.

La pathogénie de ces dépôts cornéens est d'autant plus difficile à établir qu'il n'est pas possible de reproduire la kératopathie par Cordarone ® chez l'animal.

Les valeurs du rapport iode/sodium ont été établies par diverses investigations au niveau des tissus oculaires et dans les larmes. Il semble que la cornée d'un sujet porteur de dépôts a une teneur en iode plus importante que celle d'une cornée sans dépôt d'un patient soumis au même traitement. Chez les sujets soumis à un traitement chronique, le rapport iode/sodium des prélèvements de larmes est du même ordre de grandeur que celui du plasma, sauf dans les cas qui recoivent des doses quotidiennes élevées (600 mg/jour).

La teneur des larmes en iode est fonction de la posologie et non du temps d'administration, les larmes ne concentrent pas l'iode. A ces doses, le traitement par Cordarone ® détermine un enrichissement d'environ six fois, de l'iode lacrymal ; la moitié de cet iode est probablement minéral et 40 % appartiennent au Cordarone ® ; les métabolites phénoliques iodés représentent 12 % ; la concentration de Cordarone ® dans les larmes est trop faible (10µl) pour produire des effets métaboliques; la concentration des dérivés phénoliques est encore plus faible. Dans des conditions d'observation très différentes où un sujet vierge de tout traitement et de dépôts cornéens reçoit une injection intraveineuse de 100 mg de Cordarone ® marqué à l'iode-125, les résultats sont différents; la radioactivité lacrymale est assez constante pendant 17 jours ; la proportion d'iodure, élevée les premiers jours (23 %), diminue rapidement ; la proportion d'un des produits d'hydrolyse du Cordarone ® (sigle BDI) augmente régulièrement pour atteindre 20 % (Broeckhuysen J., Sion R., Pacco M., Jungbluth L) *.

Comme on le voit, entre les résultats des études histologiques et biochimiques, il existe encore un hiatus important à combler pour établir la pathogénie exacte de ces dépôts cornéens.

Tous les examens fonctionnels et anatomiques pratiqués par les divers auteurs qui ont étudié l'œil sous Cordarone ®, n'ont mis aucune atteinte rétinienne en évidence qui puisse être attribuée à la substance, même après des délais de 4 à 5 ans de traitement.

Les dépôts cornéens n'impliquent pas l'arrêt de la thérapeutique par Cordarone ®. Seuls, les cas présentant des troubles subjectifs graves (vision de halos colorés, diminution d'acuité visuelle) doivent interrompre leur traitement ; il s'agit toujours de stade + + + d'intensité des dépôts. L'importance de ces dépôts étant liée à la dose quotidienne de Cordarone ® ingérée, il y a lieu, après administration d'une dose d'attaque entrainant la disparition de la symptomatologie cardiaque, de poursuivre par une dose d'entretien minimale efficiente.

Actuellement, Vérin (1971) étudie l'action de la dioparine (collyre) sur les dépôts cornéens ; l'instillation de dioparine, dès le début du traitement, semble prévenir l'apparition des dépôts dans les limites de la durée d'observation (actuellement 8 mois) ; en cas de dépôts

---

* Nous tenons à remercier le docteur Fels, directeur médical, qui nous a transmis des rapports internes des services de recherches de la S.A. LABAZ.

cornéens établis, tout en maintenant l'administration de Cordarone ®, l'instillation de dioparine fait régresser ces dépôts dans des délais superposables à ceux observés par l'arrêt simple du traitement ; de plus, il semblerait que seuls les dépôts ne datant pas de plus d'un mois ou deux sont susceptibles de régresser par ces instillations.

II. LES MEDICATIONS VASCULAIRES.

1. Les Vasodilatateurs.

Il s'agit surtout dans ce groupe de vasodilatateurs périphériques utilisés dans le traitement des spasmes vasculaires locaux intéressant la circulation céphalique et la circulation des membres.

Ces substances sont groupées dans les tableaux 5, 6, 7. Certains de ces vasodilatateurs sont aussi des hypotenseurs.

Tableau 5

Nom générique	*Nom commercial*
VASODILATATEURS PERIPHERIQUES	
1) PAPAVERINE	
2) PARASYMPATHICOMIMETIQUES	
Acétylcholine	Dilvasene ®
Iodure d'oxapropanium	
3) SYMPATHICOLYTIQUES	
Benzylimidazoline	Priscol ®
4) AUTRES VASODILATATEURS SPECIALISES	
Benzene sulfonate de cobalt	Cobaltyl ®
Cyclandelate	Cyclospasmol ®
Isoxsuprine HC1	Duvadilan ®
Pyridylcarbinol	Ronicol ®

Tableau 6

Nom commercial	*Nom générique*
VASODILATATEURS PERIPHERIQUES CONTENANT DES BASES XHANTIQUES	
Athenol ®	Theobromine MG oleate + Nicotinate de Mg
Dilor ®	Diphylline
TCS ®	Theobromine Ca Salicylate + Salicylate de Ca phénobarbital

Tableau 7

Nom commercial	*Nom générique*
VASODILATATEURS PERIPHERIQUES A BASE D'ACIDE NICOTINIQUE	
Benizol ®	acide nicotinique pentylènetétrazol
Cerebro Nicin ®	acide nicotinique pentylènetétrazol niacinamide + vitamines
Ceremia ®	acide nicotinique papaverine HCl
Gerilid ®	acide nicotinique acide aminoacétique
Liponicin ®	acide nicotinique niacinamide + vitamines
Menic ®	acide nicotinique pentylènetétrazol
Nicotron ®	acide nicotinique acide aminoacétique
Nicyl ®	acide nicotinique
Roniacol ®	nicotinylalcool
Vastran ®	acide nicotinique + vitamines

La *papavérine* est un des alcaloïdes extraits de l'opium, elle relâche les fibres musculaires lisses des vaisseaux, elle est dépourvue des propriétés analgésiques de la morphine. Les spasmes de la circulation céphalique et, par suite, rétinienne, constituent son indication majeure. De très fortes doses peuvent entraîner des céphalées, de l'inappétence, de la constipation et un certain degré de stimulation centrale (Charlier et coll., 1961). Il est très difficile de se faire une idée précise de l'efficacité de la papavérine, comme des autres vasodilatateurs, dans le traitement du spasme de l'artère centrale (Havener, 1970). L'expérience clinique de l'utilisation des vasodilatateurs et les données expérimentales (Ellis et coll., 1964) font admettre que ce sont surtout les spasmes associés à une irritation directe (tel que l'embol) qui bénéficient des vasodilatateurs.

L'*acétylcholine* a une action généralement trop fugace pour être d'un intérêt thérapeutique. A une époque où cette substance a été utilisées en thérapeutique convulsivante, au début du choc acétylcholinique, une **mydriase** très large était observée assez paradoxalement (Dubois-Poulsen et coll., 1948). Des **hémorragies rétiniennes** en flammèches périartérielles ont été décrites par Coppez et coll. (1949), parfois importantes dans un cas de toxicomanie acétylcholinique observé par Sedan (1964).

L'*oxapropanium* (Dilvasène ®) est un vasodilatateur dix fois plus actif que l'acétylcholine, qui peut être ingéré. Il entraîne une dilatation artériolaire marquée. Son action **miotique** peut être neutralisée par l'atropine.

Les *sympathicolytiques* (Priscol ®). Ces substances sont moins utilisées, elles agissent à la terminaison de la fibre post-ganglionnaire et bloquent les effet α. Leur administration locale, oculaire peut causer du miosis et du ptosis (Walsh et coll., 1969).

2. Les Hypotenseurs.

A) La réserpine et ses dérivés.

Le tableau 8 rassemble des médications assez largement utilisées dans ce groupe de substances.

Tableau 8

Nom générique	*Nom commercial*
RESERPINE ET DERIVES	
Deserpidine (alcaloïde de *Rauwolfia canescens*)	Harmonyl ®
Methoserpidine	Décaserpyl ®
Rescinamine	Anaprel ®
Reserpiline (alcaloïde de *Rauwolfia vomitoria*)	Paratensiol ®
Reserpine	Réserpine ® Serpasil ®
Extraits totaux de *Rauwolfia Serpentina*	Rauwiloïd ® Rauwolfia ®

Les effets secondaires de ces substances font l'objet d'une partie du chapitre traitant des neuroleptiques.

a) *Les effets secondaires généraux.*

Les effets secondaires généraux sont rappelés brièvement ; hormis leur action dépressive centrale, ils peuvent être digestifs, sans gravité, avec tendance diarrhéique, ou plus graves provoquant un ulcère gastrique.

Leur action cardiovasculaire est bradycardisante et fortement hypotensive ; l'épuisement des stocks de noradrénaline et de sérotonine entraîne, en plus de l'hypotension, un défaut de réactivité au stress (Deleixhe, 1966).

b) *Les effets secondaires oculaires.*

Freedman et coll. ont décrit de la rougeur et de la dilatation de la face, du **larmoiement,** de l'enchifrènement nasal, un **miosis** persistant et des symptômes extrapyramidaux.

Des paralysies oculaires ont été décrites mais, semble-t-il, seulement chez des patients présentant des lésions cérébrales. Kline et coll. (1965) observent ces paralysies dans un syndrôme mésoencéphalique avec (hyperthermie) signes de décérébration. Fuldauer (1959) a décrit des spasmes toniques des muscles, analogues à des **crises oculogyres,** chez une schizophrène sous traitement par réserpine.

Expérimentalement, chez l'animal, le miosis est un signe précoce d'action de la réserpine et aussi, le dernier à disparaître. Il serait presque certainement d'origine centrale chez le chat où il disparaît après

ablation du ganglion ciliaire (Reuse, 1961). Le **ptosis** peut être causé par la réserpine, par un mécanisme probable de dépletion de la noradrénaline ; le ptosis de la souris est un test de l'activité réserpinique. Des substances comme la chlorpromazine (composé alpha sympatholytique) augmentent le ptosis induit par la réserpine et inversement, des substances antihistaminiques s'opposent à l'effet de la réserpine par leur action adrénergique (Aceto et coll., 1961). La *réserpine* pourrait diminuer les symptômes de l'hyperthyroïdie (fixité du regard, rétraction des paupières, diminution de convergence) par administration orale ou intramusculaire (Leopold, 1968). Dorian et coll. (1964) ont constaté que la réserpine, tout comme d'ailleurs la *guanéthidine* (voir plus loin le groupe des sympathoplégiques), appliquées à l'œil, entraînent un syndrome de Claude Bernard-Horner typique avec ptosis, miosis et hypersensibilité aux substances adrénergiques ; l'effet de la réserpine est long, une ou deux semaines ; celui de la guanéthidine dure un jour ou deux.

Drance (1962) cite l'observation d'**hémorragies rétiniennes** avec diminution du taux des plaquettes dans un groupe de vingt-deux patients traités par les alcaloïdes de Rauwolfia ; il est possible que ces substances détachent la sérotonine des plaquettes et favorisent ainsi les hémorragies.

Les alcaloïdes de Rauwolfia administrés par voie générale ont un effet hypotenseur modéré mais significatif sur la tension oculaire, mis en évidence notamment par Kaplan et coll. (1957), à la fois chez le sujet normal et glaucomateux, par des mécanismes différents. Ces modifications tensionnelles ne sont pas cliniquement significatives pour Peczon et coll. (1964).

B) Les Hydrazinophtalazines.

Le tableau 9 identifie deux hydrazinophtalazines utilisées en thérapeutique hypotensive ; l'Adelphan ® est une association avec la réserpine.

Tableau 9

Nom générique	*Nom commercial*
Dihydrazinophtalazine	Nepresol ®
Dihydrazinophtalazine + Réserpine	Adelphan ®

Expérimentalement, chez l'animal, ces substances provoquent une chute de pression artérielle, de la tachycardie et une augmentation du débit cardiaque (Charlier et coll., 1961).

L'effet de l'hydralazine se situe directement sur la musculature lisse des artérioles.

Cliniquement, beaucoup de patients ne répondent pas par une baisse tensionnelle et les effets secondaires sont fréquents.

a) *Effets secondaires généraux.*

On peut observer des céphalées, des nausées, de la nervosité et des palpitations. Ces substances peuvent provoquer des accidents coronariens et sont donc proscrites chez l'angineux hypertendu. Chez de rares patients, une symptomatologie de lupus érythémateux peut apparaître ; la mise en évidence d'anticorps anti-hydralazine a prouvé le caractère immunologique de l'affection qui régresse presque toujours après l'arrêt du traitement (Deleixhe, 1966).

Raskin et coll. (1965) décrivent une neuropathie par déficience en pypridoxine (vitamine B_6) provoquée par l'hydralazine.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Thomas et coll (cités par Voisin et coll., 1965) ont décrit une **conjonctivite** de type folliculaire, accompagnée de prurit qui a persisté chez deux patients pendant le traitement par l'hydrochlorure d'hydralazine, Grant (1962) cite l'éventualité d'un **œdème des paupières** avec **larmoiement** et **vision brouillée**.

C) **Les Sympatho et Ganglioplégiques.**

Le tableau 10 groupe une série de ces substances qui ont une action commune déplétive sur le système sympathique, mais par des modalités qui peuvent être différentes.

Tableau 10

Nom générique	*Nom commercial*
Methyl dopa	Aldomet ®
	Presinol ®
Betanidine (sulfate)	Estabal ®
Chlorisondamine	Ecolide ®
Debrisoquine (sulfate)	Declinax ®
Guanethidine	Ismeline ®
Guanoxan (sulfate)	Envacar ®
Hexamethonium	Hexanium ®
Mecamylamine	Mevasine ®
Trimétaphan	Arfonad ®
Pempidine	Tensoral ®

1) Les *ganglioplégiques.*

Ces substances inhibent la conduction ganglionnaire sympathique et parasympathique. Ce sont : Arfonad ®, Ecolide ®, Hexanium ®, Mévasine®, Tensoral ® (tableau 10).

Ils sont actuellement assez peu utilisés en pratique courante, leur action sur la pression artérielle est certaine mais ils ont des effets secondaires généraux importants.

a) *Effets secondaires généraux.*

Ils entraînent un hypotension orthostatique qui peut faire courir le risque d'un déficit d'irrigation cérébrale. Ils peuvent induire une symptomatologie de Parkinson et un délire d'intoxication. Ils réduisent la filtration glomérulaire et favorisent la rétention urinaire. Ils diminuent le débit coronarien et aussi la motilité intestinale au point d'entraîner un ileus paralytique.

Ils peuvent provoquer une insuffissance respiratoire progressive et irrréversible due à un épaississement fibreux des parois alvéolaires (Deleixhe, 1966).

b) *Effets secondaires oculaires.*

La pression oculaire peut être diminuée par ces substances (Drucker et coll., 1950 ; Barnett, 1952 ; Cameron et coll., 1952 ; Grant, 1956 ; Offret et coll., 1963). Cette diminution est transitoire et il est vraisemblable qu'elle soit secondaire à l'hypotension artérielle.

Les troubles de la vision ont été fréquemment décrits et sont dus à une parésie de l'accommodation associée souvent à une mydriase (Walsh et coll., 1969 ; Grant, 1962). Ces troubles visuels sont réversibles et cessent à l'arrêt de l'ingestion des médicaments. Dans certains cas, la vision brouillée est en rapport avec l'hypotension posturale souvent provoquée par ces substances. Cette amaurose transitoire est mentionnée par Crews (1969). Dans de rares cas. les séquelles visuelles ont été plus graves ; Bruce (1955), a observé une cécité définitive à la suite d'une injection intramusculaire d'*hexamethonium* chez un jeune hypertendu essentiel ; un cas de Goldsmith et coll. (1952) a présenté une amaurose dont la récupération resta incomplète. Les troubles visuels mineurs peuvent être améliorés par la pilocarpine (Darvill et coll., 1957).

Grossmann et coll. (1969) ont observé une vision troublée au cours d'un traitement associé par *hydralazine et hexamethonium* ; dans ce cas, qui avait subi une sympathectomie, il s'agissait d'un spasme modéré d'accommodation (myopie-1,25) qui s'accompagnait de mydriase transitoire. La cycloplégie a entraîné une disparition de la myopie et restauré la vision. Le blocage sympathique a eu un effet plus marqué chez ce patient sympathectomisé.

Tout comme la réserpine, l'*hexamethonium* améliore les symptômes oculaires de thyrotoxicose ; ce traitement qui nécessite des doses plus fortes que chez l'hypertendu, réclame une surveillance étroite (Leopold, 1968).

2) Les *sympathoplégiques.*

Ces substances bloquent électivement le système nerveux sympathique et diminuent le taux des catécholamines au niveau du cœur et des vaisseaux. Elles sont beaucoup plus utilisées. Ce sont : (tableau 10)

Darenthin ®, Esbatal ®, Guanoxan ®, Isméline ®.

a) *Effets secondaires généraux.*

L'hypotension orthostatique est une cause de malaises : asthénie, vertiges, lipothymies, syncopes parfois compliquées d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance coronarienne. Ces médications réduisent le débit rénal et paraissent douées d'une certaine toxicité pour les centres nerveux. Elles peuvent favoriser une tuméfaction bénigne des parotides, de l'enchifrènement nasal et de l'entérite. Le déficit d'éjaculation, voire l'impuissance sont beaucoup moins bien acceptés par le patient et constituent souvent la cause d'abandon de la médication (Deleixhe, 1966).

b) *Effets secondaires oculaires.*

Parmi ces substances, c'est surtout la guanéthidine (Isméline ®) qui a retenu l'attention des ophtalmologistes.

Elle libère des catécholamines au niveau des terminaisons nerveuses et interfère avec la synthèse ultérieure de celles-ci ; elle produit ainsi une sympathectomie chimique précédée par une libération de catécholamines (Drance, 1970).

Administrée par voie générale, elle peut provoquer une irritation douloureuse des yeux avec **injection conjonctivale** (Bauer et coll., 1961). D'autres auteurs observent également une gêne oculaire douloureuse associée à un **miosis** et à un **ptosis** (Frohlich et coll., 1960 ; Lichtlen et coll., 1960).

Keates et coll. (1960 ont observé après injection intraveineuse d'Isméline ® chez le sujet normal, une diminution de la **pression oculaire** de 2 à 4 mm, qui s'établit en 2 à 3 heures et qui disparaît après 8 heures. Chez les patients glaucomateux, l'action hypotensive est observée surtout pour le glaucome à angle ouvert.

L'action de l'Isméline ® par administration locale, en collyre de 2 à 10 % fait l'objet d'observations intéressantes cliniques et expéri-

mentales (Küchle, 1961 ; Kutschera, 1961 ; Stepanik, 1961 ; Oosterhuis, 1962).

L'action de la guanéthidine sur la dynamique de l'humeur aqueuse a fait l'objet de controverses.

Stepanik (1961) et Kutschera (1961) observent une diminution de la facilité d'écoulement, tandis que pour d'autres (Castren et coll., 1962 ; Bonomi et coll., 1963 ; Grande, 1963 ; Verdi et coll., 1964) il s'agit d'une diminution de la sécrétion aqueuse. Bonomi et coll. (1965, 1967), ont montré que l'effet de la guanéthidine sur la dynamique aqueuse est diphasique : pendant les premieres heures après l'administration locale (solution à 10 %), la libération intraoculaire de norépinéphrine entraîne une mydriase et une augmentation de la facilité d'écoulement transitoires ; par après, la perte du stock tissulaire de norépinéphrine entraîne un miosis et une diminution de sécrétion de l'humeur aqueuse.

La diminution de pression oculaire par la guanéthidine reste faible et le plus souvent insuffisante pour être utilisée en clinique (Drance, 1970) sauf peut-être en association médicamenteuse avec la pilocarpine par exemple (Niemeyer, 1967; Castren et coll., 1968 ; Psilas et coll., 1969).

L'application locale n'entraîne aucun trouble d'accommodation mais parfois, de l'irritation conjonctivale et parfois une kératite ponctuée superficielle (Drance, 1970).

En 1964, Dorian et coll. ont constaté qu'une goutte d'une solution de guanéthidine à 10 % instillée dans les yeux de patients normaux provoque un syndrome de Claude Bernard-Horner partiel avec miosis, ptosis et dilatation vasculaire conjonctivale discrète.

En se basant sur cette observation Gay et coll. (1966) ont instillé cette solution chez sept patients présentant une atteinte thyroïdienne avec rétraction palpébrale ; cette dernière diminue dès la sixième ou huitième heure. L'effet dure trente six heures ; l'action est cumulative et maximale après deux ou trois jours ; il y a un miosis concomitant. Cette action constitue actuellement l'indication principale de l'utilisation clinique de cette substance *in loco* (Drance, 1970).

3) *L'alpha-méthyldopa* est un inhibiteur de la décarboxylase ; la décarboxylation d'acides aminés aromatiques étant bloquée, la production des catécholamines (la norépinéphrine et la sérotonine) est réduite.

C'est en réalité un « faux neurotransmetteur », en lieu et place de la noradrénaline.

a) *Effets secondaires généraux.*

Parmi ceux-ci, on peut citer de la somnolence, de l'obstruction nasale, de l'impuissance, des troubles digestifs, une rétention hydrique qui peut entraîner une décompensation cardiaque (Deleixhe, 1966).

b) *Effets secondaires oculaires.*

Expérimentalement et cliniquement, des observations ont recherché l'action de la substance sur la **pression oculaire** ; cette action n'est pas significative, ni chez l'animal, ni chez le sujet normal, ni chez le glaucomateux (Laibson et coll., 1962 ; Peczon, 1965 ; Ellis, 1967). Okun (1966) parle de **« troubles visuels »** sans les définir dans quatre cas traités par méthyldopa.

D) **Les inhibiteurs de la M.A.O.**

Ces substances sont étudiées plus spécialement dans un autre chapitre. Une de ces substances, la pargyline (Eudatine ®), diminue la pression sanguine.

a) *Effets secondaires généraux.*

Sutnick et coll. (1964) ont décrit trois cas traités qui ont présenté une hypotension orthostatique, de la nervosité et des réactions psychiques.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Il faut noter surtout de la **mydriase,** des réflexes pupillaires lents à la lumière, et des **mouvements oculaires** hyperactifs observés au cours d'un empoisonnement chez un jeune enfant (Lipkin et coll.)

E) **Les dérivés de l'imidazoline.**

Une de ces substances est utilisée comme hypotenseur, la *clonidine* (Catapressan ®) pour laquelle une toxicité oculaire particulière n'est pas mentionnée chez l'homme alors que des lésions rétiniennes ont été observées chez le rat (Conolly, 1970).

F) **Hypotenseurs divers.**

Ils sont utilisés plus rarement et sont groupés dans le tableau 11.

Tableau 11

Nom générique	*Nom commercial*
Alcaloïdes de l'ergot	Hydergine ®
Alcaloïdes de Veratrum	
— album	
— viride	
Oxprenolol	Trasicor ®
Phenoxybenzamine (hydrochloride)	Dibenzylline ®
Propranolol	Indéral ®
Raubasine	Hydrosarpan ®

1) *Les alcaloïdes de l'ergot.*

C'est l'Hydergine ® qui est utilisée comme hypotenseur et aussi, vasodilatateur.

Rappelons brièvement que l'ergot est un champignon (*Claviceps purpurea*) qui contamine le seigle entreposé dans des locaux humides. Les pays d'Europe qui ont cultivé le seigle pour utiliser sa farine dans la fabrication du pain, ont connu, au cours des siècles, des épidémies d'ergotisme, le mal atteignant alors des centaines ou des milliers d'individus.

a) *Effets secondaires généraux.*

En période épidémique, deux types d'ergotisme pouvaient se rencontrer :

1) la forme gangreneuse ;

2) la forme convulsive.

Les deux symptomatologies s'accompagnent de fatigue, diarrhée et vomissements et entraînent l'exitus dans 10 à 20 % des cas.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Les épidémies d'*ergotisme* ont sévi jusqu'au XIX^{e} siècle ; au cours de certaines épidémies, la cataracte est signalée comme complication oculaire.

Scott (1962) a revu les travaux antérieurs au sujet de cette cataracte et conclut qu'il n'y a pas un seul cas de cataracte rapporté après l'utilisation de l'ergot et de ses alcaloïdes chez l'homme ou chez l'animal dans des conditions expérimentales utilisant même des doses toxiques.

Dans de rares cas, une **cyclopégie** et une **hypermétropie** faible ont été observées après absorption d'une médication contenant de l'ergot (Schneider, 1902, cité par Grant, 1962). Grant (1962) cite des observations d'œdème discret de la rétine et de rétrécissement de vaisseaux artériels. Ces symptômes sont réversibles. Kravitz (1935) a décrit une **névrite optique** bilatérale avec œdème papillaire et rétinien postérieur, sans hémorragie, la vision a continué à diminuer après arrêt du traitement qui n'utilisait cependant aucune dose excessive.

Récemment, Gastaldi (1969) a observé une intoxication chronique à l'ergotamine avec altérations vasculaires ; l'ERG ayant un tracé normal.

Plusieurs auteurs (Posner, 1950 ; Diotallevi et coll., 1964) ont utilisé l'Hydergine ® par voie générale et localement dans différents types de glaucome ; les résultats tensionnels sont généralement bons mais de courte durée.

2) *Les alcaloïdes de Veratrum.*

On utilise en clinique les racines de l'ellébore vert, d'origine américaine (*Veratrum viride*) et de l'ellébore blanc d'origine européenne (*Veratrum album*).

a) *Effets secondaires généraux.*

Ces alcaloïdes entraînent une hypotension sans dépression des réflexes vasomoteurs, les accidents d'hypotension orthostatique sont absents. On note une diminution du débit cardiaque qui constitue un effet indésirable. Le volume urinaire est abaissé par une diminution du débit rénal. Il semble qu'un tiers seulement des sujets hypertendus ainsi traités accusent une amélioration ; un autre tiers présente des nausées, des vomissements, de la contriction de la glotte et du thorax et des paresthésies (Charlier et coll., 1961).

b) *Effets secondaires oculaires.*

Ces substances peuvent avoir une action toxique neuro-musculaire, en perturbant la transmission de l'influx nerveux à la plaque motrice des muscles squelettiques et oculaires.

Les alcaloïdes de *Veratrum* utilisés dans le traitement de l'hypertension entraînent des **désordres neuro-musculaires** qui imitent la myotonie ou la neuropathie périphérique épisodique (Kolb et coll., 1961, cités par Walsh et coll., 1969).

On a observé une **mydriase** (Rathway, 1960) qui est susceptible d'induire probablement la vision trouble réversible qu'ont décrite Beasley et coll. (1954), au cours d'une intoxication chronique.

3) *La dibenzyline.*

Cette substance est un sympatholytique qui agit sur la cellule effectrice en bloquant les récepteurs alpha. Il y a peu d'activité adrénergique bêta au niveau de l'iris, il s'ensuit que les substances qui agissent uniquement sur les récepteurs bêta ont un effet négligeable sur la pupille, par contre, elles agissent plus sur le **muscle ciliaire** qui a une activité adrénergique bêta probablement plus importante.

Pour Walsh et coll. (1969) il est à peu près certain, que même en application locale, la dibenzyline n'a pas d'effet miotique et n'entraîne pas de ptosis.

4) *Le propranolol.*

Cette substance est un sympatholytique bloquant les effets bêta. Drance (1970) a revu récemment les observations faites sur son **action hypotensive oculaire.** Philips et coll. (1967) ont constaté une diminu-

tion de la pression oculaire après injection intraveineuse tandis que Coté et coll. (1968) constatent cette diminution après administration orale à des doses qui sont trois à dix fois moins fortes que celles utilisées en cardiologie.

Cet abaissement de la tension oculaire est assez important et Coté et coll. (1968) l'ont utilisé dans le traitement de quelques cas de glaucome ; ces auteurs constatent aussi que la diminution de pression ocu-

Tableau 12

Nom commercial	*Nom générique des constituants*
ASSOCIATIONS D'HYPOTENSEURS	
Anaprel F. ®	Rescinamine + Trimetazidine
Eleblan-Rauwolfia ®	Alcaloïdes esters de veratrum album + Alcaloïdes totaux de Rauwolfia Serpentina
Euraulfia ®	Réserpine + Rescinamine
Hypotan Réserpine ®	Réserpine + sulfate double d'acétyl β méthylcholine et de magnésium
Médiostat ®	Alcaloïdes totaux de Rauwolfia Serpentina + rutine
Mio Pressin ®	Poudre de Rauw. Serp. + protoveratrine + dibenzyline
Normatensyl ®	Pempidine + hydrocarbazine
Saparel ®	Alcaloïdes totaux de Rauwolfia Serpentina + Hesperidine + Hesperidine methylchalcone + œsculoside + complexe flavonique
Sedo T.A. ®	Réserpine + Phenobarbital + Meprobamate + Theophylline
Serpasil - Apressoline ®	Reserpine + Hydralazine
Tritan ®	Alcaloïdes totaux Rauw. + acide ascorbique + orthosiphon + chélates magnésiens flavoniques

N.B. : Les associations diurétiques et hypotenseurs sont énumérées dans le chapitre traitant des diurétiques.

laire est parallèle à la diminution de la tension générale, ce fait est préjudiciable dans le traitement du glaucome.

Le propranolol doit être utilisé avec précaution pour obtenir la diminution de pression oculaire, sans chute tensionnelle générale.

Un autre inconvénient se manifeste également par un certain degré d'accoutumance qui réclame une augmentation de la dose.

* * *

Certaines médications actuellement utilisées sont constituées d'une association de plusieurs hypotenseurs, un certain nombre d'entre elles sont énumérées dans le tableau 12.

3. LES VASOPRESSEURS

Certains d'entre eux sont analeptiques, c'est-à-dire stimulant du centre respiratoire au niveau du bulbe. Les substances principales sont colligées dans le tableau 13.

Tableau 13

Nom générique	*Nom commercial*
VASOPRESSEURS SYMPATHICOMIMETIQUES OU AMINES PRESSIVES ET STIMULANTS	
Chlorhydrate de I-(3 oxypheny) II oxy 2 ethylaminoéthane	Effortil ®
Ephedrine et dérivés	Ephétonine ® Sanédrine ®
Mephentermine	Wyamine ®
Metaraminol	Aramine ®
Méthoxamine HCl	Vasoxyl ®
Méthyltyramine	Parédrine ®
Noradrénaline bitartrate	Lévartérénol ® Lévophed ®
Phényléphrine	Adrianol ® Métasympatol ® Néosynéphrine ®
Sulfate de β paraoxyphenyl-isopropylméthylamine	Pholédrine ® Pressitan ® Véritol ®
Synéphrine	Sympatol ®
VASOPRESSEURS POLYPEPTIDIQUES	
Angiotensine amide	Hypertensine ®
Phénylalanine-lysine	Octapressine ®
DERIVES THEOPHYLLINIQUES	
Aminoalkylthéophyllines	Akrinor (mélange de 2 dérivés théophylliniques I et II)

Les bases xanthiques théobromine et théophylline, dont il a été question au chapitre des diurétiques sont des analeptiques ; la caféine également, et certains dérivés théophylliniques.

Beaucoup de ces médications sont des amines sympathicomimétiques dont l'effet stimulant élève modérément la pression artérielle, tonifie le myocarde en élevant peu la fréquence cardiaque, favorise la nutrition du myocarde en augmentant le débit des coronaires. Elles ont également une action respiratoire et rénale, en améliorant la ventilation pulmonaire et la diurèse. L'éphédrine, le Sympatol ®, la méthoxamine, le Néosympatol sont parmi les meilleurs analeptiques. L'adrénaline, à action trop violente, ne répond pas à ces critères.

a) *Effets secondaires généraux.*

Ceux-ci s'observent surtout après un surdosage avec symptômes nerveux et cardiovasculaires. Les troubles gastro-intestinaux plus ou moins sévères sont généralement la règle (Haddad, 1967).

b) *Effets secondaires oculaires.*

L'intoxication par les substances sympathomimétiques peut entraîner une vision trouble par la **mydriase,** qu'elle provoque, mais il n'y a pas de troubles de l'accommodation. Cette mydriase peut provoquer une crise aiguë de **glaucome** chez des patients prédisposés par une chambre antérieure étroite.

Il n'y a pas d'action toxique spécifique décrite au niveau des éléments rétiniens par ces substances. Il est vrai que les accidents toxiques généraux sont le plus souvent aigus. Cependant, récemment, François et coll. (1969) ont observé par une étude électrophysiologique chez le lapin, que l'adrénaline a une action toxique sélective sur l'**épithélium pigmentaire de la rétine.**

Rappelons ici brièvement que, en 1925, Hamburger a montré qu'un collyre à l'adrénaline à 2 % abaisse la pression oculaire des glaucomateux. De très nombreuses investigations ont cherché le mode d'action de ces substances appliquées localement. Cette application locale ne fait pas l'objet de ce travail ; mentionnons toutefois, que l'action hypotensive est due à une diminution de sécrétion de l'humeur aqueuse indépendante de l'action vasoconstrictice de ces sympathicomimétiques (Weekers et coll., 1955). Un second mécanisme d'action apparaît après quelques mois de traitement et consiste en une augmentation de la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse (Becker et coll., 1961 ; Ballantine et coll., 1961). Cette augmentation de la facilité d'écoulement semble due à une action sur l'innnervation du trabéculum scléral (Sears et coll., 1964 ; Barany et coll., 1968).

BIBLIOGRAPHIE

ACETO, M.D., HARRIS, L. — Effect of various on reserpine induced blepharoptosis. *Toxic Appl. Pharmacol.*, 1965, 7, 329.

BABEL, J., STANGOS, N. — Lésions oculaires iatrogènes ; l'action d'un nouveau médicament contre l'angor pectoris. *Arch. dOphtalmologie, Paris,* 1970, 30, 198.

BARANY, E.H. — Topical epinephrine effects on true outflow resistance and pseudo facility in vervet monkeys studied by a new anterior chamberperfusion technique. *Invest. Ophthal.*, 1968, 7, 88.

BARNETT, A.J. — Ocular effects of methonium compounds. *Brit. J. Ophthal.*, 1952, 36, 593.

BAUER, G.E., CROLL, F.J.T., GOLDRICK, R.B., JEREMY, D., RAFTOS, J., WHYTE, H.M., YOUNG, A.A. — Guanethidine in treatment of hypertension. *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 410.

BEASLEY, J., ROBINSON, K. — Intolerance to veriloid. *Brit. Med. J.*, 1954, 316.

BECKER, B., PETITT, T.H., GAY, A.J. — Topical epinephrine therapy of open-angle glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1961, 66, 219.

BECKER, B. — Ouabain and aqueous humor dynamics in the rabbit eye. *Invest. Ophthal.*, 1967, 2, 325.

BONAMOUR, G., BONNET, M., BOUATTOUR, A. — Lésions cornéennes au cours du traitement par la cordarone. *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1970, 70, 534.

BONOMI, L., DI COMITE, P. — Richerche tonografiche sull'azione della quanetidina in occhi glaucomatosi. *Ann. Ottal.*, 1963, 89, 281.

BONOMI, L., DI COMETE, P. — Effect of guanethidine and other sympatholytic drugs. *Amer. J. Ophthal.*, 1965, 59, 544.

BONOMI, L., DI COMETE, P. — Outlow facility after guanethidine sulfate administration. *Arch. Ophthal.*, 1967, 78, 337.

BONTING, S.L. — Possible usefulness of cardiac glycosides in treatment of glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1962, 68, 227.

BONTING, S.L., SIMON, K.A., HAWKINS, N.M. — Studies on sodium - potassium activated adenosine triphosphatase : I quantitative distribution in several tissues of the cat. *Arch. Biochem.*, 1961, 95, 416.

BONTING, S.L., CARAVAGGIO, L.L., CANADY, M.R. — Studies on sodium - potassium activated adenosine triphosphatase : X. Occurence in retinal rods and relation to rhodopsin. *Exp. Eye. Res.*, 1964, 3, 47.

BOUATTOUR, A. — Les manifestations ophtalmologiques au cours du traitement à l'Amiodarone. *Thèse* Montpellier 1970.

BROEKHUYSEN, J., DELTOUR, G., GHISLAIN, M., DELBRUYERE, M. — *Biochem. Pharmacol.*, 1967, 16, 2077.

BROEKHUYSEN, J., LARVEL, R., DEBRUCQ-LARVEL, A., DELTOUR, G. — Influence de l'amiodarone sur les réserves énergétiques du myocarde chez le rat. *Biochem. Pharmacodyn.*, 1967, 16, 2069.

BROEKHUYSEN, J. et coll. — Recherche dans la série des benzofuranes. XXXVII. Etude comparée du transit et du métabolisme de l'amiodarone chez diverses espèces animales et chez l'homme. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1969, 177, 340.

BROEKHUYSEN, J., SION, R., PACCO, M., JUNBLUTH, L. — Etude de la kératopathie de 1969 à 1971 ; communications personnelles.

BRUCE, G.M. — Total permanent blindness following administration of hexamethonium chloride. *Arch. Ophthal.*, 1955, 54, 422.

CAMERON, A.J., BURN, R.A. — Hexamethonium and glaucoma. *Brit. J. Ophthal.*, 1952, 36, 482.

CARAPANCEA, M. — Manifestations et mécanismes neuro-psycho-ophtalmologiques de l'intoxication digitalique. *Rev. oto-neuro-ophtal.*, 1967, 39, 433.

CARROLL, F.D. — Visual symptoms caused by digitalis. *Amer. J. Ophthal.*, 1945, 28, 373.

CASTREN, J.A., POHJOLA, S. — Guanethidine and aqueous humour dynamics. *Acta Ophthal. Kbh.*, 1962, 40, 358.

CASTREN, J.A., POHJOLA, S., PAKARINEN, P., KARJALAINEN, K. — Guanethidine (Ismelin) in the therapy of glaucoma. *Ophthalmologica,* 1968, 155, 194.

CHARLIER, R., DALLEMAGNE, J. — « Vaisseaux systématiques » Pharmacodynamie Biochimique. *Sciences et Lettres* Ed. Liège, 1961, p. 906-927.

CHARLIER, R., DELTOUR, G., BAUDINE, A. — Antagonisme de l'amiodadarone vis-à-vis de certains effets cardiovasculaires et métaboliques des catecholamines chez le chien. *Arch. Inst. Physiol. Biochim.,* 1967, 75, 508.

CHARLIER, R., DELTOUR, G., BAUDINE, A., CHAILLET, F. — Pharmacology of amiodarone, an anti-anginal drug with a new biological profile. *Arzn. Farsch.,* 1968, 18, 1408.

CONOLLY, M.E. — *Catapres in hypertension.* General discussion, Butherworths ed., 1970.

COPPEZ, C., MARTIN, P., MARTIN, C. — Thrombose cérébrale avec hémianospie traitée par l'héparine et l'acétylcholine. *Acta Clin. Belg.,* 1949, 4, 407.

COTE, G., DRANCE, S.M. — The effect of propranolol on intra-ocular pressure. *Canad. J. Ophthal.,* 1968, 3, 207.

COZIJNSEN, M., PINCKERS, A.J.I.G. — Ophthalmological aspects of digitoxin intoxication. *Med. T. Geneesk.,* 1969, 113, 1735.

CREWS, S.J. — Some aspects of retinal drug toxicity. *Ophthalmologica,* 1969, 158, 232.

DARVILL, F.T., BOKKA, J.L. — Chlorisondamine (Ecolid) chloride in medical treatment of severe hypertension. *J.A.M.A.,* 1957, 163, 429.

DEARING, W.H., et coll. — Cité par ROBERTSON et Coll., 1966.

DELEIXHE, A. — Effets secondaires des hypotenseurs. *Revue Méd. de Liège,* 1966, XXI, 545.

DELEIXHE, A., DELREE, G. — A propos d'une nouvelle substance antiangineuse : l'amiodarone. *Rev. Médicale de Liège,* 1969, 24, 377.

DELTOUR, G. — Dérivés hydrobenzofuraniques d'intérêt pharmacologique et thérapeutique. *Actualités pharmacol.,* 1968, 21, 117.

DELTOUR, G., BINON, F., TONDEUR, R., GOLDENBERG, G., HENAUX, E., SION, R.R., DERAY, E., CHARLIER, R. — Activité coronararodilatatrice de dérivés aloylés et amino alcoxylés du benzoyl - 3 - benzofurane. *Arch. int. Pharmacodyn.,* 1962, 139, 247.

DEMEY, D., DERNIER, J., BLOCK, P., PAESMANS, M. — Etude clinique de la lidoflazine. *Brux. Med.,* 1970, 50, 639.

DENDEN, A. — Elektroretinographische Spektralensensitivität bei Farbigschen nach Acetyldigitoxinbehandlung. *Graef. Arch. Ophthal.,* 1962, 165, 185.

DENDEN, A. — Zur Frage der heredo-familiären Hornhautwirbelbidung. *Graefes Arch. Ophthal.,* 1964, 166, 509.

DEODATI, F., BEG, P., CUQ, G., VERGNES, R. — Thésaurismose cornéenne par traitement au chlorhydrate d'amiodarone. *Bull. Soc. Ophthal. Fr.,* 1969, 69, 967.

DESCAMPS, F. — Dangers de certaines thérapeutiques en ophtalmologie. *Clin. Ophtal.,* 1969, 4, 101.

DIOTALLEVI, M., AURICCHIO, G. — Azione dell'hydergina su occhi umani affeti da varie forme di ipertensione. *Ann. Ottal.,* 1964, 90, 322.

DORIAN, W., SCHIRMER, K.E. — Guanéthidin and pupillary reaction. *Canad. Med. Ass. J.,* 1964, 90, 932.

DRANCE, S.M. — Ophthalmic pharmacology and toxicology. *Arch. of Ophthal.* 1962, 68, 147.

DRANCE, S.M. — Use of sympathomimetic and sympathologic agents in the management of the glaucomas. - Symposium on ocular pharmacology and therapeutics. *Trans. of the N.-Orleans Acad. of Ophthal.,* The C.V. Mosby cy Saint-Louis, 1970, p. 123, 131.

DRUCKER, A.P., SADOVE, M.S., UNNA, K. — Ocular manifestations of intravenous tetraethyl ammonium chloride in man. *Amer. J. Ophthal.,* 1950, 33, 1564.

DUBOIS-POULSEN, A., LEROY, J., KOUPERNIK, G. — La mydriase du choc acethylcholinique. *Bull. Soc. Opht. Paris,* 1948, 285.

DUKE-ELDER, W.S. — *Text-Book of ophthalmology*. Vol. 6, St Louis C.V. Mosby Co., 1954, 6848.
ELLIS, P.P. — Ocular pharmacology and toxicology. *Arch. Ophthal.*, 1967, 78, 534.
ELLIS, P.P., LENDE, R.A. — Induced spasm in the retinal arterioles of cats. *Arch. Ophthal.*, 1964, 71, 706.
FAIVRE, G., BODINOT, R., HUA, G., SCHMIDT, C. — Traitement de 40 coronaropathies par le L 3428 (Amiodarone). *Ann. Médicales de Nancy*. 1969, 8, 149.
FLEISCHER, B. — Über eine eigenartige bisher nicht bekannte Hornauttrübbung. *Graefes Arch. Ophthal.*, 1910, 77, 136.
FRANÇOIS, J. — Fleischer's vortex corneal dystrophy. In « Heredo-familial corneal dystrophies ». *Trans. Ophthal. Soc. U.K.*, 1966, 86, 367.
FRANÇOIS, J. — Cornea verticillata. *Bull. Soc. belge Ophtal.*, 1968, 150, 656.
FRANÇOIS, J., JÖNSAS, C., DE ROUCK, A. — Studies of the effect of levorenine on the electroretinogram and electro-oculagrom in rabbits. *Amer. J. Ophthal.*, 1969, 68, 119.
FRANÇOIS, J. — Cornea Verticillata. *Documenta Ophthalmologica*, 1969, 27, 235.
FREEDMAN, D.X., BENTON, A.J. — Persisting effects of reserpine in man. *New Eng. J. Med.*, 1961, 264, 529.
FROHLICH, E.D., FREIS, E.D. — *Symposium on guanethidin*. Ed. par Ciba, 1960, p. 30.
FULDAUER, M.L. — Ocular spasms caused by reserpine. *Nederl. T. Geneesk.*, 1959, 103, 110.
GASTALDI, G.M. — Rilievi oftalmologici in un caso di intossicazione da ergotamina. *Minerva oftal.*, 1969, 11, 176.
GAY, A.J., WOLKSTEIN, M.A. — Topical guanethidine therapy for endocrine lid retraction. *Arch. Ophthal.*, 1966, 76, 364.
GERBER, M. — Disturbances of vision caused by digitalis preparations. *J. Amer. Geriat. Soc.*, 1957, 5, 668.
GERRA, V. — Contributo allo studio della sindrome neuroftalmologica da intossicazione digitalica. *Minerva oftal.*, 1965, 7, 156.
GIBSON, C., SMITH, D.M., ALPERN, M. — n5 specificity in digitoxin toxicity. A case report. *Arch. Ophthal.*, 1965, 74, 154.
GIESLER, F., WOLFF. K. — Beitrag zur Xanthopsie nach digitalis. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1927, 79, 203.
GILLETTE, D.F. — Visual disturbances due to digitalis. *Trans. Amer. Ophthal.*, 1946, 44, 156.
GOODMAN, L.S., GILMAN, A. — The pharmacological basis of therapeutics. New York. The Macmillan Company, 1965 (Cités par WALSH et HOYT, 1969).
GRANDE, G.T. — Uso topico della guanetidina nella terapia del glaucoma. *Minerva Oftal.*, 1963, 5, 61.
GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye*. Springfield, Ill. Ch. C. Thomas Publ. 1962, p. 396.
GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye*. Springfield, Ill. Ch. C. Thomas Publ. 1962, p. 396.
GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye*. Springfield, Ill. Ch. C. Thomas Publ. 1962, p. 213-215.
GRÜBER, H. — Cornea verticillata. Eine einfach dominante Variante der Hornhaut des menschlichen Augen I. Mitt. *Ophthalmologica*, 1946, 111, 120.
GRÜTZNER, P. — Funktionsstörungen bei Digitalisintoxikation. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1970, 156, 260.
HADDAD, H.M. — Adverse effects of ophthalmic agents in pediatrics. *Ocular Therap*, I.H. Leopold ed. The C.V. Mosby Cy, St Louis, 1967, p. 46.
HAMBURGER, G. — Ersatzpräpanale für Adrenalin und ihre Bedeutung für die glaukom Behandlung. *Med. Klin.*, 1925, 40. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1925, 75, 513.

HARDEL, M., BAJOLET, A., GUERIN, R., GERARD, J., ELAERTS, J. — Résultats du traitement de la douleur angineuse de l'infarctus du myocarde et des coronarites par le chlorhydrate d'amiodarone. *Ann. Méd. de Reims,* 1969, 6, 161.

HAVENER, W.H. — *Ocular Pharmacology*. The C.V. Mosby Cy - Saint-Louis, 1970, p. 398-402.

HOLLWICH, F., GÜTH, V., DIECKHUES, B. — Die Wirkung von Digitalis auf den Ziliarmuskel. *Klin. Mbl. Augenhelik.,* 1967, 150, 540.

JACKSON, H. Jr., ZERFAS, L.G. — A case of yellow visions associated with digitalis poisoning. *Boston Med. Surg. J.,* 1925, 192, 890. Cité par ROBERTSON et Coll., 1966.

KAPLAN, M.R., PILGER, I.S. — The effect of rauwolfia serpentina derivatives on intraocular pressure. *Amer. J. Ophthal.,* 1957, 43, 550.

KAPPERT, A. — Therapeutische Erfahrungen mit Amiodarone bêi Angina pectoris. *Zeitschr. für Therapie,* 1969, nº 8.

KEATES, E.U., KRISHNA, N., LEOPOLD, I.H. — *Symposium on guanethidin.* Ed. par Ciba, 1960, p. 66.

KITTEL, V. — Zur Frage der Sehstörungen durch Digitalismedikation. *Ophthalmologica,* 1958, 136, 125.

KLINE, N.S. — BARSA, J., GOSLINE, E. — Management of side-effects of reserpine and combined reserpine-chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. Syst.,* 1955, 17, 352.

KOLB, E.J., KOREIN, J. — Neuromuscular toxicity of veratrum alkaloids. *Neurology,* (Minneap.), 1961, 11, 159. (cités par WALSH, F.K. et HOYT, W.F., 1969).

KRAVITZ, D. — Neuroretinitis associated with symptoms of ergot poisonning. Report of a case. *Arch. Ophthal.,* 1935, 13, 201.

KÜCHLE, H.J. — Zur lokalen Wirkung von Guanethidin (Ismelin) auf das gesunde und glaukomkranke Auge. *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1961, 139, 224.

KUTSCHERA, E. — Klinische Erfahrungen mit Ismelin. *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1961, 139, 324.

LAIBSON, P.A., KRISHNA, N., LEOPOLD, I.H. — Intraocular pressure studies with alpha methyldopa. *Arch. Ophthal.,* 1962, 68, 648.

LE BARRE, J. — Les Heterosides cardiaques. Pharmacodynamie biochimique. *Sciences et lettres,* ed. Liège, 1961, 870-891.

LAMBERT, B., DONN, A. — Effect of ouabain on active transport of sodium in the cornea. *Arch. Ophthal.,* 1964, 72, 525.

LANGDON, H.M., MULBERGER, R.D. — Visual disturbance after ingestion of digitalis. *Am. J. Ophthal.,* 1945, 28, 639.

LEOPOLD, I.H. — Trends in ocular therapy. The 23rd. Sanford S. Gifford lecture. *Amer. J. Ophthal.,* 1968, 65, 297.

LEOPOLD, I.H. — Ocular complications of drugs visual changes. *J.A.M.A.,* 1968, 205, 631.

LEYDER-FAIVRE, G. — L'atteinte cornéenne au cours du traitement par l'amiodarone. *Thèse de Doct. en Méd.,* Nancy 1969.

LICHTLEN, P., SCHAUB, F., BUHLMANN, A. — *Dtsch. med. Wschr.,* 1960, 85, 1249.

LIPKIN, D., KUSNICK, T. — Pargyline hydrochloride poisonning in a child. *J.A.M.A.,* 1967, 201, 57. (cité par WALSH et HOYT, 1969).

LUFKIN, M.W., HARISSON, C.E. Jr., HENDERSON, J.W., OGLE, K.N. — Ocular distribution of digoxin^3 H in the cat. *Amer. J. Ophthal.,* 1967, 64, 1134.

MILLER, H.A. — Kératopathie consécutive au traitement par cordarone (chlorhydrate d'amiodarone). *Bull. Soc. Opht. Fr.,* 1969, 69, 1059.

MONNIGER, R., PLATT, D. — Toxic amblyopia due to quinidine. *Amer. J. Ophthal.,* 1957, 43, 107.

MORAND, P., RAYNAUD, P., HENIN, J.M. — L'intoxication digitalique. *Clinique,* 1969, 64, 617.

MOREAU, P.G., PICHON, P. — Lésions cornéennes par Amiodarone. *Bull. Soc. Opht. Fr.,* 1970, 70, 538.

MORET, P.R., BOUFAS, D., FOURNET, P.G. — Propriétés pharmacologiques d'un nouvel antiangineux : l'Amiodarone. *Schweiz med. Wschr.*, 1969, 99, 1090.

MÜELLER-LIMMROTH, W., DIMAKOS, C. — Ein elektro-retinographischer Beitrag zur Deutung des Kornblumen phänomens unter Digitalis -Vergiftung. *Aerzt. Forsch.* 1966, 20, 286.

NIEMEYER, G. — Guanethidin in Kombination mit Pilocarpin bei Glaucoma Simplex. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1967, 150, 896.

NIVET, M. — L'amiodarone : traitement nouveau de l'angor pectoris. *Sem. Thér.*, 1968, 44, 551.

OFFRET, G., VALLETTA, J., COSCAS, G. — L'hypotension oculaire provoquée par l'hexamethonium. *Arch. Ophthal.*, 1963, 23, 381.

OKUN, R. et coll. — Effectiveness of methyldopa in hypertension. *Calif. Med.*, 1966, 104, 46.

OOSTERHUIS, J.A. — Guanethidine (Ismelin) in ophthalmology. *Arch.* Ophthal., 1962, 67, 140.

PECZON, J.D. — Clinical evaluation of digitalization in glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1964, 71, 500.

PECZON, J.D. — Effect of methyldopa on intraocular pressure. *Amer. J. Ophthal.*, 1965, 60, 82.

PECZON, J.D., GRANT, W.M. — Sedatives, stimulants and intraocular pressure in glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1964, 72, 178.

PEYRESBLANQUES, J. — Kératopathies par Amiodarone. *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1969, 69, 973.

PHILLIPS, C.I., HOWITT, G., ROWLANDS, D.J. — Propanol as ocular hypotensive agent. *Brit J. Ophthal.*, 1967, 51, 222.

PILZ, A. — Die drucksende Wirkung des Digoxins beim Glaukom. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1967, 151, 492.

POSNER, A. — The effect of certain hydrogenated alkaloids of ergot on glaucoma. *Amer. J. Ophthal.*, 1950, 33, 1551.

POST., R.L., MERRITT, C.R., KINSOLVING, C.R., ALBRIGHT, C.D. — *J. Biol. Chem.*, 1960, 235, 1796.

POTTER, M., VEDRINNE, J., PERROT, L., RESTOY, R. — L'intoxication digitalique massive. Ed. Masson Paris, 1964.

PSILAS, K., HOUBER, J.P. — Etude clinique de l'action sur la tension intra-oculaire et l'écoulement de l'humeur aqueuse d'une solution d'isméline 5 % et d'isméline 5 % - pilocarpine 1 %. *Arch. Opntal.* (Paris), 1969, 29, 283.

QUITANA, M. — Drogas neuroretinotoxicas. *Arch. Soc. Oft. Hisp. Am.*, 1967, 27, 365.

RADNOT, M., VARGA, M. — Structure histologique de la cataracte causée par la piperazine. *Ann. Oculist.* (Paris), 1969, 202, 325.

RADNOT, M., VARGA, M. — Opération de la cataracte causée par la pipérazine. *Ann. Inst. Barraquer*, 1969, 9, 122.

RASKIN, N.H., FISHMAN, R.A. — Pyridoxine deficiency neuropathy due to hydralazine. *New. Eng. J. Med.*, 1965, 273, 1182.

RATHWAY, M.J. — *The Merck index of chemicals and drugs.* 17th. ed. Merck and cy., 1960.

RESNICK, L., Eye Hasards in industry extent, cause and means of prevention. *New York, Colombia University Press, 1941.*

REUSE, J.J. — Pharmacodynamie biochimique. *Sciences et lettres* ed. Liège, 1961, p. 748.

ROBERTSON, D.M., HOLLENHORST, R.W., CALLAHAN, J.A. — Ocular manifestations of digitalis toxicity. *Arch. Ophthal.*, 1966, 76, 640.

ROBERTSON, D.M., HOLLENHORST, R.W., CALLAHAN, J.A. — Receptor function in digitalis therapy. *Arch. Ophthal.*, 1966, 76, 852.

ROSS, J.V.M. — Visual disturbances due to the use of digitalis and similar preparations. *Amer. J. Ophthal.*, 1950, 33, 1438.

ROUHER, F., CANTAT, M.A., — Paralysie oculaire après absorption de piperazine. *Bull. Soc. Fr. Ophtal.*, 1962, 460.

ROYER, J. — Action de la digitale sur la pression oculaire. *Bull. Soc. Opht. Fr.* 1964, 64, 448.
SCHLIACK, H., FISCHER, G., RUIZ-TORRES, A. — Bild einer doppelseitigen retrobulbären Opticusneuritis bei Digitalisüberdosierung. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1967, 92, 973.
SCHOTT, J.G. — Does Ergot cause cataract ? *Med. Proceedings,* 1962, 8, 4.
SEARS, M.L., SHERK, T.E. — The trabecular effect of noradrenalin in the rabbit eye. *Invest. Ophthal.*, 1964, 3, 157.
SIMON, K., BONTING, S.L. — Possible usefulness of cardiac glycosides in treatment of glaucoma. *Arch. Ophthal.*, 1962, 68, 227.
SIMON, K.A., BONTING, S.L., HAWKINS, N.W. — Studies sodium potassium activated adenosine triphosphatase 2. Formation of aqueous humor. *Exp. Eye Res.*, 1962, 1, 253.
SMITH, H.L.J. — Digitalis delirium with colored vision : report of one case. *J. Iowa M. Soc.*, 1931, 21, 173.
SMITH, J.L., MICKATAVAGE, R.C. — The ocular effects of topical digitalis. *Amer. J. Ophthal.*, 1963, 56, 889.
SOFFER, A. — Iatrogenic aspects of digitalis intoxication. *J.A.M.A.*, 1965, 192, 987.
SPRAGUE, H.B., WHITE, P.D., KELLOG, J.F. — Disturbances of vision due to digitalis. *J.A.M.A.*, 1925, 85, 716.
STECHER, P.G. Ed. — The Merck index of chemicals and drugs. *Saunders Company*. 1958.
STEPANIK, J. — Das verhalten des Augendruckes von Glaucoma simplex erkrantkten Augen nach lokaler Anwendung von Guanethidin (Ismelin, Ciba). *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1961, 139, 174.
STEPANIK, J. — Die wirkung van 2 (octahydrol-I-azocinyl äthyl-aguanidinsulfat-Guanethidin beim Glaucoma simplex. *Österreichische ophthalmologische Gesellchaft* Mai 1971 (zentralblatt für die gesante opthalmologie) 1962,84, (2), 81.
STILES, W.S. — (Cité par GIBSON et coll., 1965) Color vision ; approach through increment - teshold sensitivity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* 1959, 45, 100.
SUTNICK, A.I., WEISS, L.B., SCHINDLER, P.D., SOLOFF, L.A. — Psychotic reactions during therapy with pargyline. *J.A.M.A.*, 1964, 188, 610.
SYKOWSKI, P. — Digitoxin intoxication resulting in retrobulbar optic neuritis. *Amer. J. Ophthal.*, 1949, 32, 572.
SYKOWSKI, P. — Retrobulbar optic neuritis caused by toxicity from digitalis preparations. *Am. J. Ophthal.*, 1953, 26, 976.
THILGES, V. — La cordarone, cause de micro-dépôts de l'épithélium cornéen semblables à ceux de l'intoxication chloroquinine. *Ann. Oculist.*, 1970, 203,151.
THOMAS, ALGAN, GUIDAT. — Manifestations conjonctivales au cours du traitement de l'hypertension artérielle par l'apresoline. (Cité par VOISIN, J. et AUVERT, B., 1965).
TOUSSAINT, D., POHL, S. — Aspect histologique et ultrastructure des dépôts cornéens dûs au chlorhydate d'amiodarone. *Bull. Soc. belge Ophthal.*, 1969, 153, 675.
TURTZ, C.A. — Visual toxic symptoms from digitalis. *Am. J. Ophthal.*, 1954, 38, 400.
UNGER, L. — Chromatopsie nach Digitalis. *Ophtalmologica,* 1958, 136, 326.
VAN CAUWENBERGE, H. — Les actualités thérapeutiques en clinique médicale. *Rev. médicale de Liège,* 1969, 24, 437.
VASTESAEGER, M., GILLOT, G., RASSON, G. — Etude clinique d'une nouvelle médication antiangoreuse. *Acta cardiol.* (Brux.), 1967, 22, 483.
VERDI, G.P., DE MOLFETTA, V. — La modificazioni indotte dall'associazone guanetidina- acetazolamide sulla dinimica dell' umor acqueo nel glaucoma ad angolo aperto. *Minerva Oftal.*, 1964, 6, 69.
VERIN, Ph. (1971). — En collaboration avec les laborations Labaz (communication personnelle).

VERIN, Ph., PEYRESLANQUES, J. — Conduite à tenir pour l'ophtalmologiste devant les malades soumis au traitement par le chlorhydrate d'amiodarone (cordarone). *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1970, 70, 543.

VOGELS, A. — Über wirbelförmige Harnhaut-dystrophie. *Klin. Mbl. Augenheilk*, 1931, 86, 591.

VOISIN, J., AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. des Soc. d'Ophtal. Fr.* Rapport annuel LXXXV, 1965.

WAGENER, H.P., SMITH, H.L., NICKESON, R.W. — Retrobulbar neuritis and complete heartblock caused by digitalis poisoning. *Arch. Ophthal.*, 1946, 36, 478.

WAITZMAN, M.B., JACKSON, R.T. — Effects of subconjunctivally administered ouabain on aqueous humor dynamics. *Exp. Eye Res.*, 1964, 3, 201.

WALSH, F.B., HOYT, W.F. — Clinical neuro-opthalmology 3e ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1969, 447.

WALSH, F.B., HOYT, W.F. — Clinical neuro-ophtalmology. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1969, 2589-2590.

WAREMBOURG, H., JAILLARD, J. — Expérimentation clinique de l'amiodarone dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique. A propos de 97 observations. *Lille Medical : Actualités*, 1969, 14, 224.

WATILLON, M., LAVERGNE, G., WEEKERS, J.F. — Lésions cornéennes au cours du traitement par le cordarone (chlorhydrate d'amiodarone). *Bull. Soc. belge d'Ophtalm.*, 1968, 150, 175.

WEEKERS, R, WATILLON, M., GOUGNARD, L., GUSTIN, J. — Les effets de l'aleudrine (isopropylnoradrenaline) sur la tension oculaire. *Bull. Soc. belge Opht.*, 1955, 111, 314.

WEEKERS, R., DELMARCELLE, Y., GUSTIN, J. — Treatment of ocular hypertension by adrenaline and diverse sympathomimetic amines. *Amer. J. Ophthal.*, 1955, 40, 666.

WHITERING - 1785 — Cité par WHITE, P.D. Important toxic effect of digitalis overdosage on vision. *New. Eng. J. Med.*, 1965, 272, 904. et cité par GRANSTRÖM, K.O., Ocular complications of some older drugs : a historical glimpse. *Acta Ophthal. Kbh.*, 1966, 44, 279.

ANNEXE

MEDICAMENTS HYPOLIPEMIANTS

J. MICHIELS (Louvain)

Le traitement de l'hyperlipémie comporte d'une part les mesures diététiques, d'autre part les médicaments hypolipémiants.

Parmi ceux-ci, on distingue les produits qui inhibent la synthèse du cholestérol et ceux qui le catabolisent. Les premiers sont pratiquement abandonnés au profit des seconds à cause de leur toxicité plus grande.

1. Parmi les inhibiteurs de la synthèse du cholestérol, on sait que l'administration prolongée de diazacholestérol déclenchait un **syndrome myotonique** comparable à la myotonie congénitale (Winer et coll., 1965 ; Anderson et Martt, 1965).

Le *Triparanol* (MER/29) entraîne la canitie, la chute des cheveux, l'ichtyose (Achor et coll., 1961). **La blépharite** et la **blépharo-conjonctivite** sont parfois associées aux lésions cutanées.

En 1962, Kirby et coll. observent 2 cas **de cataracte** chez des sujets atteints d'ichtyose après absorption de *Triparanol.*

2. Médicaments catabolisant le cholestérol.

a) Les extraits thyroïdiens.

b) Les chélateurs des acides biliaires.
Cholestyramine (Cuémid ®, Questran ®), precrite à la dose de 12 à 20 g par jour en 4 doses dans 4 g de jus de fruit (Harvengt, 1971). Parmi les effets secondaires retenons : les troubles digestifs, nausées, vomissements, météorisme abdominal (Bressler et coll., 1966) et la stéatorrhée aux doses supérieures à 18 g/jour (Harvengt, 1971). Ce qui intéresse davantage l'oculiste c'est que le produit fixe certains médicaments liposolubles dans l'intestin et est susceptible d'entraîner une carence en vitamine K, avec hypoprothrombinémie, et en vitamine A (Bressler et coll., 1966, Harvengt, 1971).

c) la néomycine.

d) l'acide nicotinique et le nicotinate d'aluminium (Alunitine ®), qui réduit l'intolérance digestive de l'acide nicotinique et l'acide 3-pirydyl acétique (Lioxone ®), un peu moins toxique que l'acide nicotinique (Harvengt et Lavenne, 1966).

e) le p-chlorophénoxy-isobutyrate d'éthyle ou CPIB ou clofibrate (Atromidin ®).
D'après le Council of Drugs (1965) le produit peut causer l'agranulocytose et la leucopénie. Il potentialise l'action des anticoagulants (coumarine et indanedione) et exige la réduction au ¼ de la dose normale (Harvengt, 1971 ; De Gennes, 1965 ; Engström, 1966 ; Orgain et coll., 1967 ; Harvengt, 1971).
Orgain et coll. (1967), signalent l'alopécie et la canitie, ainsi que des éruptions cutanées.

En résumé, les hypolipémiants assurant le catabolisme du cholestérol sont moins toxiques que ceux qui inhibent la synthèse du cholestérol dans l'organisme.

Ces derniers, en particulier le Triparanol, peuvent occasionner des opacifications du cristallin. Mais ils sont abandonnés à l'heure actuelle.

BIBLIOGRAPHIE

ACHOR, R.W.P., WINKELMANN, R.K., et PERRY, H.O. — Cutaneous side effects from use of Triparanol. *Proc. Mayo. Clin.*, 1961, 36, 217.

BRESSLER, R., NOWLIN, J., et BOGDONOFF, M.D. — Treatment of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia by anion exchange resin. *Sth. Med. Journ.*, 1966., 59/9, 1097.

COUNCIL of DRUGS. (1965). — Tabulation of reports compiled by the Panel on Hematology of the Registry on Adverse Reactions. *Am. Med. Ass. Chicago III.*

DALDERUP, C.B.M. — Cholesterol lowering agents in Toxicity of the Drugs. L. Meyler and A. Herscheimer. *Exceptia Mediae Found*, 1968.

DE GENNES, J.L., MAUNAND, B., LAUDAT, PH., et TRUFFERT, J. — Résultats du traitement de 110 cas d'hyperlipénie avec l'éthyl p. chlorophenoxy-isobutyrate (Atromid) avec et sans androstérone. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1965, 116/8, 759.

ENGSTRÖM. — Cité par Dalderup.

HARVENGT, C. — Physiopathologie et traitement des hyperlipémies. *Tijdsch. v. Geneesk.*, 1971, 11, 502.

HARVENGT, C., et LAVENNE, F. — Etude de l'influence du nicotinate d'aluminium sur les lipides sériques. *Acta Cardiol.*, 1969, 25, 543.

KIRBY, T.J., ACHOR, R.W., PERRY, H.O., et WINKELMANN, R.K. — Cataract formation after Triparanol Therapy. *Arch. of Ophthal.*, 68/4, 486.

ORGAIN, E.S., BOGDONOFF, M.D., et CAIN, C. — Clofibrate and androsterone effect on serum lipids. *Ann. Intern. Med.*, 1967, 119, 80.

SCHAFFNER, F. — Paradoxical elevation of serum cholesterol by clofibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *Journ. Clin. Invest.*, 1956, 35, 113.

WINER, N., MARTT, J.M., SOMERS, J.E., WOLCOTT, L., DALE, H.E. et BURNS, Th. W. — Induced myotonia in man and goat. *J. Lab. Clin. Med.*, 1965, 66, 758.

CHAPITRE X

LES DIURETIQUES

M. WATILLON et A. ROBE-VANWYCK

A. LES DIURETIQUES MINEURS

1. LES BASES XANTHIQUES

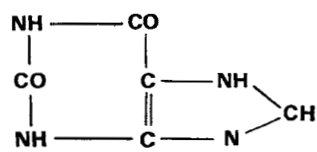


Figure 1

La théobromine et la théophylline sont les substances de ce groupe encore utilisées comme diurétiques, surtout chez les cardiaques décompensés (tableau 1).

Tableau 1

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (grammes)*	*Dose quotidienne moyenne (grammes)*
1/ Théobromine (salicylate)	prescription magistrale ou	0.50	1.5 à 2.0
	Théoxanthine ®		»
	Théobrophos ®		»
	Théocardine ®		»
idem + salicylate de sodium	*Diurétine* ®		»
idem + salicylate de calcium	*Théocalcin* ®	0.50	0.5 à 1.5
2/ Théophylline pure	prescription magistrale	0.15	1 à 1.5
Théophylline - éthylène - diamine		0.15	0.2 à 0.6
Dérivés alcalins	*Aminophylline* ® *Caréna* ® *Inophylline* ®	0.10	0.2 à 0.5
Dérivés neutres	*Neutraphylline* ®	0.15	0.45 à 0.9
	Etaphylline ®	0.25	0.25 à 2

La caféine est également une base xanthique, mais n'est pas utilisée en clinique comme diurétique.

Ces substances stimulent le système nerveux central, la respiration et la vasodilatation coronaire. Leurs propriétés respectives sont schématisées dans le tableau 2.

Elles possèdent toutes un radical xanthine (figure 1).

Tableau 2

	Stimulation centrale	*Stimulation respiratoire*	*Diurèse*	*Coronaro-dilatation*
Théophylline	++	++	+++	+++
Théobromine	+++	+++	++	++
Caféine	+++	+++	+	+

(d'après Dallemagne, M.J. et Schlag, J., 1961)

Trois mécanismes ont été invoqués pour expliquer l'action diurétique de ces substances (Dallemagne et Schlag, 1961), à savoir :

1) la mobilisation périphérique des sels et de l'eau ;
2) l'augmentation de la dynamique circulatoire qui augmente à son tour le débit sanguin rénal ;
3) la réduction de l'absorption des sels et de l'eau par les tubuli rénaux. Ce sont surtout des diurétiques à élimination hydrique, souvent utilisés en association avec les diurétiques mercuriels ou avec les diurétiques thiazidiques.

Aux doses thérapeutiques, ils n'ont pas d'effet toxique oculaire.

2. LES DIURETIQUES OSMOTIQUES

Les diurétiques osmotiques (glucose, lévulose, sorbitol, glycérol, mannitol, urée) agissent en augmentant la concentration de l'urine au niveau des tubuli rénaux. Pour maintenir l'équilibre osmotique, le rein élimine avec ces substances une certaine quantité d'eau ; la diurèse ainsi provoquée est donc plus hydrique qu'électrolytique.

En 1956, Javid et coll. ont démontré la supériorité importante de l'*urée* sur les monohexoses pour réduire l'hypertension intracrânienne. On sait de longue date que des modifications osmotiques du sang peuvent **modifier la pression oculaire** (Cantonnet, 1904 ; Hertel, 1914 ; Weekers, 1923 ; Duke-Elder, 1926) par modification du débit de l'humeur aqueuse (de Roeth Jr., 1954 ; Bunge et coll., 1957).

L'humeur aqueuse normale est légèrement hypertonique par rapport au sang, le débit de l'humeur aqueuse est fonction de cette relation osmotique (Friedenwald, 1944 ; Kinsey, 1951). Au cours de la perfu-

sion de ces substances, la concentration colloïdale du sang augmente ; l'équilibre osmotique sang-humeur aqueuse est renversé et **la formation d'humeur aqueuse est fortement diminuée ;** cet effet est transitoire et ne dure que pendant la période de diurèse.

La perfusion de ces diurétiques est indiquée au cours d'interventions neurochirurgicales ou ophtalmologiques ; l'extraction du cristallin d'un œil fortement hypertendu (glaucome malin) en est une indication (Grieten et coll., 1961). Ils constituent une thérapeutique d'urgence, leur utilisation est très limitée dans le temps ; leur action hypotonisante oculaire est donc fugace et ils n'entraînent pas de lésion oculaire durable.

Le meilleur agent osmotique sera celui qui est peu toxique et qui a la plus faible pénétration dans la chambre antérieure (Drance, 1970).

a) L'*urée,* une des premières substances hyperosmotiques utilisées (Galin et coll., 1959) s'administre en perfusion intraveineuse (solution à 30 % dans du sucre interverti à 10 % — Baxter, réf. B x 11, Urevert) à raison de 90 à 120 gouttes par minute et de 1 g d'urée par kg de poids corporel.

Divers troubles généraux sont signalés : céphalées, courbature, douleur au point d'injection (parfois nécrose cutanée et thrombophlébite), nausées, vomissements. Une diurèse importante est constante, elle peut entraîner une perte potassique telle qu'il y ait altération électrocardiographique.

L'**hypotension oculaire** est importante et maximale une heure après l'injection ; elle disparaît endéans 5 à 6 heures (Havener, 1966).

b) Le *mannitol* (Weiss et coll., 1962 ; Smith et coll., 1962) est perfusé par voie intraveineuse en solution de 20 % pendant environ 30 minutes, à raison de 2 g par kg de poids corporel.

La mannitol a un poids moléculaire trois fois plus élevé que celui de l'urée (182 contre 60) et reste dans les espaces extracellulaires.

Le poids moléculaire élevé nécessite un plus gros volume de liquide perfusé d'où le danger de décompensation cardiorespiratoire. Sa localisation extracellulaire a le grand avantage de n'entraîner aucune lésion à l'endroit de l'injection ; il peut être administré en cas d'affection rénale.

La diminution de la pression oculaire est maximale à la première heure, la pression se rétablit endéans 5 à 6 heures (Schmith et coll., 1962).

c) Le *glycérol* est administré per os, à raison de 1 à 1,5 g par kilo de poids corporel en concentration de 50 % dans une solution saline aromatisée.

L'apparition de nausées est fréquente et restreint son utilisation dans les cas de glaucome aigu qui s'accompagnent de nausées et vomissements.

Le glycérol a l'avantage de n'entraîner qu'une faible diurèse parce qu'il est métabolisé ; mais chez les patients diabétiques, son utilisation ne peut se faire qu'avec une bonne équilibration glucidique (Drance, 1970).

La diminution de la pression oculaire est importante et rapide endéans 30 minutes et dure 3 à 4 heures ; la chute tensionnelle particulièrement rapide peut amener un éclaircissement cornéen lorsqu'il y a œdème (Virno et coll., 1962 ; Drance, 1964).

3. LES DIURETIQUES ACIDIFIANTS

Le plus utilisé est le *chlorure d'ammonium :* Chlorammonic ®, en dragées glutinisées de 0,5 g à raison de 4 à 6 g par jour, en dose moyenne.

L'action acidifiante est due à la destruction du cation. L'ammoniaque est transformé en urée dans le foie et l'anion déplace le bicarbonate des liquides de l'organisme ; le pH du plasma diminue. Les chlorures deviennent plus abondants dans le plasma. Ces diurétiques agiraient par l'acidose qu'ils entraînent et par leur action osmotique.

Lorsque le chlorure d'ammonium est administré à une dose entraînant une forte acidose, Langham et coll. (1957) constatent une **réduction importante du débit de l'humeur aqueuse** par le test d'apparition de la fluorescéine. La diminution de la pression oculaire peut durer plusieurs heures et traduit la diminution prolongée de l'excès de bicarbonate de l'humeur aqueuse normale.

Constant (1967) constate en provoquant une acidose expérimentale chez le lapin, entre autre par le chlorure ammonique, que l'uvée postérieure est toutefois plus sensible à l'acidose générale que la barrière hémato-camérulaire. L'action du chlorure d'ammonium est fugace et **n'entraîne pas de lésion oculaire durable.**

B. LES SELS ET DERIVES ORGANIQUES DES METAUX

Il s'agit dans ce groupe des *diurétiques mercuriels* dont il est question au chapitre des métaux. Il est simplement rappelé que ces diurétiques n'ont pas d'action sur la pression oculaire, ils ne sont donc pas utilisés en thérapeutique antiglaucomateuse, par voie générale. Les

dérivés organiques mercuriels ne modifient pas l'action des diurétiques inhibiteurs d'anhydrase carbonique et il n'y a pas de contre indication à les associer à ceux-ci.

C. LES DIURETIQUES SULFAMIDES

Ces diurétiques sont entrés plus récemment dans l'arsenal thérapeutique. On y distingue généralement deux groupes : les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les salidiurétiques.

1. LES INHIBITEURS D'ANHYDRASE CARBONIQUE

Ces substances sont groupées dans le tableau 3.

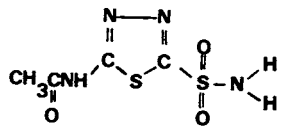
Tableau 3

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (mg.)*
Acétazolamide	*Diamox* ® comprimé	250	250 à 1000
	sustets	500	500 à 1000
	sol. inj. I.V.	500	500 à 1000
Chlorphénamide	*Natirène* ®	250	500 à 1000
	Aquedux ®	200	200 à 600
Chloro-2-4-disul-famyltoluène	*Disamide* ®	100	100 à 200
Dichlorphénamide	*Daranide* ®	50	50 à 150
	Oratrol ®	50	50 à 150
Ethoxzolamide	*Cardrase* ®	125 62.5	125 à 500
Méthazolamide	*Neptazane* ®	50	100 à 300

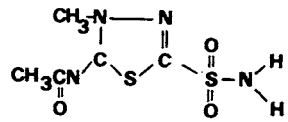
Toutes ces substances sont porteuses d'un groupement sulfonamide $SO_2 — NH_2$ libre dont l'effet diurétique est accru par adjonction d'un groupe hétérocyclique (fig. 2).

L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible entre l'eau, l'anhydride carbonique et l'ion bicarbonate ; cette réaction est répandue largement dans l'organisme, entre autre au niveau du rein. Au niveau des cellules tubulaires rénales, ces substances inhibent l'anhydrase carbonique qui facilite l'hydratation de l'anhydride carbonique en acide carbonique (cet acide carbonique fournit les ions hydrogènes que la cellule tubulaire secrète pour réabsorber du sodium) ; il s'ensuit un ralentissement tel de cette hydratation, que les ions hydrogènes échangés contre du sodium sont insuffisants. La réabsorption sodée est diminuée et l'excrétion d'ions hydrogène diminue ; il se produit une acidose hyperchloré-

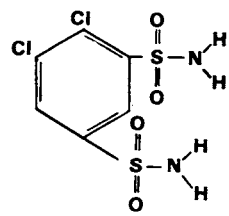
Acétazolamide
(Diamox)



Méthazolamide
(Neptazane)



Dichlorphénamide
(Daranide)



Ethoxzolamide
(Cardrase)

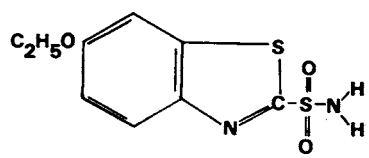


Figure 2

mique ; pour compenser la déficience d'ions hydrogène, la cellule tubulaire accélère la sécrétion d'ions potassium (Nielsen, 1961 ; Van Ypersele de Strihou, 1967).

Cette acidose métabolique et la dépletion potassique ont tendance à se stabiliser au cours d'une administration continue (Spaeth, 1967) mais elles restreignent l'utilisation des inhibiteurs d'anhydrase carbonique en tant que diurétiques (Leaf et coll., 1954).

Au niveau de l'œil, la théorie de la formation de l'humeur aqueuse avancée par Friedenwald (1949) implique un rôle important à l'anhydrase carbonique dans la formation de l'humeur aqueuse. Les dimensions moléculaires de l'acide carbonique et de la terminaison active de l'inhibiteur d'anhydrase carbonique sont virtuellement identiques (Becker, 1959) d'où l'hypothèse suivant laquelle l'inhibiteur d'anhydrase carbonique se substitue à l'acide carbonique et bloque les propriétés catalytiques de l'enzyme (fig. 3).

Becker (1954) et Grant et coll. (1954) observent la diminution de la pression oculaire des glaucomateux après administration de diamox. Cet effet n'est obtenu que par les sulfonamides et l'étude du mode d'action de ces hypotenseurs oculaires a contribué à parfaire la connaissance de la dynamique aqueuse ; ils inhibent 40 à 60 % de la sécrétion aqueuse (Langham et coll., 1957 ; Becker, 1957 ; Gordon, 1958 ; Slejak, 1959 ; Becker, 1960 ; Kanski, 1968).

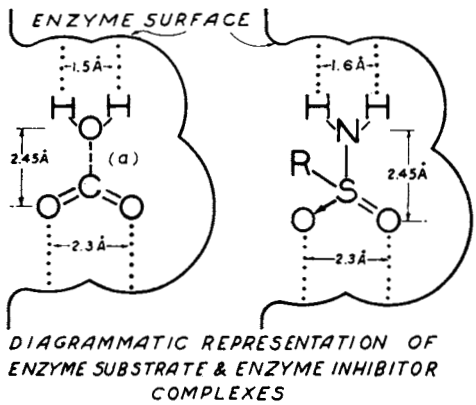


Figure 3
Dimensions identiques de H_2CO_3 et de la terminaison active de la molécule d'acétazolamide
(d'après Becker, 1959)

Les inhibiteurs d'anhydrase carbonique sont surtout utlisés dans la thérapeutique générale antiglaucomateuse.

L'acétazolamide constitue également une thérapeutique de l'anémie à *sickle cells,* spécialement dans les formes compliquées de rétinopathie. L'inactivation de l'anhydrase carbonique ralentit la réduction de l'hémoglobine en sa forme anormale (Hilkovitz, 1957 ; Havener, 1970).

Les inhibiteurs d'anhydrase carbonique sont la cause d'effets secondaires généraux et oculaires.

a) *Effets secondaires généraux.*

Ils sont nombreux et variés ; les parasthésies, (fourmillements et picotements au niveau des doigts, des orteils et de la langue) sont le plus souvent mineures ; fréquentes au début du traitement, elles tendent à disparaître malgré sa continuation. Les symptômes digestifs (anorexie, troubles gastro-intestinaux) et la perte de poids excessive qui s'ensuit, ainsi que les symptômes urinaires (colique urétérale) imposent l'arrêt de la médication (Harris, 1967). La réduction de l'excrétion urinaire des citrates, sans diminution correspondante de l'excrétion calcique, sous l'action des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, est peut-être un facteur favorisant la formation de calculs (Shah et coll., 1958).

D'autres symptômes sont également décrit : céphalées, désorientation, dépression, perte du goût de l'odorat (Harris, 1967).

Tableau 4

Auteurs	*Age Sexe*	*Diurétique dose totale mg.*	*Changement de réfraction*	*Délai d'apparition*	*Délai de disparition*	*Cycloplégie*	*Lésions oculaires associées*	*Indication thérapeutique*
Bach, M. 1956	39 m	acetazolamide 500 mg.	OO - 0.75	24 h	48 h	—	—	obésité
Binder, S. et coll. 1957	30 f	acetazolamide 1500 mg.	OO - 4.50	24 h	—	—	—	tension menstruelle
Kronning, E. 1957	35 f	acetazolamide 750 mg.	OD - 6.00 OG - 4.00	8 h.	5 jours	—	nihil	œdème de la grossesse
	37 f	acetazolamide 250 mg.	OD - 5.50 OG - 5.00	5 h	72 h	—	nihil	glaucome
Schirmer, R. 1957	45 m	acetazolamide 250 mg.	?	6 - 7 h	—	—	diplopie	?
Cristiansson J. 1958	27 m	acetazolamide	OD - 4.50 OG - 2.50	24 h	48 h	—	hypotonie tyndall +	œdème de la grossesse
Halpern, A. et coll. 1959	27 m	acetazolamide 250 mg.	OD - 1.50 OG - 1.25	10 h	36 h	—	nihil	œdème par ACTH
Vitte, G. 1959	50 f	acetazolamide 4000 mg.	OO - 1.00		8 jours	—		obésité
Görtz, H. 1960	36 m	acetazolamide 250 mg.	OO - 5.00	2 h	—	—	nihil	?
Muirhead, J.F. et coll. 1960	26 f	acetazolamide 500 mg.	OD - 6.00 OG - 8.00	24 h	7 jours	—	œdème maculaire	œdème de la grossesse
Boureau, M. 1961	28 f	acetazolamide 1500 mg.	OO - 3 à - 4	72 h	72 h	—	nihil	œdème de la grossesse
Beasley, F.J. 1962	28 f	ethoxzolamide 140 mg.	OD - 4.25 OG - 4.00	24 h	48 h	négative	œdème rétinien	tension prémenstruelle
Galin, M.A. et coll. 1962	28 f	acetazolamide 500 mg.	OD - 1.75 OG - 1.50	24 h	48 h	négative	nihil	œdème de la grossesse
	17 f	acetazolamide	OO - 4.75	12 h	qques jours	—	nihil	obésité
Voisin, J. et coll. 1963	38 f	chlorphénamide 200 mg.	OO - 3.00	24 h	10 jours	—	—	obésité
	53 f	chlorphénamide 200 mg.	OO - 2.00	24 h	48 h	—	—	obésité
Delbecque, Ph. 1965	24 f	acetazolamide 250 mg.	OO - 3.00	6 h	7 jours	négative	hypotonie tyndall +	œdème de la grossesse

La toxicité générale peut se manifester par un **rash cutané** ou plus gravement, par une **agranulocytose** qui impliquent l'arrêt immédiat de leur administration (Becker et coll., 1965 ; Voisin et coll., 1965).

Les effets secondaires généraux sont assez similaires pour tous les inhibiteurs d'anhydrase carbonique. L'intolérance d'un de ceux-ci n'exclut toutefois pas l'utilisation d'un autre, qui sera mieux supporté (Gonzales-Jimenez et coll., 1958). Certains symptômes sont toutefois décrits plus fréquemment pour l'une de ces substances : la *méthazolamide* (Neptazane ®) provoque moins de troubles gastro-intestinaux que l'*acétazolamide* (Diamox ®) mais cause plus de somnolence, de sensation de fatigue et de malaise général ; le *dichlorphénamide* (Daranide ®) peut amener des vertiges, des tremblements, de l'ataxie ; l'*éthoxzolamide* (Cardrase ®) entraîne une symptomatologie superposable à celle de l'acétazolamide (Diamox ®) (Havener, 1970).

b) *Effets secondaires oculaires.*

L'anhydrase carbonique intervient dans le métabolisme du cristallin, du corps vitré, de la rétine et du tractus uvéal. Il existe en forte concentration au niveau du cristallin mais aucune observation de cataracte n'a été rapportée même à la suite de traitements prolongés (Havener, 1970). Une cataracte expérimentale irréversible a été observée chez le rat et le chien après administration d'un sulfonamide pendant trois mois (Ribelin et coll., 1967, cités par Nelemens, 1969) ; cette éventualité ne s'est pas présentée en clinique.

La myopie aiguë transitoire a été observée dans de rares cas ; la majorité de ceux-ci sont rassemblés dans le tableau 4.

Les patients sont surtout des femmes jeunes auxquelles la médication est prescrite pour diminuer une rétention d'eau au cours d'une grossesse ou des périodes prémenstruelles, ou encore pour obésité ; un seul patient est glaucomateux.

L'évolution clinique est assez superposable dans chaque cas ; quelques heures après l'ingestion d'une dose souvent faible du diurétique, la vision se trouble ; la myopie, variant de 2 à 8 dioptries, régresse sans séquelle, le plus souvent en 48 heures ou plus. La myopie peut être concomitante d'une **hypotonie aiguë** avec un effet tyndall de l'humeur aqueuse ; un **œdème maculaire** a parfois été observé.

Les auteurs cités dans le tableau 4 et d'autres (Garland et coll., 1962; Grant, 1962 ; Sedan, 1964 ; Neuschüler, 1964 ; Casanovas et coll., 1969 ; Havener, 1970) ont discuté la pathogénie de cette myopie, déjà

connue après administration de sulfonamides anti-infectieux (Mehlose, 1949). Mattson (1952) a émis l'hypothèse d'un accident par sensibilisation entraînant un œdème allergique du corps ciliaire avec modification de la courbure cristallinienne. Certains patients ont, en effet, présenté leur myopie transitoire à la reprise d'un traitement interrompu quelques jours ou quelques semaines, mais la symptomatologie ne s'accorde pas toujours avec une réaction de sensibilisation ; Görtz (1960) a essayé sans succès de reproduire, après deux ans la crise myopique de son patient en répétant l'administration de la même dose d'acétazolamide ; un des cas de Galin et coll. (1962) a bien présenté deux épisodes de myopie transitoire après ingestion d'acétazolamide, mais entre ces deux crises, il a ingéré cette substance sans ennui, à plusieurs reprises. Havener (1970) n'admet pas une réaction de sensibilisation qui ne se reproduit pas et croit à une hydratation du cristallin due à des variations électrolytiques.

Il faut noter en effet, que dans la plupart des cas, la myopie est apparue chez des sujets qui sont en équilibre ionique instable, soit du fait d'une grossesse, soit par la déshydratation excessive due aux vomissements et diarrhées provoqués par l'ingestion des sulfonamides.

Le spasme d'accommodation ne semble pas en cause dans cette pathogénie ; la cycloplégie n'entraîne pas la disparition de la myopie et l'amplitude d'accommodation est normale (hormis dans un cas de Kronning, 1957).

La **diminution de profondeur de la chambre antérieure** a été observée par Kronning (1957) et Galas et coll. (1962), et ne peut s'expliquer que par une augmentation de volume du cristallin ou par son antéposition ; après disparition de la myopie, la chambre antérieure récupère sa profondeur normale.

La myopie transitoire n'est pas l'apanage exclusif des sulfonamides inhibiteurs d'anhydrase carbonique ; elle a déjà été décrite par Mattson (1952) après administration de sulfonamides à action anti-infecfectieuse. Comme nous le verrons plus loin, la même myopie transitoire peut être induite par l'ingestion de diurétiques *sulfamidés thiaziques* et apparentés, où il a été montré par ultrasonographie que l'augmentation de volume du cristallin est la seule anomalie (Pallin et Ericsson, 1965).

Par contre, Michiels (1957) a observé chez un patient myope traité par une dose quotidienne de 250 mg d'acétazolamide, une réduction de la myopie à 1,5 dioptries.

2. LES SALURETIQUES

Ces diurétiques se répartissent en deux groupes, l'un constitué de *thiazides* et de *composés thiazidiques* et l'autre de *sulfamidés* dont l'action pharmacologique est identique à celle des composés thiazidiques. Il faut y adjoindre l'*acide éthacrinique* dépourvu de groupement sulfamoyl, mais à action diurétique similaire. Les tableaux 5 et 6 groupent celles de ces substances les plus fréquemment utilisées.

La thérapeutique générale peut disposer également d'un certain nombre de médications qui associent soit plusieurs diurétiques ou bien encore, un diurétique et une médication cardiovasculaire ou sédative nerveuse. Un certain nombre de ces associations est groupé dans les tableaux 7, 8, 9 et 10.

Tableau 5
DIURETIQUES THIAZIDIQUES

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (mg)*
Bendrofluméthiazide	*Pluryl* ®	2.5-5	10 à 15
Benzothiazide	*Fovane* ®	50	50 à 100
Buthiazide	*Eunéphran* ®	5	5 à 10
Chlorothiazide	*Chlotride* ®	500	500 à 1000
	Diuril ®	500	500 à 2000
	Diurilix ®	500	500 à 2000
Cyclopenthiazide	*Navidrex* ®	0.5	0.5 à 1
Epithiazide	*Flurèse* ®	4	8 à 12
Hydrochlorothiazide	*Esidrex* ®	25	25 à 150
	Dichlotride ®	50	25 à 50
Méthylclothiazide	*Enduron* ®	5	5 à 10
Polythiazide	*Renèse* ®	2	1 à 4
Trichlorméthiazide	*Fluitran* ®		2 à 4

Tableau 6
DIURETIQUES DERIVES NON BENZOTHIADIAZINES

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (mg.)*
Chlorthalidone	*Hygroton* ®	100	50 à 100
Clopamide	*Brinaldix* ®	20	20 à 60
Fursemide	*Lasix* ®	40	40 à 120
Quinethazone	*Aquamox* ®	50	50 à 100
Mefruside	*Baycaron* ®	25	
SALURETIQUE DEPOURVU DE GROUPEMENT SULFAMOYL			
Acide ethacrinique	*Edecrin* ®	50	25 à 50

Tableau 7
ASSOCIATION DE DIURETIQUES

Nom commercial	*Nom générique des constituants*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (nombre de doses unitaires)*
Aldactazide ®	Hydrochlorothiazide + Spironolactone	25 25	2 à 4
Diteriam ®	Benzothiazide + Triamterene	25 50	1 à 2
Dyazide ®	Hydrochlorothiazide + Dynenium (dérivé Triamterene)	25 50	1 à 2
Dyta-urèse ®	Triamterene + Flurese	50 50	1

La synthèse de la *chlorothiazide* en 1957, par Novello et Sprague, a ouvert des perspectives nouvelles dans l'arsenal thérapeutique des diurétiques, qui s'est rapidement accru par la synthèse de multiples dérivés de la chlorothiazide. La chlorothiazide a un radical sulfamide accouplé à un noyau thiazide. A partir de cette substance, de multiples dérivés ont été synthétisés, ayant tous un radical sulfamide ; certains gardent le noyau thiazide avec des radicaux différents, d'autres ont une structure latérale différente. Ces efforts de synthèse chimique tendent à obtenir une meilleure efficacité diurétique. En effet, si l'acétazolamide bloque de 3 à 5 % du transport de sodium au niveau du tube proximal et distal, les thiazides réduisent de 10 % la réabsorption du sodium au niveau du tube distal.

Des dérivés plus récents, l'acide éthacrinique qui ne comporte plus de radical sulfamide et la fursémide qui en possède un, ont une activité similaire ; ces deux substances sont capables de réduire de 40 % la réabsorption tubulaire du sodium (van Yperseele de Strihou, 1967).

L'activité anti-anhydrase carbonique des salurétiques est très faible. Leur propriété diurétique relève surtout d'une inhibition de la réabsorption tubulaire proximale ; ils provoquent une élimination de Na, de K, mais aussi de chlore. Les urines sont acides et on observe une alcalose du plasma (Pignard, 1960). La perte de potassium est moins importante que pour les inhibiteurs d'anhydrase carbonique. Leur action rénale est plus proche de celle des diurétiques mercuriels que des inhibiteurs d'anhydrase carbonique. Les salurétiques sont utilisés dans le traitement de l'œdème rénal, de l'hypertension, de l'œdème de la cirrhose hépatique de l'œdème dû aux stéroïdes, de la toxicose gravidique (Dallemagne, 1961).

Chez l'animal, certains de ces sulfamides (*diuril* ®, *chlotride* ®) ont une activité inhibitrice d'anhydrase carbonique qui ne se retrouve pas chez l'homme.

Tableau 8

ASSOCIATION DE DIURETIQUES ET HYPOTENSEURS

Nom commercial	*Nom générique des constituants*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (nombre de doses unitaires)*
Aldatense ®	Rescinamine	0,5	1 à 2
	+ Canreonate de K	16	
	+ Altizide	10	
Adelphan-Esidrex ®	Réserpine	0,1	1 à 2
	+ Dihydralazine	10	
	+ Hydrochlorothiazide	10	
Aldoclor ®	Méthyldopa	250	1 à 2
	+ Chlorothiazide	150 ou 250	
Aldoril ®	Méthyldopa	250	
	+ Hydrochlorothiazide	15 ou 25	
Anhydron K R ®	Réserpine	0,25	1/2 à 1
	+ Cyclothiazide	2	
	+ KCl	500	
Antipressine ®	Réserpiline	12,5	3
	+ Hydrobentizide	10	
Apresoline-Esidrex ®	Hydralazine	25	1
	+ Hydrochlorothiazide	15	
Brinédine ®	Clopamide	10	2 à 4
	+ methanesulfonate de dihydroergotoxine	1,164	
Diupres ®	Réserpine	0,125	1
	+ Chlorothiazide	250 ou 500	
Diutensen R ®	Réserpine	0,1	1 à 4
	+ Cryptenamine	2	
	+ Methylclothiazide	2,5	
Diviator ®	Rescinamine	1	2 à 5
	+ Trimetazidine	2	
	+ Piperidinobutyrophenone	2	
Enduronyl ®	Déserpidine	0,25	1
	+ Methylchlorothiazide	5	
Esimil ®	Monosulfate de Guanethidine	10	2
	+ Hydrochlorothiazide	25	
Eutron ®	Hydrochloride de Pargyline	25	1
	+ Methylchlorothiazide	5	
Exna R ®	Réserpine	0,125	1 à 2
	+ Benzthiazide	50	
Hydromet ®	Methyldopa	250	2 à 4
	+ Hydrochlorothiazide	15	
Hydropres ®	Hydrochlorothiazide	25 ou 50	1 à 2
	+ Réserpine	0,125	
Hygroton + Réserpine ®	Réserpine	0,25	1 à 2
	Chlortalidone	50	
Métatensin ®	Réserpine	0,1	1
	+ Trichlormethiazide	2 ou 4	
Naquival ®	Réserpine	0,1	1 à 2
	+ Trichlormethiazide	4	
Rautrax ®	Rauwolfia Serpentina	50	2
	+ Flumethiazide	400	

Tableau 8 (suite)
ASSOCIATION DE DIURETIQUES ET HYPOTENSEURS

Nom commercial	*Nom générique des constituants*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (nombre de doses unitaires)*
Rauzide ®	Rauwolfia Serpentina	50	1 à 2
	+ Flumethiazide	400	
Regroton ®	Réserpine	0,25	1 à 2
	+ Chlorthalidone	50	
Renese R ®	Réserpine	0,25	1/2 à 2
	+ Polythiazide	2	
Salutensin ®	Réserpine	0,125	1 à 2
	+ Protoveratrine A	0,2	
	+ Hydroflumethiazide	50	
Ser - ap - es ®	Réserpine	0,1	1 à 2
	+ Hydrochloride d'hydralazine	25	
	+ Hydrochlorothiazide	15	
Sepasil-Esidrex ®	Réserpine	0,1	2 à 4
	+ Hydrochlorothiazide	25	
Siryngoserp-Esidrex ®	Syrosyngopine	0,5	1 à 2
	+ Hydrochlorothiazide	25	
Spéciatensol ®	Chlorexolone	6	1
	+ levomepropazine	1	
	+ KCl	500	
Tenserlix ®	Réserpine	0,1	2
	+ Furosemide	15	
Tensimic ®	Methoserpidine	10	
	+ Benzthiazide	1	
	+ K	500	
Tensionorme ®	Réserpine	0,1	1 à 2
	+ Bendroflumethiazide	2,5	
Tensi Tral ®	Rescinamine	0,5	2
	+ paraflutizide	2,5	
	+ meprobamate		
	+ folescutol		

Tableau 9
ASSOCIATION DE DIURETIQUES ET SEDATIFS

Nom commercial	*Nom générique des constituants*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (nombre de doses unitaires)*
Butizide ®	Hydrochorothiazide	25 ou 50	1 à 2
	+ Butabarbital	30	
Cyclex ®	Hydrochlorotiazide	25	1 à 3
	+ Meprobamate	200	

Tableau 10
ASSOCIATION DE DIURETIQUE, HYPOTENSEUR ET SEDATIF

Nom commercial	*Nom générique des constituants*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (nombre de doses unitaires)*
Butiserpazide ®	Hydrochlorothiazide + Butabarbital + Réserpine	25 ou 50 30 0,1	1 à 2

Ils ne diminuent pas la teneur de l'humeur aqueuse en ion potassium et n'ont pas d'influence significative sur la pression oculaire (Gonzales et coll., 1958 ; Schimek et coll., 1958 ; Morris et coll., 1959 ; Stepanik, 1959) aussi bien chez l'individu normal que chez le glaucomateux. Peczon et coll. (1968) observent une faible diminution de la pression oculaire par l'acide éthacrinique chez des glaucomateux à angle ouvert. Pour Stepanik (1959) un traitement préalable par chlorothiazide diminue la rapidité d'action hypotensive oculaire de l'acétazolamide

a) *Effets secondaires généraux.*

Ils sont variés (Traeger et coll., 1963 ; Lefebvre, 1966). Lefebvre (1966) distingue :

— des accidents toxiques :
  — pancrétatite (rare) ;
  — effet hyperglycémiant qui peut révéler un diabète latent ;
— des accidents tributaires du mode d'action :
  — hypokaliémie (surtout chez les cirrhotiques et les cardiaques sous digitaline) ;
  — hypochlorémie, avec alcalose ;
  — hypotonicité plasmatique ;
  — hyperaldostéronisme secondaire ;
  — tendance thrombophile ;
  — hyperuricémie (accès de goutte) ;
— des accidents par sensibilisation :
  — érythème ;
  — photosensibilisation ;
  — leucopénie, thrombocytopénie ;
  — agranulocytose.

b) *Effets secondaires oculaires.*

La myopie aiguë transitoire est une complication très rare de cette thérapeutique. Quelques cas sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11

Auteurs	*Age*	*Sexe*	*Diurétique dose (mg.)*	*Changement de réfraction*	*Délai d'apparition*	*Délai de disparition*	*Cycloplégie*	*Lésions oculaires associées*	*Indications thérapeutiques*
Beasley 1961	21	F	Hydrodiuril 100	O.D. - 2.87 O.G. - 3.37	11 heures	72 heures		œdème périmaculaire	œdème de la grossesse
Corcelle 1961	32	F	Eunephran 10	O.D. - 5 O.G. - 4.50	quelques heures	4 jours			
Grant 1962	jeune	F	Esidrex	O.O. - 3	quelques heures	3 à 4 jours		œdème périmaculaire	
Michaelson 1962 (NB)	41	F	Hygroton 100	O.O. - 3.75	24 heures	72 heures	négative		obésité
Ericson 1963	29	F	Hygroton 100	O.D. - 4 O.G. - 3.25	6 heures	72 heures		œdème maculaire	œdème de la grossesse
Hermann 1963	20	F	Hygroton 100/jour	O.O. - 1	après traitement de 3 j.	48 heures			obésité
	41	F	Diurilix 1000/jour	O.O. - 3	après traitement de 4 j.		positive		obésité
Pallin et coll. 1965	45	F	Hygroton 100	O.O. - 2.5	7 heures	24 heures	négative		hypertension générale
Sourdille 1965	32	M	Hygroton 100	O.D. - 4 O.G. - 3	rapide	72 heures	précipitée rétro-cornéens		obésité

N. B. : Cette patiente a ingéré en même temps un cachet composé de : sulfate d'amphétamine 0,25 g, extrait thyroïde, 1 g, pentobarbital 0,15 g, digitaline 0,25 g.

Cette myopie a une évolution clinique superposable à celle provoquée par les inhibiteurs d'anhydrase carbonique. On peut l'observer aussi lorsque le traitement associe le salurétique et l'inhibiteur d'anhydrase carbonique, comme ce fut le cas pour une patiente de Keraudy (1963) ; cette jeune femme de 28 ans, après absorption de trois comprimés de Diurilix ® et d'un comprimé de Diamox ® par jour a présenté une myopie transitoire de 3 à 4 dioptries ; la myopie est réapparue après une même cure, quelque temps après, mais compliquée d'un œdème rétinien. Il faut noter que certains diurétiques (dérivés phénylsulfamidés) : le disamide, le méthyl-disamide et le dichlorphénamide ont une position intermédiaire entre les diurétiques thiaziques et les inhibiteurs d'anhydrase carbonique ; ils ont à la fois l'action salurétique des thiazidiques et l'action inhibitrice de l'anhydrase carbonique (Neuman, 1964).

La **pathogénie** de cette myopie a été discutée par plusieurs auteurs (Beasley, 1961 ; Keraudy, 1963 ; Delbecque, 1965). Par l'étude **ultrasonographique** de leur cas, Pallin et Ericsson (1965) ont trouvé une **modification cristallinienne.** Leur patient présente des symptômes digestifs : nausées, vomissements et diarrhée, cinq heures après l'ingestion d'un comprimé d'Hygroton ® ; quelques jours plus tard, la même symptomatologie se répète sept heures après l'ingestion d'un second comprimé d'Hygroton ®, mais cette fois avec un trouble de la vision. La myopie bilatérale de 2,5 dioptries n'est pas due à un spasme d'accommodation mais à un épaississement cristallinien mis en évidence par l'échographie (tableau 12).

Tableau 12

	Œil gauche		*Œil droit*	
	16 avril	*11 mai*	*16 avril*	*11 mai*
Réfraction	— 2,50 d.	+ 0,25 d.	— 2,50 d.	+ 0,25 d.
Profondeur de chambre antérieure	3,00 mm.	3,4 mm.	3,00 mm.	3,4 mm.
Epaisseur du cristallin	4,4 mm.	4,1 mm.	4,5 mm.	4,1 mm.
Longueur du vitré	15,8 mm.	15,8 mm.	15,5 mm.	15,5 mm.
Longueur de l'axe optique	23,2 mm.	23,3 mm.	23,0 mm.	23,0 mm.

(Pallin et Ericsson, 1965)

Les longueurs du vitré et de l'axe optique sont inchangées ; le cristallin s'épaissit et cet épaississement n'influence que la profondeur de la chambre antérieure. Après la disparition de la myopie, ces auteurs ont pratiqué une échographie en accommodation de + 2,75 dioptries et ont trouvé un épaississement cristallinien de 0,1 mm aux deux yeux. Ces mesures infirment une participation du corps ciliaire, mais impliquent une modification intracapsulaire du cristallin qui allonge son axe antéro-postérieur et de ce fait, modifie sa courbure.

Une réaction de sensibilisation a été invoquée pour expliquer cette myopie, provoquée dans certains cas, par l'ingestion répétée d'un même salurétique (Keraudy, 1963 ; Pallin et Ericsson, 1965). Ericsson (1963) constate cette éventualité dans un de ses cas ; pour une autre patiente, la myopie se reproduit après deux ingestions d'un comprimé d'Hygroton ®, alors qu'un même comprimé ingéré entre les deux autres n'a entraîné aucun symptôme. Dans les deux cas, il s'agissait de femmes enceintes, particulièrement sensibles aux troubles de la balance sels-eau, et cet auteur croit assez raisonnablement que ce sont des états similaires qui prédisposent à la myopie réversible.

La **xanthopsie** a été observée chez de rares patients traités par *chlorothiazide* (Diuril ®) et *hydrochlorothiazide* (Hydro-diuril ®), et qui ne recevaient aucun traitement digitalique simultané (Post, 1960 ; Grant, 1962). Cette symptomatologie est réversible et peut se reproduire au cours de cures répétées.

Deux cas de **nystagmus** ont été rapportés au cours d'un traitement par Edecrin ®, mais ils sont secondaires à une atteinte de l'oreille interne par cette substance (Schneider et coll., 1966 ; Schwartz et coll., 1970).

D. DIURETIQUES EPARGNANT L'EXCRETION URINAIRE DU POTASSIUM

1. LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE

Ces substances sont des inhibiteurs périphériques de l'aldostérone ; le *spironolactone* est actuellement utilisé (tableau 13).

L'aldostérone inhibe l'excrétion du sodium et favorise la diurèse du potassium. Ces diurétiques n'ont d'efficacité qu'en présence d'aldostérone (Coppage et coll., 1960). Dans le rein, ils entrent en compétition avec l'aldostérone au niveau des tubuli rénaux où ils réduisent l'excrétion du potassium et favorisent

Tableau 13

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (mg.)*
Spironolactone	*Aldactone A* ® *Dyta-urèse* ® *Phanurane* ® *(NB)*	25	100 à 400

N.B. : Phanurane qui est le lactone de l'acide [(oxo 3 hydroxy 17 β androstadiène 4 - 6) 17 α] propionique est à rapprocher du spironolactone.

l'excrétion du sodium : ils sont inactifs chez le sujet normal dont la sécrétion d'aldostérone n'est pas stimulée (van Ypersele de Strihou, 1967).

L'hyperaldostéronisme est particulièrement fréquent dans les cas de syndromes néphrotiques, les cirrhoses avec ascite, et moins marqué dans l'insuffisance cardiaque. Ces affections constituent les indications principales des spironolactones.

La rétention potassique provoquée par les spironolactones a permis d'améliorer certains cas de myasthénie à forme ophtalmologique (Cremieux et coll., 1963).

Expérimentalement chez le lapin, les spironolactones **réduisent le débit de l'humeur aqueuse** (Cole, 1962).

a) *Effets secondaires généraux.*

L'apparition d'un syndrome d'hyponatrémie impose l'arrêt du traitement. Une fatigue extrême, des céphalées, des troubles digestifs et l'apparition d'une obnubilation en constituent les symptômes d'alarme.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Belci (1968) a observé un cas de **myopie** transitoire de quatre dioptries chez une fillette de 11 ans traitée par spironolactone pour une glomérulo-néphrose. La myopie provoquée par le diurétique a disparu à la cessation du traitement ; l'auteur l'explique par une variation d'indices et un déplacement du cristallin.

2. LES INHIBITEURS DE LA SECRETION DE POTASSIUM

Ces substances (tableau 14) ont une action analogue à celle des diurétiques hormonaux, bien que dépourvues d'action antialdostérone (van Ypersele de Strihou, 1967).

Tableau 14

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg.)*	*Dose quotidienne moyenne (mg.)*
Amilaride	*Midamor*	5 à 10	5 à 10
Furterène	*Furédème*	100	300
Triamterène	*Dytac*	100	200

La diurèse provoquée entraîne une augmentation d'excrétion du chlore et du sodium, sans modification du taux de potassium éliminé. Ils sont principalement indiqués dans le traitement des œdèmes cardiaques et des cirrhoses.

Chez le patient glaucomateux, ces durétiques n'ont **pas d'action sur la pression oculaire** (Peczon et coll., 1968). On ne relève pas dans la littérature actuelle d'effet secondaire oculaire dû à ces substances.

BIBLIOGRAPHIE

ARENTSEN, J. — *Arch. chilenos oftal.* 1956, 13, 82-84. (cité par Muirhead J.F. et Scheie, H.G., 1960.)

BACH, M. — Transient myopia after use of acetazolamide (diamox). *A.M.A. Arch. ophthal.*, 1956, 55, 546-547.

BEASLEY, F.J. — Transient myopia and retinal edema during hydrochlorothiazide (hydrodiuril) therapy. *A.M.A. Arch. ophth.*, 1961, 65, 212.

BEASLEY, F.J. — Transient myopia and retinal edema during ethoxzolamide (cadrase) therapy. *A.M.A. Arch. ophthal.*, 1962, 68,490.

BECKER, B. — Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Amer. J. Ophthal.*, 1954, 37, 13-15.

BECKER, B. — The bicarbonate concentration of guinea pig aqueous humour ; effect of scurvy and acetazolamide. *Amer. J. ophthal.*, 1957, 44, 402-408.

BECKER, B. — Glaucoma - 1956. *A.M.A. Arch. ophthal.*, 1957, 58, 862.

BECKER, B. — Carbonic anhydrase and the formation of aqueous humor. The Friedenwald memorial lecture. *Amer. J. Ophthal.*, 1959, 47, 342-361.

BECKER, B. — Use of methazolamide (Neptazane) in the therapy of glaucoma. *Amer. J. ophthal.*, 1960, 49, 1307.

BECKER, B., SHAFFER, R.N. : *Diagnosis and therapy of the glaucomas.* C.V. Mosby Company ed. Saint Louis 1965, pp. 254-263.

BELCI, C. — Myopia transitoria in corso di terapia con diuretici. *Boll. Oculist.*, 1968, 47, 24-31.

BERNSTEIN, H.N. — *Some iatrogenic ocular diseases from systemically administered drugs.* Symposium on ocular pharmacology and therapeutics by New Orleans Academy of ophthalmology. C.V. Mosby Company ed. Saint-Louis 1970.

BINDER, S.S., STEELE, Sr.W. — Acute transient myopia associated with use of diamox. *J. Amer. Med. Associat.*, 1957, 165, 154-155.

BOUREAU, M. — Myopie aiguë transitoire déclenchée par l'acétazolamide. *Ann. Oculist.*, 1961, 194, 627-630.

BUNGE, R.P., DANFORTH, R.C., SETTLAGE, P.H. — Effects of intravenous urea on intraocular pressure in the monkey. *A.M.A. Arch. ophth.*, 1957, 57, 659-667.

CANTONNET, A. — Variations de volume de l'œil sain ou glaucomateux sous l'influence des modifications de la concentration moléculaire du sang. *Arch. ophtal.*, 1904, 24, 193.

CASANOVAS, J., CASANOVAS, R. — Les dangers de quelques médications ophtalmologiques. *Ann. oculist.*, Paris 1969, 202, 22.

CHRISTIANSSON, J. — Transient myopia after the administration of diamox *Acta ophthal. (Kbh)*, 1958, 36, 356-357.

COLE, D.F. — Reduction in aqueous humor formation as caused by iodate spironolactone and polyphloretin phosphate. *Brit. J. ophthal.*, 1962, 46, 291-303.

CONSTANT, M.A. — Distribution of D.M.O. in intraocular fluids of rabbit, III. Effect of ammonium chloride and probenecid. *Invest. ophthal.*, 1967, 6, 484-491.

COPPAGE, W.S. Jr., LIDDLE, G.W. — Mode of action and clinical usefulness of aldosterone antagonists. *Ann New York Acad. Sc.*, 1960, 33, 815.

CORCELLE, L. — Myopie spasmodique par dérivé benzothiadiazine. *Bull. Soc. Opht. de France*, 1961, 788-789.

CREMIEUX, A., BOUDOURESQUES, J., BILLE, J. — Myasthénie à forme ophtalmologique. *Rev. Oto-neuro-ophtal.*, 1963, 35, 110-113.

DALLEMAGNE, M.J. — *Rein - Pharmacodynamie Biochimique.* Sciences et Lettres, éd. Liège, 1961, pp. 966-984.

DALLEMAGNE, M.J., SCHLAG, J. — *Stimulants du système nerveux central. Pharmacodynamie Biochimique.* Sciences et Lettres, éd. Liège, 1961, pp. 715-733.

DELBECQUE, Ph. — Manifestations ciliaires au cours d'une myopie transitoire provoquée par le Diamox. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1965, 65, 577-580.

DE ROETH, A. Jr. — Effects of changes in osmotic pressure of blood on aqueous humor dynamics. *A.M.A. Arch. Ophthal.*, 1954, 52, 571-582.

DRANCE, S.M. — Effects of oral glycerol on intra-ocular pressure, *Arch. ophthal.*, 1964, 72, 491.

DRANCE, S.M., — *Use of systematic ocular hypotensive agents.* Symposium on ocular pharmacology and therapeutics. Trans. of the New Orleans Acad. of Ophthal. The C.V. Mosby Co, St. Louis, 1970, pp. 132-142.

DUKE - ELDER, W.S. — The reaction of the intra ocular pressure to osmotic variations in the blood. *Brit. J. Ophth.*, 1926, 10, 1-19.

ERICSON, L.A. — Hygroton induced myopia and retinal edema. *Acta ophthal. Kbh.*, 1963, 41, 538-543.

FRIENDENWALD, J.S. — Dynamic factors in formation and re-absorption of aqueous humor. *Brit. J. ophthal.*, 1944, 28, 503-510.

FRIENDENWALD, J.S. — The formation of the intra ocular fluid. *Amer J. ophth.*, 1949, 32, 9.

FRIEDENWALD, J.S. — The formulation of the intraocular fluid. *Amer. J. ophthal.*, 1955, 39, 59-64.

GALIN, M., AIZAWA, F., Mc LEAN, Y. — Oral urea as an osmotic hypotension agent. *Arch. Ophthal.*, 1959, 62, 1099.

GALIN, M.A., BARAS, I., ZWEIFACH, P. — Diamox induced myopia. *Amer. J. Ophthal.*, 1962, 54, 237-240.

GARLAND, M.A., SHOLK. A., GUENTER, K.E. — Acetazolamide induced myopia. *Amer. J. obstet. gyn.*, 1962, 84, 69-71.

GONZALES - JIMENEZ, E.R., LEOPOLD, I.H. — The effect of chlorothiazide (Diuril) on the intraocular pressure of animals and humans. *A.M.A. Arch. ophthal.*, 1958, 60, 70-71.

GONZALES - JIMENEZ, E.R., LEOPOLD, I.H. — Effect of Dichlorphenamide on the intraocular pressure of humans. *A.M.A. Arch. ophthal.*, 1958, 60, 427-436.

GORDON, D.M. — Ethoxzolamide. A new carbonic anhydrase inhibitor. *Amer. J. Ophthal.*, 1958, 46, 41-44.

GÖRTZ, H. — Zur transitorischen Myopia nach Diamox. *Klin. Monatsbl. F. Augenheilk.*, 1960, 137, 21-25.

GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye.* Ch. C. Thomas publisher. 1962, p. 500.

GRANT., W.M., TROTTER, R.R. — Diamox (acetazolamide) in treatment of glaucoma. *A.M.A. Arch. ophth.,* 1954, 51, 735-739.

GRIETEN, J., WEEKERS, R. — L'emploi des injections d'urée en chirurgie oculaire. *Bull. Soc. Belge d'Ophtal.,* 1961, 129, 530-533.

HALPERN, A., KULVIN, M. — Transient myopia during treatment with carbonic anhydrase inhibitors. *Am. J. ophth.,* 1959, 48, 534-535.

HARRIS, J.E. — *Cardiovascular renal agents as they impinge on ophtalmic pratice.* Ocular Therapy I.H. Leopold. ed. The CV Mosby Company Saint Louis, 1967, pp. 63-75.

HAVENER, W.H. — *Ocular pharmacology. Inhibitors of aqueous secretion.* C.V. Mosby Company ed. Saint Louis, 1970, pp. 375-394.

HERMANN, P. — Myopie spasmodique au cours des traitements diurétiques. *Bull. Soc. ophtal. de France,* 1963, 719-723.

HERTEL, E. — Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit des Augendrucks von der Blutbeschaffenkeit. *Graefes Arch. Ophthal.,* 1914, 88, 197.

HILKOVITZ, G. — Sickle-cell disease : New method of treatment. *Brit. Med. J.,* 1957, 2, 266.

JAVID, M., SETTLAGE, P. — Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human subjects. Preliminary report. *J.A.M.A.,* 1956, 160, 943-949.

KANSKI, J.J. — Ophthalmological synopses. Carbonic anhydrase inhibitors and osmotic agents in glaucoma. *Brit. J. Ophthal.,* 1968, 52, 642-643.

KERAUDY, M. — Myopie transitoire provoquée par l'acétazolamide. *Thèse,* Paris, 1963.

KINSEY, V.E. — A unified concept of aqueous humor dynamics and the maintenance of intraocular pressure : elaboration of the secretion-diffusion theory. *Arch. Ophthal.,* 1950, 44, 215-235.

KRONNING, E. — Transient myopia following the use of Acetazolamide. *Acta ophthal.,* 1957, 35, 478-484.

LANGHAM, M.E., LEE, P.M. — Action of diamox and ammonium chloride on formation of aqueous humour. *Brit. J. ophthal.,* 1957, 141, 65-92.

LANGHAM, M.E. — Specificity and comparative activity of the carbonic anhydrase inhibitors Neptazane and Diamox on animal and human eyes. *Brit. J. ophthal.,* 1958, 42, 577-588.

LEAF, A., SCHWARTZ, W.B., RELMAN, A.S. — Oral administration of a potent carbonic anhydrase inhibitor (Diamox). I. Changes in electrolyte and acid-base balance. *New England J. Med.,* 1954, 250, 759.

LEFEBVRE, P. : Effets secondaires des diurétiques. *Revue médical de Liège,* 1956, XXI, 549-551.

MATTSON, R. — Transient myopia following the use of sulphonamides. *Acta ophth. Kbh.,* 1952, 30, 385-398.

MELHOSE, F. — Zur problematic der Transistorischen myopia nach Sulfonamiden. *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1949, 115, 217-226.

MESGYASZAY, A. — Modification transitoire de la réfraction sous l'effet du Fornuril (diamox). *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1961, 138, 255-258.

MICHAELSON, J.J. — Transient myopia due to Hygroton. *Amer. J. ophthal.,* 1962, 54, 1146-1147.

MICHIELS, J. — Diamox - *Doc. ophthal.,* 1957, XI, 233.

MORRIS, M.H., LEE, P. — Clinical comparison of dichlorphenamide, chlorothiazide and sulocarbilate with acetazolamide in control of glaucoma. *Amer. J. ophthal.,* 1959, 47, 199-202.

MUIRHEAD, J.F., SCHEIE, H.G. — Transient myopia after acetazolamide. *A.M.A. Arch. of ophth.,* 1960, 63, 315-318.

NELEMANS, F.A. — Treating the patient a threat for his eyes. In FRANÇOIS J. « *Occupational and medicative hazards in ophthalmology* ». (Cong. europ. Soc. Ophthal. Amsterdam 1968). S. Karger Basel Edit., 1969, pp. 208-217.

NEUMAN, M. — Les médicaments cardiovasculaires et rénaux. *Les monographies médicales et scientifiques,* 1964, 110, 87-111.

NEUSCHÜLER, R. — Transitory myopia during dichlorphenamide therapy. *Boll. Oculist.*, 1964, 43, 507-513.

NIELSEN, O.E. — Comparative studies of the diuretics Acetazolamide, Aminometradine, chlorothiazide and theophylline. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1961, 18, 23-37.

PALLIN, O., ERICSSON, R. — Ultrasound studies in a case of Hygroton induced myopia. *Acta Ophthal. Kbh.*, 1965, 43, 692-695.

PECZON, J.D., GRANT, W.M. — Diuretic drugs in glaucoma. *Amer. J. ophthal.*, 1968, 66, 680-683.

PIGNARD, P. — Pharmacologie et mécanisme d'action des diurétiques sulfamidés. *Path. Biol.*, 1960, 8, 1381-1386.

POST, J. — Yellow vision in a patient after taking chlorothiazide. *New England J. Med.*, 1960, 263, 398-399.

RAVAULT, P. — Les manifestations oculaires d'origine toxique. *Cah. med.*, Lyon, 1969, 45, 6, 625-631.

RIBELIN, W.E., OWEN, G., RUBIN, L.F., LEVINSKAS, G.S., AGERSBORG, H.P.K., J. — Development of cataracts in dogs and rats from prolonged feeding of sulfaethoxypyridazine. *Toxicol. appl., Pharmacol.*, 1967, 10, 557.

SCHIMEK, R.A. BALIAN, J.V., LEPLEY, F.J., OTTUM, J.A. — Evaluation of dichlorphenamide as an ocular hypotensive agent. *A.M.A. Arch. ophthal.*, 1958, 60, 1054.

SCHNEIDER, W.J., BECKER, E.L. — Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy. *Arch. Int. Med.*, 1966, 117, 715-717.

SCHIRMER, R. — Transient anomaly of refraction combined with monocular diplopia after diamox. *Ophthalmologica*, 1957, 134, 181-182.

SCHWARTZ, F.D., et al. — Ethacrynic Acid. : its usefulness and untoward effects. *Amer. Heart J.*, 1970, 79, 427-428.

SEDAN, J. — Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse. *Ann. ocul., Paris*, 1964, 197, 1138-1183.

SHAH, A., CONSTANT, M.A., BECKER, B. — Urinary excretion of citrate in humans following administration of acetazolamide. *A.M.A. Arch. Ophthal.*, 1958, 59, 536-540.

SLEZAK, Y. : Über dein Einfluss des Dichlorphenamids auf den Augendruck bei Glaukom. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1959, 134, 829-832.

SMITH, E.W., DRANCE, S.M. — Reduction of intra-ocular pressure with I.V. mannitol. *Arch. ophthal.*, 1962, 68, 734.

SOURDILLE — Discussion de la communication de Delbecque, P. (1965).

SPAETH, G.L. — Potassium, acetazolamide and intraocular pressure. *A.M.A. Arch. ophth.*, 1967, 78, 578.

STEPANIK, J. — Der Einfluss von Chlorothiazide (Diuril, Chlotride) auf den Augendruck des Menschen. *Ophthalmologica*, 1959, 138, 361-364.

TRAEGER, J., PELLET, M. — Accidents dus aux diurétiques modernes. *La revue du Patricien*, 1963, XIII, 4009-4014.

VAN YPERSELE de STRIHOU, G. — Mécanisme d'action des diurétiques. *Louvain Méd.*, 1967, 86, 175-184.

VIRNO, M., CANTORE, P., BIETTI, G., BUCCI, M. — Oral glycerol in ophthalmology. *Amer. J. ophthal.*, 1963, 55, 133.

VITTE, G. — Accentuation d'une réfraction myopique par le Diamox. *Bull. Soc. d'opht. Fr.*, 1959, 923-924.

VOISIN, I., LOMBARD, G. — La myopie transitoire, complication possible de l'usage des nouveaux diurétiques. *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1963, 495-497.

VOISIN, J. AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. d'opht. France.* Rapport annuel 1965.

WEEKERS, L. — Les injections intraveineuses de solutions hypertoniques dans le glaucome. *Arch. Ophtal.*, 1923, 40, 513.

WEISS, D., SHAFFER, R.N., WISE, B.L. — Mannitol infusion to reduce intra ocular pressure. *Arch. Ophthal.*, 1962, 68, 341.

ANNEXE

LA DIALYSE RENALE

J. MICHIELS (Louvain)

La dialyse rénale s'effectue au moyen du rein artificiel de Kiil ou du Kolff Coil Kidney.

Le sang, prélevé au niveau de l'artère radiale est conduit vers l'unité de dialyse où il passe en couche fine entre les feuilles de cuprophane (rein de Kiil) ou dans un tube de cellophane autour d'un cylindre disposé verticalement dans la solution d'électrolytes.

Les manifestations oculaires peuvent être observées au cours de la dialyse ou après les dialyses répétées.

1) AU COURS DE LA DIALYSE on assiste à une **hausse sensible du tonus oculaire** (Sitprija et coll., 1964), Watson et Greenwood, 1966 ; Appelmans et coll., 1967 ; Reisner et coll., 1970).

Elle résulte sans doute d'une soustraction hydrosaline du plasma sanguin avec rétention d'eau dans le vitré. La poussée tensionnelle s'accompagne parfois de céphalées. Bien que l'hypertension intracrânienne est quelquefois associée à l'hypertonie oculaire (Sitprija et coll., 1964) il n'y a pas d'œdème de la papille (Appelmans et coll., 1967).

2) Chez les « DIALYSES CHRONIQUES » le déséquilibre ionique, en particulier du rapport phospho-calcique, entraîne des **dépôts**

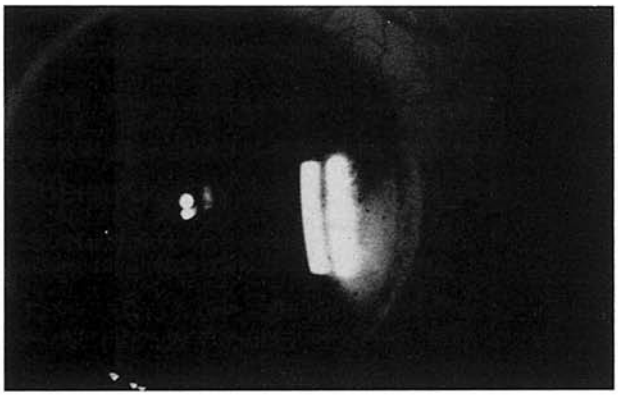


Figure 1
Imprégnation calcaire de la cornée
(dialyse rénale)

calcaires dans la conjonctive et la cornée (Perrin et coll., 1966 ; Schumacher et Scheler, 1969). Nous les avons observés régulièrement et la topographie des dépôts est typique : disposition en croissant, au voisinage immédiat du limbe scléro-cornéen, dans les secteurs nasal et temporal (fig. 1).

3) **La cataracte** (Junceda Avello, 1963 ; Straub et Freund, 1970). Il s'agit d'une cataracte intumescente avec fentes aqueuses. Dans le cas présenté par Junceda-Avello, il s'agit d'opacités sous capsulaires postérieures qui ont regressé.

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas.

L'intumescence du cristallin, bilatérale, évolua rapidement vers la cataracte totale, d'aspect laiteux, chez les deux malades (fig. 2).

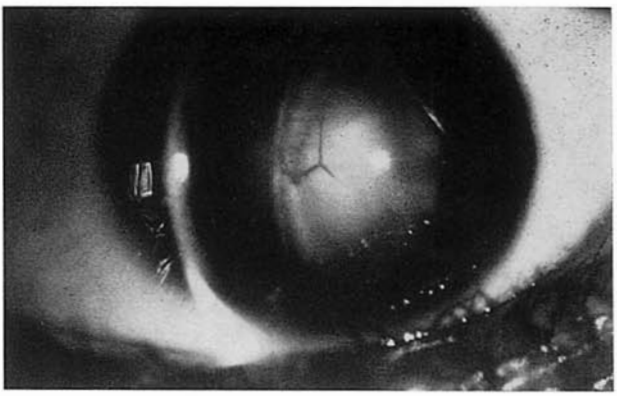


Figure 2
Cataracte intumescente
(dialyse rénale)

L'extraction intra-capsulaire du cristallin chez ces deux jeunes personnes a évolué favorablement.

L'acuité visuelle est normale à chaque œil après correction de l'aphaquie.

BIBLIOGRAPHIE

APPELMANS, M., DERNOUCHAMPS, J.P., DE WOLF, J. et DRALANDS, L. — Evolution de la tension oculaire durant la dialyse rénale. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1967, 147, 426.

JUNCEDA-AVELLO, J. — *Arch. Oftal. Hisp. Amer.*, 1963, 13, 817.

PERRIN, D., VANTELON, J. et ZINGRAF, J. — *Ann. d'Ocul.*, 1966, 199, 171.

REISNER, W., SCHMIDT, P. et KOTZAUREK, R. — Intraokulare Druckschwankungen während der Hämodialyse. *Klin. Monatsbl. J. Augenheilk.*, 1970, 157, 53.

SCHUMACHER, H. et SCHELER, H. Metastatische Kalzifizierungen an Kornea und Konjunktiva bei chronischer Niereninsuffizienz. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1969, 154, 815.

SITPRIJA, V., HOLMES, J.A. — Preliminary observations on the change in intracranial pressure during hemodialysis. *Trans. amer. Soc. Artif. Intern. Organs,* 1962, 8, 300.

STRAUB, W. et FREUND, J. — Katarakt nach extrakaparaler Dialysebehandlung ? *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk,* 1970, 157, 50.

WATSON, G.A. et GREENWOOD, W.R. — Studies on the intra ocular pressure during hemodialysis. *Canad. Journ. Ophthal.,* 1966, 1, 301.

CHAPITRE XI

LES OLIGO-ELEMENTS ET CHELATEURS

A. LES OLIGO-ELEMENTS

J. R. LE JEUNE (Gand)

I. LE FER

L'intoxication médicamenteuse par le fer avec manifestation oculaire est très rare (Walsh, 1969).

Henkes (1968) nous décrit pourtant un cas d'intoxication aiguë au chlorure de fer (ingestion de 60 ml d'une solution de 250 mg/ml) avec **névrite optique** et **rétinopathie** sous forme de larges plages de dégénérescence pigmentaire.

La sidérose bulbaire ne se rencontre qu'après particule de fer intra-oculaire méconnue.

II. L'OR

Les sels d'or sont encore utilisés dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive (Allochrysine ®; Solganal ®; Myochrysin ®; Sanochrysine ®).

Les manifestations toxiques sont assez courantes : poussée thermique, photosensibilisation, érythrodermie, teinte violacée de la peau et même syndrome de Lyell (Cf. chap. XXII).

L'or est irritant pour les reins (albuminurie) et pour la muqueuse gastrique, même s'il est administré en injection.

L'agranulocytose et l'anémie hémolytique ont été signalées (Dreisbach, 1969).

Au niveau de l'œil :

— Appelmans et Michiels ont, comme Lebas (1959), observé une **kératite herpétique** bilatérale chez un sujet atteint d'érythrodermie à la suite de chryséothérapie.

— Sundelin (1951) attire l'attention sur les réactions encéphalitiques avec albuminorachie élevée et manifestations neuro-ophtalmologiques : **paralysie faciale, ptosis, diplopie, nystagmus.**

— La manifestation classique est la **chryséose oculaire,** visible au biomicroscope (Von Sallmann, 1933 ; Bonnet, Bonamour et coll., 1939 ; Roberts et Walter, 1956) :

  — Le reflet de la cornée en lumière diffuse est pourpre, surtout en rétro-illumination. Les grains ocrés, dorés, sous le faisceau du biomicroscope sont accumulés dans les couches profondes du parenchyme cornéen, dans le voisinage de la membrane de Descemet. Ils sont plus denses à la périphérie qu'au centre de la cornée, en particulier aux extrémités du diamètre vertical. Dans certains cas, l'imprégnation affecte aussi les couches superficielles du stroma cornéen, en particulier dans le voisinage du limbe (Bonnet et Bonamour, 1939). Il faut une dose de 2 g (Bonnet et coll. ; Grant, 1952) pour que la kératopathie se développe.

  — La kératopathie n'altère généralement pas la vision. L'humeur aqueuse est limpide. Roberts et Walter (1956) ont observé quelques grains adhérents à la capsule antérieure du cristallin. Michiels a observé récemment deux cas chez des femmes traitées pour PCE, il y a 5 ans.

  — Une réaction conjonctivale, phlycténulaire, ou une conjonctivite avec pseudo-membrane recouvrant la conjonctive palpébrale supérieure a été observée par Bonnet, Bonamour et coll. (1939). La conjonctive peut être imprégnée de grains auriques, surtout autour des vaisseaux périlimbiques.

— La kératite est plus rare : ulcères marginaux (d'Autrevaux et Joseph, 1931 ; Azzolini, 1946 ; Mylius, 1950) ou kératites nodulaires et ulcérations centrales (Rodenhauer, 1969).
Ces manifestations ont guéri spontanément, parfois avec pannus (Mylius).

III. CUIVRE

Les sels de cuivre appliqués localement sur la peau ou sur les muqueuses peuvent produire des manifestations toxiques générales telles qu'une décoloration des dents et de la langue, des vomissements, de la diarrhée, une rigidité musculaire et même un état de prostation.

Les manifestations oculaires : conjonctivite, œdème palpébral et rarement l'ulcère cornéen (Walsh, 1969).

La véritable chalcose ne s'observe que lors de la persistance d'une particule de cuivre dans l'œil.

On n'a pas observé l'anneau de Kayser Fleischer de la maladie de Wilson comme manifestation de toxicité médicamenteuse.

IV. MERCURE

Les formes médicamenteuses qui ont été le plus utilisées :

— L'onguent mercuriel, l'onguent gris, l'onguent napolitain pour frictions aux endroits ou la peau est glabre. L'onguent mercuriel a été beaucoup utilisé en ophtalmologie.
— Le chlorure mercurique ou sublimé corrosif, comme antiseptique.
— Le chlorure mercureux ou calomel, comme purgatif mais surtout réservé à l'usage local en ophtalmologie (ophtalmonguent à 3 % ; de même que l'oxyde mercurique ou oxyde jaune de mercure (ophtalmonguent à 2 %).
— Le biiodure de mercure entre dans la composition du sirop de Gibert pour le traitement de la syphilis.
— Le mercurochrome est un antiseptique réservé à l'usage externe.

Les diurétiques mercuriels inhibent la résorption du Na^+ au niveau du tube proximal du rein, inhibant ainsi le transport passif des chlorures et de l'eau. Les principales préparations sont le Mersalyl (Salyrgan ®, Mersalyl ®, Merphylline ®) et la Mercaptomérine (Thiomérin ®). Ils ne sont pratiquement plus prescrits.

L'intoxication aiguë se manifeste par de violents troubles gastro-intestinaux : vomissements, diarrhées cholériforme. La mort peut survenir à la suite de lésions rénales ou d'hémolyse.

L'intoxication chronique affecte le système nerveux : anxiété, irritabilité, polynévrite, paresthésie, anesthésie, tremblements, incoordination musculaire. Les nerfs crâniens sont rarement affectés (Grant, 1962).

Au niveau des téguments : alopécie, œdèmes, érythème polymorphe, toxidermies (Lebas, 1959).

Le liseré gingival, le déchaussement des dents, la salivation et le goût métallique dans la bouche sont fréquents.

Altérations sanguines : la leucopénie.

Les lésions hépatiques et rénales altèrent l'état général.

Manifestations oculaires.

1. Manifestations oculaires des toxidermies (cf. chap. XXII), avec conjonctivite, parfois kératite (Walsh, 1969) ;
2. Tremblement des paupières (Grant, 1962) ;
3. La diplopie et les troubles de l'accommodation sont rares (Grant, 1962). La myopie passagère est signalée lors de l'administration des diurétiques mercuriels ;
4. La névrite optique est exceptionnelle. Nous lisons toutefois dans le traité de de Wecker et Landolt (1886) : Le mercure pris en doses excessives pourrait, d'après Square (1967) et Galezowsky (1878), donner lieu à une névrite et à l'atrophie du nerf optique » ;
5. Atkinson (1943, 1946) décrit l'« hydrargyrosis lentis » où la capsule antérieure du cristallin acquiert un reflet variant du brun-gris au brun-rose. Fisher (1946) l'a observé après frictions à l'onguent mercuriel et Rosen (1950) dans un cas d'intoxication professionnelle, et Abramowicz (1947) après application locale d'ophtalmonguent au mercure durant 10 ans chez une femme de 57 ans. Caffi et Straneo (1960) signalent aussi un dépôt à la face profonde de la cornée.

— Antidote : le dimercaprol (BAL).

V. L'ETAIN

L'intoxication à l'étain a un intérêt historique.

C'est en effet en 1954 que s'est déroulé le drame du Stalinon, un produit utilisé en dermatologie pour combattre la furonculose.

Le Stalinon se transforme dans l'organisme en sels d'étain organiques, très toxiques.

Le rapport de Alajouanine et coll. (1958), repris par Voisin et Auvert (1965), mentionne 210 cas d'intoxication, dont 98 avec issue fatale. Il dresse le bilan des manifestations cliniques.

— Les symptômes généraux d'intoxication débutent par des céphalées, suivies de nausées, de vomissements, de raideur de la nuque, puis de paralysies des membres et de troubles psychiques.
Ce tableau d'hypertension intracrânienne peut alors évoluer vers le coma et la mort par troubles respiratoires. Une intervention décompressive a permis de sauver quelques malades.

— Au point de ophtalmologique, Voisin et Auvert signalent de la **photophobie,** de la **dyschromatopsie,** de la **diplopie** avec atteinte

fréquente du N. VI., surtout chez les enfants, et enfin de **l'amaurose.** Quant à l'aspect du fond d'œil il est très variable. Sur les 210 cas d'intoxication, Alajouanine a dénombré 73 fois un fond d'œil normal, 16 fois un léger **œdème papillaire,** 13 fois un œdème net et seulement 5 fois une stase véritable. L'**atrophie optique** primitive est apparue dans 4 cas seulement.

— Les séquelles générales de l'intoxication sont d'ordre neurologique avec céphalées, troubles psychiques, parésies ou paralysies, surtout des membres inférieurs.

— Les séquelles oculaires sont graves : altération de la vision, parfois cécité par atrophie optique.

VI. LE THALLIUM

Les cas d'intoxication médicamenteuse par le thallium sont exceptionnels de nos jours.

La majorité du millier de publications sur la toxicité du thallium relate des faits accidentels ou criminels.

Le premier cas d'intoxication médicamenteuse est observé par Girot et Braun (1929) chez un homme qui a subi des injections d'acétate de thallium pendant quatre mois. Il accusait une baisse de vision et présentait un scotome central bilatéral. La vue ne s'est améliorée que très progressivement après l'arrêt du traitement, mais les papilles se sont progressivement décolorées.

Les manifestations oculaires :

1) La névrite rétrobulbaire est le signe le plus fréquent : réduction de vision, scotome central. La papille, normale au début, se décolore progressivement.
2) L'œdème de la papille (papillite) est plus rare.
   Les lésions du nerf optique sont plus fréquentes en cas d'intoxication chronique qu'aiguë (Grant, 1961).

La récupération partielle de la vision est possible après arrêt du traitement. Elle est lente et progressive (Böhringer, 1952). La paralysie oculo-motrice, le ptosis, la paralysie faciale peuvent exister isolées ou dans le cadre de la polynévrite (Lange, 1952).

Kubèsova (1949) note l'existence d'opacités floconneuses dans le cortex cristallinien, régressant partiellement après interruption. C'est un cas unique, alors que le thallium provoque la cataracte chez le rat (Bietti, 1941).

VII. LE BISMUTH

Les dérivés du Bismuth ne provoquent que rarement des manifestations toxiques au niveau du système nerveux central ou de l'œil.

Fischer (1950) a décrit une « bismuthiase secondaire » de la cornée : caractérisée par de petits cristaux blanchâtres dans l'épithélium cornéen, qui ne disparaissaient que très lentement après l'interruption du traitement.

La nature bismuthique de ces cristaux n'est pas prouvée.

Le bismuth provoque une gingivite (liserée bismuthique) et est néphrotoxique.

VIII. ARSENIC

1. Les arsenicaux inorganiques sont prescrits comme stimulants de l'hématopoièse et de la nutrition :
   — anhydride arsénieux - liqueur de Fowler ;
   — arséniate sodique - solution arsénicale de Pearson.
2. Les arsenicaux organiques acycliques, stimulants de l'état général :
   — cacodylate sodique (diméthylarsinate monosodique) ;
   — méthylarsinate bisodique (méthylarsine, Arrhénal ®).
3. Les arsenicaux cycliques ont été surtout utilisés contre les spirilles, en particulier les spirochètes de la syphilis et du pian et contre le tryponosome de la maladie du sommeil. Certains composés arsénicaux (par exemple le Carbasone ®) ont été utilisés comme amoebicides dans la dysenterie amibienne, mais cette indication n'est plus retenue à l'heure actuelle. L'arsenic reste longtemps fixé dans les tissus. Il est contre indiqué chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale.

— a) Trivalents :
Arsphénamine (Tréparsan ® ; Salvarsan ®) ;
Néoarsphénamine (Néosalvarsan ® ; Arsébényl ® ; Novarsénobenzol ® ; Néojacol) (fig. 1) ;

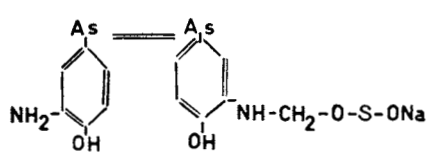


Figure 1
Néo-arsphénamine

Sulfarsphénamine (Sulfarsénol ® ; Sulfarsébényl ®) ;
Mélarsoprol ®, composé d'oxyde de mélarsène et de dimercaprol (B.A.L.).

— b) Pentavalents :
Arsalinate de soude (Atoxyl ® et ses dérivés) (fig. 2) ;

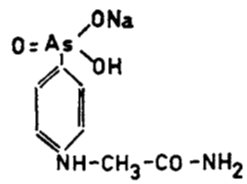


Figure 2
Atoxyl ®

Acétyl-arsalinate de sodium (Arsacétine ®), Arcétarsone ® et Hectine) ;
Glycinamide-phénylarsinate sodique (Tryparsamide ®, Tryponarsil ® ; Trypotan ® ; Novatoxyl ®) (fig. 3) ;

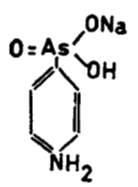


Figure 3
Tryparsamide ®

La Carbasone ®, Soamine ®, Spirocide ®, Orsudan ® ;
Acide N-acétyl-4-hydroxy-m-arsanilique (Stovarsol ® ; Acétylarsan ®) ;
La Formyphénarsine (Le Tréparsol ®).

Manifestations générales de l'intoxication arsenicale.

1. Intoxication aiguë : rarement d'origine médicamenteuse. Elle peut entraîner des manifestations nerveuses, céphalées, crampes musculaires douloureuses, convulsions, délire, coma et mort vers le cinquième jour.
   Le plus souvent les manifestations abdominales dominent : vomissements, diarrhée hémorragique, cholériforme.
   Dreisbach a publié le cas d'une intoxication aiguë par l'emploi d'ovules vaginaux pour le traitement d'une vaginite à trichomonas.
2. Intoxication chronique : Elle peut résulter d'une forte dose parce que l'arsenic se fixe dans les tissus et l'élimination est très lente.

D'après D'Haenens (1925), l'arsenic minéral se maintiendrait plus longtemps dans le sang que l'arsenic organique.

Le plus souvent il s'agit de cures prolongées.

L'intoxication évolue en 4 périodes :

1) Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements ;
2) Les manifestations cutanéo-muqueuses : hyperpigmentation, hyperkératose, dermatite bulleuse, érythème polymorphe, Stevens-Johnson, toxidermies (Lebas, 1959) associées parfois à des manifestations conjonctivales et cornéennes ;
3) et 4) Ces périodes sont caractérisées par des manifestations nerveuses : paresthésies, polynévrites. Les lésions tardives emportent le malade par cirrhose hépatique et néphrite chronique.

Manifestations oculaires.

On a signalé des taches pigmentées au niveau de la **conjonctive** et même de la **cornée,** associée à l'hyperpigmentation (Grant, 1962), plus rarement la conjonctivite et même la kératite exfoliative. La croissance des cils et des sourcils ne semble pas affectée (Heyman et coll., 1956).

1. Les arsenicaux inorganiques déterminent rarement des complications oculaires puisque en 1900, Uthoff ne trouve qu'un seul cas d'amblyopie avec scotome central sur 100.000 malades (Coutela, 1939).

   En 1919, de Haas, en 1929, Terrien, et plus récemment Prickmann et coll. (1960) signalent l'**œdème de la rétine** avec quelques suffusions sanguines péripapillaires et même des capillaires néoformés après traitement à la liqueur de Fowler. Signalons toutefois que le malade était atteint d'asthme et de diabète léger.

   L'intoxication ou plus souvent l'hypersensibilité entraîne : conjonctivite, kératite associée de lésions dermatologiques, par exemple une dermatite exfoliative (Hallum, 1934 ; Hyde, 1934 ; Bonamour, 1947 ; Lebas, 1954).
2. Les arsénicaux organiques acycliques n'ont jamais provoqué de troubles visuels malgré les doses parfois considérables (Coutela, 1939).
3. Les troubles visuels par **névrite optique** apparurent avec les arsénicaux pentavalents et Bornemann signale le premier cas de cécité par Atoxyl ® en 1905, chez une femme atteinte de lichen plan. Dans un article très documenté, Vanden Branden et Appelmans (1935) comparent la toxicité de l'Atoxyl ® à celle d'un autre dé-

rivé arsénical pentavalent, la Tryparsamide ®, en apportant 118 observations personnelles de trypanosés traités par la Tryparsamide ® (Tryponarsyl ®, Trypotan ®, Novatoxyl ®).

La Tryparsamide ® est encore le médicament utilisé actuellement dans le traitement de la trypanosomiase.

Nous retiendrons de ce travail sur le traitement de la trypanosomiase et de celui de Woods et More (1924) sur le traitement de la syphilis par la Tryparsamide ® :

1) La Tryparsamide est essayée pour la première fois pour le traiment de la trypanosomiase par Miss Pearse en 1920 au Congo Belge à cause des désastres visuels causés par l'Atoxyl.
2) Le pourcentage des accidents visuels par la Tryparsamide ® : statistiques de Woods et Moore dans la syphilis nerveuse après les doses de 30 à 50 mg/kg administrées à intervalles de 8 à 14 jours :
   17,8 % : a) troubles subjectifs : 10,2 %
   : b) troubles objectifs : 5,5 %
   c) troubles non attribuables au médicament : 2,1 %
   statistiques dans la Trypanosomiase :
   de 9,1 % (Marugo) à 20 % (Vanden Branden et Appelmans) après des doses hebdomadaires de 2 g ; dose totale de 6 à 102 g.
3) La Tryparsamide ® s'est révélée beaucoup moins toxique pour le nerf optique que l'Atoxyl ®.
   Dans les 2 cas, les troubles visuels sont parfois précoces, dès la première injection.
   Avec l'Atoxyl ®, la réduction de vision est brutale, sans prodromes. L'évolution est rapide, irréversible.
   Avec la Tryparsamide, les symptômes prodromiques sont souvent transitoires et rétrogradent quand on interrompt la cure. Ils sont parfois purement subjectifs : sensation de brouillard, de fumée, comparable à la vue de la neige sous un soleil intense.
   Les manifestations objectives : hyperhémie de la papille et de la rétine, sans déficit campimétrique ou de la perception des couleurs. Le déficit campimétrique (retrécissement) est un signe précieux, mais moins précoce.
   La pâleur de la papille et l'ischémie rétinienne apparaissent plus tardivement, parfois quand le malade est déjà aveugle.

4) Fait important : dans le traitement de la maladie du sommeil par la Tryparsamide ®, on ne constate guère d'accidents pendant la première période (liquide céphalo-rachidien normal), mais exclusivement pendant la seconde période, (méningo-encéphalitique, caractérisée par l'altération du LCR).
Il y a un rapport étroit entre l'état visuel et l'état général au cours du traitement de la trypanosomiase.

5) Les faits cliniques et l'expérience sur l'animal permettent à Vanden Branden et Appelmans de conclure que les malades trypanosés dont le système nerveux est lésé sont le plus susceptible aux accidents visuels : « La Tryparsamide vient déclencher l'atteinte du nerf optique, rendu fragile par l'infection des centres nerveux, par la trypanosome ».

L'origine est mixte. Le mécanisme intime de la toxicité est encore obscure. Les produits arsénicaux injectés entraînent des troubles vasomoteurs déjà notés par Terrien en 1929. Il faut tenir compte d'une prédisposition individuelle (Vanden Branden et Appelmans).

Les mêmes arguments expliquent la toxicité particulière de ces produits, en cas de syphilis nerveuse. Ces faits ont été souvent confirmés (Fine et Barkan, 1937 ; Turvey, 1940).

En 1935 et 1936, Vanden Branden, Appelmans et Pottier ont étudié la toxicité du Tryponurile ®, association de Tryponarsyle® et d'hyposulfite sodique, qui présenterait l'avantage de diminuer la fréquence des troubles oculaires inhérents aux arsenicaux pentavalents. Mais le produit s'est avéré toxique pour le parenchyme rénal.

L'amblyopie toxique a toutefois été observée au cours du traitement d'autres affections que la syphilis et la trypanosomiase, affections dermatologiques, asthme, et par d'autres dérivés, par exemple Stovarsol ou Acétylarsan, faits qui sont colligés dans la thèse de Tissot-Daguette (1935).

4. Les composés arsenicaux trivalents sont moins toxiques pour le nerf optique et les manifestations de névrite évoluent plus favorablement.
D'après Moore (1934), les lésions du nerf optique chez les sujets syphilitiques traités aux arsénicaux trivalents résultent plus souvent de l'affection que du médicament.

On a signalé quelques autres manifestations toxiques provoquées par l'arsphénamine et la néoarsphénamine :

— arsphénamine :

a) hyperhémie conjonctivale, scléro-kératite, iritis, cataracte et névrite optique (Terrien, 1929), kératite associée à la dermatite foliative (Kirby, 1929 ; Sauferlin, 1932).

b) des paralysies oculo-motrices associées à une encéphalopathie avec nécrose des parois vasculaires et hémorragie (Scheinker, 1944).

c) une myopie spasmodique transitoire (Dupuy Dutemps et Perrin, 1925).

— néoarsphénamine :

myopie spasmodique (Redslob, 1928) et cécité avec ischémie rétinienne (Juler, 1934).

Terminons par l'observation récente de Nover et Koinis (1967) qui examinent une malade de 39 ans, traitée depuis l'âge de 30 ans pour psoriasis par un composé arsenical (?) (Arsenpräparat).

L'examen oculaire révèle une réduction d'acuité visuelle à 5/20 à l'œil droit et 5/50 à l'œil gauche avec papilles décolorées et de nombreux foyers chorio-rétiniens avec hémorragies en flammèches. L'arrêt du traitement entraîne une aggravation des lésions cutanées mais une régression progressive des lésions de la neuro-rétinite avec une récupération visuelle à 5/7 à l'œil droit et 5/15 à l'œil gauche après 8 semaines. Six mois plus tard, la papille du nerf optique est décolorée, mais il ne persiste que des foyers chorio-rétiniens cicatriciels.

Le traitement préconisé comme *antidote* de l'intoxication arsenicale en cas de névrite optique : les vasodilatateurs et le B.A.L. (Lazar, 1934 ; Neujean, Weyts et coll., 1948).

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMOWICZ — (cité par Rosen E.) 1947.

APPELMANS, M. et LAMS, I. — Lésions expérimentales du globe oculaire et du nerf optique par trypanosoma marocanum chez le chien. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop. XXII 2* 1942.

ATKINSON W.S. — Case of chronic mercularism with a colored reflex from the anterior lens capsule. *Ach. Ophthal.* (Chicago), 1943, 30, 287.

ATKINSON, W.S. and von SALLMANN, L. — Mercury in the lens (hydrargyrosis lentis). *Trans. Arner. Ophthal. Soc.*, 1946, 46, 65.

ALAJOUANINE, T., DEROBERT, L. et THIEFFRY, S. — Etude clinique d'ensemble de 210 cas d'intoxication par les sels organiques d'étain. *Rev. Neurol.*, 1958, 2, 85.

BIETTI, G. — Sulla possibilita di influenzare mediante vitamine del gruppo B, il decorso di alcune forme di cataratta sperimentale, con particolare reguardo a quella da tallio. *Med. Sper. Arch. ital.*, 1941, 8, 3.

BÜHRINGER, H.R. — Opticusschadigungen durch Thallium-Vergiftung. *Praxis,* 1952, 41, 1092.

BONAMOUR, G. — Keratoconjonctivite par intoxication arsenicale grave. *Ann. ocul.,* 1947, p. 180.

BONAMOUR, M.G. et DIDIER-LAURENT, A. — Complications ophtalmologiques de certaines thérapeutiques générales. *J. Méd. Lyon,* 1964, 1050, 441.

BONNET, P. et BONAMOUR, G. — Manifestations oculaires d'intolérance aux sels d'or. *Bull. Soc. Opht. Paris,* 1939, 438.

BONNET, P., BONAMOUR G. et EL KALIFAH. — La chryséose de l'œil. *Arch. Ophtal.,* 1939-1940, tome 3, 385.

BONNET, P. — *Ophtalmologie clinique.* Gaston Doin et Cie, Paris, 1952, p. 946.

BREGEAT, P. et JUGE, P. — Le champ visuel dans les affections du nerf optique. *Année thérap. clin. Ophtal.,* 1960, 11, 151.

BUTLER, T.H. — Optic atrophy after injections of arsenic. *Brit. J. Ophthal.,* 1932, 16, 356.

CAFFI, M. et STRANEO, G. — Impregnazione metallica della faccia posteriore della cornea e della capsula lenticolore in un caso di mercurialismo. *Ann. Ottal.,* 1961, 87, 38.

CALMETTES, DEODATI et AMALRIC — Argyrose du cristallin. *Bullt. Soc. Ophtal. Fr.,* Aug.-Oct. 1957, nº 7-8, 534.

CHARAMIS. — Cécité par suite d'emploi d'acétylarsan. *Bull. Soc. Opht. Paris,* 1935, p. 77.

COUTELA, Ch. — Les troubles visuels et lésions oculaires par intoxications et actions médicamenteuses. *Traité d'Ophthalmologie.* Ed. Masson, Paris, 1939, p. 519.

de HAAS, H.K. — Über Erktankung der Netzhaut und des Schnerven durch Arsenvergiftung. *Alb. v. Graefe's Arch. f. Ophthal.,* 1919, 99, 16.

D'HAENENS — *Arch. internat. pharmacodynamie,* nº XXX, 1925 (cité par Vandenbranden et Appelmans).

DONALDSON, D.D. — *Atlas of external diseases of the eye.* 1966, Mosby Co. St Louis, p. 139.

DREISBACH, Robert H. — Handbook of Poisoning. *Lange Medical Publications,* Los Atlas California 6th Edition 1969.

EDMUND, C. — Reactions of normal eyes in patients treated with sanocrysin. *Acta Ophthal.,* 1927, 4, 237.

FINE, M. et BARKAN, H. — Prevention of ocular complications in tryparsamide therapy. *Am. Journ. Ophthal.,* 1937, 20, 45.

FISCHER, F.P. — Mercuriosis du cristallin, *Ann. Ocul.,* 1947, 180, 508.

FISCHER, F.P. — Bismuthiase secondaire de la cornée. *Ann. Ocul.,* 1950, 183, 615.

FRANÇOIS, J., SZMIGIELSKI, M., DE ROUCK, A. et HANSSENS, M. — Etude électro-physiologique et histologique de la dégenérescence tapéto-rétinienne expérimentale par l'iodate de sodium. *Ophtalmologica (Basel),* 1966, 152, p. 131 et p. 219.

GEALL, M.G., BEILLIN, L.J. — Sodium Fluoride and Optic Neuritis. *Brit. Med. J.,* 1964, 2, 255.

GIROT, D. et BRAUN, S. — Un cas de névrite optique par intoxication à l'acétate de thallium. *Rev. Neur.,* 1929, 36, 244.

GOODMAN, L.S. et GILMAN, A. — *The pharmacological basis of thérapeutics.* 1965, The Macmillan Comp. Ed. 3, 957. N.Y.

GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye.* 1962, Ed. Charles C. Thomas.

HALLUM, A. — Involvement of the cornea in arsenic poisoning. *Arch. Ophthal.* 1934, 12, 93.

HAMBRESIN, L. — Cécité définitive après deux injections d'acétylarsan. *Bull. Soc. Belg. d'Ophtal.,* 1932, 64, 111.

HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik.* Stafleu's wetenschappelijke uitgeversmaatschappij N.V. Leiden 1968.

HENKIND, P. — Iatrogenic Eye Manifestations in Rheumatic Diseases. *Geriatrics,* 1965, 20, 12.

HEYMAN, A., PFEIFFER, J.B., WILLETT, R.W. et TAYLOR, H.M. — Peripheral neuropathy by arsenical intoxication. *New Engl. Journ. Med.*, 1956, 254, 401.

JOY, H.H., EECKER, A. et REIMENSHNEIDER, P.A. — The role of cerebral angiography in ophthalmology. *Amer. Journ. Ophthal.*, 1954, 37, 55.

KINCSES, E. et BALAZS, G. — Akkomodationslähnung nach grosser Dosen von Intrajod. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1967, 150, 252.

KIRBY. — Keratis exfoliativa complicating dermatitis exfoliativa (arsphénamine) *Arch. Ophthal.*, 1929, 2, 661.

KUBESOVA, J. — Neuritis retrobulbaris et cataracta dans l'intoxication au thallium *Ceslosloveńska Ofthal.*, 1949, 5, 149 (Abstr. Excerpta Med. 3, 1964)

LACROIX — Atrophie optique après traitement par le stovarsol sodique dans la paralysie générale. *Bull. Soc. franç. Ophtal.*, 1932, p. 388.

LANGE, F. — Doppelseitige Optikusatrophie nach akuter Thalliumvergiftung *Klin. Mbl. f. Augenheilk.*, 1952, 121, 221.

LAZAR, N.K. — Effect of tryparsamide on the eye. *Arch. Ophthal.*, 1934, 11, 240.

LEBAS, P. — Syndromes oculo-cutanés. *Rapport Soc. belg. d'Ophtalm.*, 1959, nº 124, fasc. 1.

LILLIE, W.I. et PARKER, H.L. — Retrobulbar neuritis due to thallium poisoning. *J.A.M.A.*, 1932, 98, 1347.

MAHONEY, W. — Retrobulbar neuritis due to thallium poisoning from depilatory cream. *J.A.M.A.*, 1932, 98, 618.

MARUGO — Note au sujet du traitement de la trypanasomiase humaine par la tryparsamide. Ann. Med. Trop., 1927, cité par Vandenbranden et Appelmans.

MOORE, J.E. — *The modern treatment of syphilis.* Springfield, III Charles Thomas publ., 1933, p. 71.

MYLIUS, K. — Uber eine toxische Hornhautentzündung. *Deutsch. Ophthal. Ges.*, 1950, 56, 265.

NEUJEAN, G., WEYTS E., BACQ, Z.M. — Action du B.A.L. sur les accidents ophtalmologiques de la thérapeutique à la tryparsamide. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1948, 13, 344.

NIXON, P.G.F. — Recurrent Myxoedema and Goitre attributed to Potassium Iodide. *Brit. med. J.*, 1957, 6, 748, March 30.

NOELL, W.K. — The effect of Iodoacetate on the Vertebrate Retina. *J. Cell. comp. Physiol.*, 1951, 37 283.

NOVER R. et KOINIS G. — Arsenschädigung des Netzhaut. *Klin. Mbl. Augenblik*, 1967, 150, 4, 535.

PEARCE, L. — Studies on the treatment of human trypanasomiasis with tryparsamide. *Journ, of exper. med.* 1921 nº 34, (cité par Vandenbranden et Appelmans).

PIVOTEAU — cité par Voisin et Auvert, 1965.

PRICKMAN, L.E., HOLLENHORST, R.W. et AMMERMAN, E.O. : Toxic Retinopathy with Vascular Proliferation and Haemorrhage into the Vitreous in a Asthmatic Patient being treated with Arsenic. *Am. J. Ophth.*, 1960, 50, 64.

RAVAULT, P. — Les manifestations oculaires des rhumatismes. *Cah. Coll. Méd. Hop. Paris*, 1968, 9 10, 855.

REPERTORIUM VERPAKTE GENEESMIDDELEN — Uitgeverij De Toorts (Haarlem) 1ste Editie 1970.

ROBERTS, W.H. et WALTER, J.R. — Ocular chrysiasis. *Arch. Ophthal*, 1956, 56, 48.

RODENHÄUSER, J.M. — Über Augenveränderungen nach parenteraler Goldbehandlung. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1969, 155, 61.

RODENHÄUSER, J.H. et BEHREND, T. — Type and incidence of eye involment after parenteral gold therapy. *Deutsch. Med. Wschr.*, 1969, 94, 2389.

ROSEN, E. — Mercurialentis, *Am. journ. Ophthal.*, 1950, 33, 1287.

RUDOLPHY, J.B. — Optic atrophy due to thallium. *Arch. Ophthal., 1935*, 13, 1108.

SATTLER, C.H. — Angenveranderungen bei Intoxikationen. *Kurz. Handb. Ophthal.*, 1932, vol. 7, p. 229.

SCHEINKER, I.M. — Genesis of encephalopathy due to arsphenamine. *Arch. Path.*, 1944, 37, 91.

SCHMIDT-MUMM — Retinabefund bei algemeiner Argyrosis. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1964, 145, 2, 299.

SCHMITT, J., BARRUCAND, D., ANDRE, J.M. et DUC, M.L. — Meningo myelo-radiculonevrite arsenical iatrogène. *Soc. Oto-Neuro-Ophtal.*, Strasbourg-Nancy, Nancy 17 mai 1969.

SCHUBERT, G. and BORMSHEIN, H. — Spezifische Schädigung von Netzhautelementen durch Jodazetat. *Experientia*, Basel, 1951, 7, 461.

SHUKLA, B.R., AHUTA, O.P., PAUL, S.D. — Arsenical Optic Atrophy. *J. All. India Ophth. Soc.*, 1964, 12, 15.

STROOBANTS, C. et SCHEPENS, C. — L'acetylarsan et les accidents au niveau de l'appareil visuel. *Ann. Ocul.*, 1939, 176, 519.

SUNDELIN, F. — Die Goldbehandlung der chronischen Arthritis unter besonderer Berücksichtigung der Komplicationen. *Acta Med. Scand.* (Suppl. 117) 1951, p. 1-291.

TERRIEN, F. — Des Complications oculaires après emploi des arsenobenzols. *Arch. Ophtal.*, 1929, 46, 513.

TISSOT-DAGUETTE, M. — Troubles visuels après injections d'acétylarsan. *Arch. Ophtal.*, 1934, 51, 17.

TISSOT-DAGUETTE, TURVEY, S.E.C. The use of tryparsamide in the optic atrophies of syphilis. *Canadian Med. Assoc. Journ.*, 1940, 42, 264.

UTHOFF — Des névrites optiques toxiques. *13ème Congr. international de médecine, ophtal.*, 1900, (cité par Coutela).

VANDEN BRANDEN, F. et APPELMANS, M. — Les troubles visuels dans la trypanasomiase humaine. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1934, 14/1.

VANDEN BRANDEN, F., APPELMANS, M. et POTTIER, R. — La toxicité du tryponurile sur le parenchyme rénal. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1935 15/1.

VANDEN BRANDEN, F., APPELMANS, M. — Les troubles visuels au cours du traitement de la trypanasiomase humaine par la tryparsamide. *Bruxelles médicale*, 1935, 51, 1.

VANDEN BRANDEN, F., APPELMANS, M., POTTIER, R. — La toxicité du tryponarsyl additionné d'hyposulfite sodique pour le parenchyme rénal. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1936, XXVI.

VELTER, E. et OSTWALD — Accidents toxiques par acétylarsan. *Bull. Soc. Opht. Paris*, 1930, 427.

VOISIN, J. et AUVERT, B. — Complications oculaires des indications générales. Rapport de la soc. d'opht. de Paris. *Bulletin des soc. d'opht. de France*, 1965.

VON OETTINGEN, W.F. — *Poisoning : A guide to clinical diagnosis and treatment.* W.B. Saunders Comp. Philidelphia, 1958 Ed. 2, P. 385.

VON SALLMANN, L. — Über Augenveranderungen bei menschlicher chryseosis nach Sanocrysin. *Behandelung Zbl. Augenh.*, 1933, 79, 208.

WALSH FRANK, B. et alii. — *Clinical Neuro-ophthalmology*. The Williams and Wilkins Cmp. Baltimore 1969. Third Edition Vol. III.

WOODS, AC. et MOORE, J.E. — Visuel disturbances produced by tryparsamyde, *J.A.M.A.*, 1924, 82, 2105.

B. LES CHELATEURS

R. VAN OYE (Gand)

I. BRITISH ANTI-LEWISITE OU B.A.L.

(2,3 - dimercapto-1-propanol ou dimercaprol)

Le dimercaprol ou B.A.L., découvert pendant les années de guerre, est administré par voie intramusculaire en solution à 5 % (3 à 5 mg par kg de poids corporel). Il est surtout efficace en cas d'intoxication par l'arsenic et le mercure, et occasionnellement en cas d'intoxication par d'autres métaux : bismuth, chrome, nickel, antimoine, cuivre. Le B.A.L. n'a aucune propriété chélatrice pour le plomb, le thallium, le sélénium et l'argent.

Les manifestations d'intoxication au B.A.L. sont rares : quelques cas de nausées, de vomissements, de goût métallique dans la bouche, de dysphagie, de salivation exagérée, de céphalées et d'hypertension artérielle.

Au point de vue oculaire, l'injection de B.A.L. est parfois suivie de **larmoiement.** A des doses de 5 à 8 mg par kg, on note un larmoiement avec forte sensation de brûlure dans les yeux, **blépharospasme** et même parfois **chémosis** (Grant, 1962).

II. EDTA ou EDATHAMIL

(tétra-acétate d'éthylènediamine)

Administré sous forme de sel de sodium ou sel de calcium par voie parentérale, l'EDTA est employé en cas d'intoxication aux métaux lourds, surtout le plomb.

L'EDTA est injecté soit par voie intraveineuse (25 à 50 mg/kg dans 250 à 500 cc de dextrose), soit par voie intramusculaire (50 mg/kg dans une solution de 1 % de procaïne). L'administration d'une dose normale ne peut produire qu'une hypotension passagère. En cas de surdosage, l'EDTA est néphrotoxique.

Grant (1962) signale un cas de **diplopie** passagère après injection intraveineuse d'EDTA.

III. DESFERRIOXAMINE

(desferrioxamine mésylate ou Desferal ®)

Le Desféral ® est un puissant chélateur. Il est spécifique pour le fer. Ce produit est donc employé pour les maladies s'accompagnant

d'accumulation de fer dans l'organisme, par exemple, en cas de sidérose bulbaire.

Le Desféral ® absorbe le fer de différentes protéines telles que transferrine, ferritine, hémosidérine. La quantité de fer qui peut ainsi être éliminée, varie de 10 à 90 mg par jour suivant la dose de Desféral® (1 à 2 g par voie parentérale).

Comme manifestations toxiques, on a décrit des éruptions cutanées, de la fièvre, de la tachycardie, des crampes abdominales. Il ne semble y avoir **aucune manifestation toxique** au niveau de l'appareil visuel.

IV. PENICILLAMINE
(cuprimine)

La pénicillamine ou diméthylcystéine est un acide aminé employé comme chélateur dans les intoxications aux métaux lourds tels que le plomb, le mercure et le cuivre. Aussi, est-elle prescrite pour traiter la dégénérescence hépato-lenticulaire de Wilson, qui résulte d'un trouble du métabolisme du cuivre.

La pénicillamine provoque parfois des **réactions allergiques :** éruption cutanée, nausée, fièvre. Il peut y avoir quelques manifestations hématologiques : leucopénie, agranulocytose.

Au point de vue oculaire, Michiels et coll. (1962) signalent deux cas de **myopie** s'installant et progressant durant le traitement à la pénicillamine. Tu, Blackwell et Lee (1963) et Goldstein et coll. (1966) ont décrit chacun 1 cas de **névrite optique** survenue lors du traitement d'une maladie de Wilson par ce chélateur. La névrite optique résulte peut-être d'une carence en pyridoxine (Vit. B_6), bien que le malade de Goldstein et coll. a reçu préventivement de la pyridoxine.

Un effet **cataractogène** a également été attribué à la pénicillamine (Scheinberg, 1964), mais il faut signaler que la cataracte apparaît parfois au cours de la maladie de Wilson.

BIBLIOGRAPHIE

DREISBACH, H. — Handbook of Poisoning. *Lange Medical publications,* Los Altos (California), Sixth Edition, 1969.

GOLDSTEIN, N.P., HOLLENHORST, R.W., RANDALL, R.V., GROSS, J. — Possible relationship of optic neuritis, Wilson's disease and DL-Penicillamine therapy. *J.A.M.A.*, 1966, 196, 734-735.

GRANT, M.W. — *Toxicology of the eye.* Charles Thomas ed., Springfield (Illinois), 1962.

HAVENER, W.H. — *Ocular Pharmacology,* 2nd ed., Chelating agents. C.V. Mosby Cy, St Louis, 1970, 270-273.

MICHIELS, J. — Pénicillamine (Discussion). *Bull. Soc. fr. Ophtal.*, 1966, 70, 281.

MICHIELS, J., LATERRE, C., DUMOULIN, D. — Les manifestations oculaires de la maladie de Wilson traitée par la Pénicillamine. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1962, 132, 552.

ROUHER, F. — Les Chélateurs en ophtalmologie. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1958. 2, 104-107.

SCHEINBERG, I.M. — D-Penicillamine with particular relation to Wilson's disease. *J. Chron. Dis.*, 1964, 17, 293.

TU, J.B., BLACKWELL, R.Q., LEE, P. — DL-Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration. *J.A.M.A.*, 1963, 185, 83-86.

WALSH, F.B. — *Clinical Neuro-ophthalmology*, 2nd ed., BAL intoxication. Williams et Wilkins Co ed. 1957, 1194.

CHAPITRE XII

IODE ET BROME

J. R. LE JEUNE (Gand)

A. IODE ET IODURE

L'iode est prescrit sous forme inorganique ; en administration orale : iodure de sodium et de potassium, solution de Lugol (solution d'iodure potassique iodée), biiodure de mercure, sirop de Gibert (biiodure de mercure + iodure de potassium) ou comme antiseptique et révulsif de la peau : teinture d'iode ou, sous forme organique à usage externe, l'iodoforme (triiodométhane), mais surtout comme produit de contraste en radiologie. A l'heure actuelle, ce sont les hydrosolubles triiodés qui sont le plus utilisés :

— angiographie : Vasobrix ®, Angiografine ®, Urombril ®, Urografine ®, Urovison ®, Antrix ®, ...

— cholécytographie : Biliografine ®, Télépaque ® (per os) Biloptin ® (per os), ...

— arthrographie : Urografine ®, ...

Des produits liposolubles sont encore utilisés : Lipiodol ®, Pantopac ®, ... pour injections dans les espaces sous arachnoïdiens et ventriculaires ainsi que pour l'hystérographie.

Enfin, l'iode radioactif ^{131}I est utilisé comme produit diagnostique, mais aussi thérapeutique de la thyréotoxicose.

L'intoxication aiguë est rare. Il y a des manifestations d'hypersensibilité : œdème angioneurotique, éosinophilie, fièvre.

Besso signale un cas d'**œdème orbitaire** bilatéral aigu avec exophtalmie et atrophie optique chez un sujet traité pour périostite syphilitique.

Von Oettingen (1951) signale un cas mortel après l'injection de 100 cm^3 d'une solution d'iodure de sodium à 10 %.

L'intoxication aiguë survient également en cas de badigeonnage abusif de surfaces étendues de peau cruentée par l'iodoforme et la tein-

ture d'iode. Grant (1962) signale un cas de **névrite rétrobulbaire** et de **neuro-rétinite.**

L'intoxication chronique ou *iodisme* est beaucoup plus fréquente et à des doses très variables d'après la sensibilité individuelle ; **hyperhémie conjonctivale** avec **larmoiement,** rhinorrhée et céphalées, associées à des lésions acnéiques. Le goût métallique dans la bouche est caractéristique.

Il est curieux de noter que les manifestations d'iodisme disparaissent parfois spontanément, même si la dose est doublée (Walsh).

Goldberg et Walsh ont observé une intoxication avec lésions acnéiques hémorragiques et **iritis à hypopyon** aux deux yeux, qui disparaît en 10 jours. Gerber (1957) signale un cas de conjonctivite aiguë avec iritis hémorragique et opacités du vitré.

La régression est spontanée après interruption du traitement.

Les complications sérieuses sont rares :

L'administration prolongée peut déclencher un goître et myxœdème (Von Oettingen, 1958).

Rappelons que l'application d'un ophtalmonguent à base de mercure (calomel, oxyde jaune de mercure) est contre indiquée chez les sujets sous traitement iodé.

L'*iodacétate* et l'*iodate de soude* (septoïode) ne sont plus utilisés qu'à des fins expérimentales pour reproduire une dégénérescence rétinienne comparable à la rétinopathie pigmentaire (Scheerer, 1926 ; Riehm, 1929 ; Kalt, 1937 ; Sorsby, 1941 ; Babel, 1944 ; Auricchio et de Vincentiis, 1950 ; Noëll, 1951, 1953 ; Babel et Ziv, 1956 ; Ambrioso, 1956 ; Tieri et Vecchioni, 1963 ; François et coll., 1966).

La cataracte sous capsulaire postérieure peut apparaître 3 mois après l'injection (Cibis et coll., 1957 ; Cibis et Noëll, 1955). C'est à la suite de l'observation de Roggenkamper qu'on s'est rendu compte que l'injection d'iodate de sodium (septoïod) pour des varices à une jeune femme a entraîné un trouble visuel intense aboutissant à la cécité après 24 heures. La rétine est ischémiée et œdémateuse. Quelques jours plus tard, la migration pigmentaire apparaît, pour adopter progressivement un aspect comparable à la dégénérescence pigmentaire de la rétine.

Des observations comparables ont été publiées par Grant (1925), réduction temporaire de la vision à la suite d'injection de septoïode, Schurer (1926), trouble visuel 12 à 24 heures après injection d'iodate de sodium, puis apparition d'une image de dégénérescence pigmentaire, sans héméralopie, Riehm (1929), qui signale la chloropsie comme première manifestation de l'intoxication avec réduction progressive de la vision jusqu'à la perception lumineuse. Après plusieurs semaines, il y a des plages blanc-jaunâtres dans la choroïde avec migration pigmentaire.

L'*iode radioactif* (^{131} I) comme traitement de la thyréotoxicose entraînerait des manifestations d'hypothyroïdie dans 4 % des cas au cours de la première année, d'après Smith (1969), à 70 % après 10 ans, d'après Nofal et coll. (1966).

Les *produits de contraste* ne présentent guère de toxicité pour l'œil. Les accidents sérieux sont d'ordre mécanique (obstructions de l'artère centrale, hémianopsie...)

Quelques cas d'amaurose ou d'hallucinations visuelles ou de mydriases transitoires ont été décrits.

Les radiologues tâtent souvent la sensibilité du malade vis-à-vis de ces produits iodés pour éviter des accidents d'ordre allergique avec céphalées, nausées, urticaire, injections conjonctivales ou plus rarement l'état de choc.

L'injection lente de 2 à 3 cm^3 du produit peut servir de test de sensibilité. Certains radiologues instillent une goutte du produit dans l'œil et contrôlent la réaction.

BIBLIOGRAPHIE

AMBROSIO, A. — Comportamento della riserva alcalina dei liquidi oculari nel corso di degenerazione sperimentale retinica da iodato di sodio. *G. Ital. Oftal.*, 1956, 9, 636.

AURICCHIO, G. et DE VINCENTIIS, M. — Ricerche sperimentali sulla patogenesi della degenerazione pigmentaria della retina da iodato di sodio. *G. Ital. Oftal.*, 1950, 3, 118.

BABEL, J. et ZIV, B. — Recherches sur les dégénérescences rétiniennes expérimentales. Etude histologique et électrorétinographique. *Ophthalmologica*, 1956, 132, 65.

BESSO, M.G. — Su di un caso di edema acuto bilaterale dell' orbita consecutive atrophia dei nervi ottici, in seguito a sommisnistrazione di joduro di potassio. *Rass. Ital. Ottal. G.*, 1937, 381.

CIBIS, P.A. et NOELL, W.K. — Cataract induced by iodoacetic acid. *Amer. Journ. Ophthal.*, 1955, 40, 379.

CIBIS, P.A., CONSTANT, M., PRIBYL, A. et BECKER, B. — Ocular lesions produced by iodacetate. *Arch. Ophthal.*, 1957, 57, 508.

COGAN, D.G. — Retinotoxic drugs - Editorial. *Arch. Ophthal.*, 1963, 69, 545.

DE BERNARDINIS, A., VECCHIONE, L. et TIERI, O. — Studies of the mechanism of the action of the rabbit retina. *Acta Ophthal.*, 1964, 42, 713.

DUKE ELDER, S. — *Textbook of Ophthalmology*. C.V. Mosby Cy., 1932, Vol. 3, p. 3025.

FRANÇOIS, J. et DE ROUCK, A. — Etude électro-rétinographique de l'œil humain énucléé. *Ophthalmologica*, 1962, 144, 126.

FRANÇOIS, J. et DE ROUCK, A. — The use of twin flashes in electro-retinography. *Amer. J. Ophthal.*, 1962, 54, 54.

FRANÇOIS, J., SZMIGIELSKI, M., DE ROUCK, A. et HANSSENS, M. — Etude électrophysiologique et histologique de la dégénérescence tapéto-rétinienne expérimentale par l'iodate de sodium - I. Etude électrophysiologique. *Ophthalmologica*, 1966, 152, 131 - II. Etude histologique. *Ophthalmologica*, 1966, 152, 219.

GERBER, M. — Ocular reactions following iodide therapy. *Amer. J. Ophthal.*, 1957, 43, 879.
GOLDBERG, H. et WALSH, F.B. — (Cité par Walsh.)
GOLDBERG, H. — Iodisme with severe ocular involvement. *Amer. Journ. Ophthal.*, 1939, 22, 65.
GRANT, W.M. — *Toxicology of the Eye.* Springfield III, Charles Thomas publ., 1962, p. 281.
KALT, E. — De l'action nocive sur l'épithélium pigmentaire de la rétine, des solutions de certains composés iodiques injectés par voie parentérale. *Bull. Soc. Ophtal. Paris*, 1937, 304.
KOJIMA, K., JIDA, M., HATTORI, S., MAJIMA, Y. et OAT, A. — Influence of sodium iodate upon phosphate and lipase in the retina. *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1959, 63, 575.
LEWIN, L. et GUILLERY, H. — *Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge.* 2e ed. Aug. Hirschwald, 1913 - Berlin.
LO CASCIO, G. — Alcuni aspetti ematici in conigli con retinite pigmentosa sperimentale da iodato di sodio. *Atti Soc. Oftal. ital.*, 1952, 13, 115.
NOELL, W.K. — The effects of iodoacetate in the vertebrate retina. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1951, 37, 283.
NOELL, W.K. — Experimentally induced toxic effects on structure and function of visual cells and pigment epithelium. *Amer. Journ. Ophthal.*, 1953, 36, 103.
NOFAL, M.M., BEIERWALTES, W.H. et PATNO, M.E. — Treatment of hyperthyroïdism with sodium iodide I 131. A 16 year experience. *J. Amer. Med. Ass.*, 1966, 197/8, 605.
RIEHM, W. — Akute Pigmentdegeneration der Netzhaut nach Intoxikation mit Septojod. *Arch. Augenheilk.*, 1929, 100, 872.
ROGGENKAMPER. — (Cité par Grant.)
SCHEERER, R. — Akuter Zerfall des retinalen Pigmentepithels nach intravenöser Injektion von Septojod im Wochenbett. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.*, 1926, 76, 524.
SMITH, R.N. — Clinical trial of different doses of 131 I in treatment of thyrotoxicosis. *Brit. Med. Journ.*, 1967, 1, 129.
SORSBY, A. — Experimental pigmentary degeneration of the retina by sodium iodate. *Brit. J. Ophthal.*, 1941, 25, 58.
TIERI, O. et VECCHIONI, L. — Monolateral cataracts provoked with iodoacetic acid. *Acta Ophthal.*, 1963, 41, 205.
UHTHOFF, W. et METZGER, E. — Die Sehgifte und die Pharmakologiche Beinflussung des Sehens. *Handb. d. norm. u. Pathol. Physiol.*, 1931, 12, 812.

B. BROME ET BROMURES

(Sédobrol ®, Tribromyl ®)

On utilise les *bromures de potassium, de sodium, de calcium, de lithium ou de strontium,* comme sédatifs, hypnotiques et anti-épileptiques.

L'intoxication aux bromures (ou bromisme), survient à la suite de surdosage ou de cures prolongées. Elle se manifeste par des céphalées, de l'irritabilité, de l'instabilité émotionnelle, de l'apathie, de la somnolence, un langage confus, de la désorientation, de l'hallucination, de la perte de mémoire, de la confusion mentale, du délire. Une dermatite allergique s'observe dans 25 % des cas (Hanes et Yates, 1938).

Manifestations oculaires du bromisme :

1. Le bromisme donne lieu à de nombreux **troubles visuels subjectifs,** qui semblent tous en rapport avec l'état de confusion mentale, de désorientation ou de psychose (Levin, 1933, 1948, 1950, 1960) : altérations de la perception des couleurs, déformation des objets, micropsie, métamorphopsie, hallucinations visuelles.
2. Dermatite des paupières et **blépharite** (Grant, 1962) avec réaction conjonctivale discrète.
3. **Modifications pupillaires.** Dans la majorité des cas, il s'agit d'une **mydriase** avec réflexe photomoteur très lent, presque aboli. La vision est troublée par la **parésie de l'accommodation** (Craven, 1933 ; Curran, 1938 ; Hanes et Yates, 1938 ; Levin, 1960). Le miosis est exceptionnel (Craven et Lancaster, 1936; Curran, 1938; Bucy et coll., 1941 ; Perkins, 1950).
4. On mentionne quelques cas de **diplopie** (Wash, 1947 ; Levin, 1960).
5. Parfois diminution du réflexe cornéen (Walsh, 1947 ; Levin, 1960).

L'intoxication aux bromures régresse après l'arrêt du médicament. La récupération est lente et progressive.

Le *bromo acétate de sodium* provoque une « dégénérescence tapéto-rétinienne » chez le lapin, comparable à celle obtenue avec l'iodoacétate (Lucas et coll., 1957).

BIBLIOGRAPHIE

BUCY, G.C., WEAVER, T.A., CAMP, E.H. — Bromide intoxication of unusual severity and chronicity resulting from self medication with bromo-seltzer. *J. Amer. Med. Ass.*, 1941, 117, 1256.

CRAVEN, E.B. Jr. — The clinical picture of bromide poisoning. *Amer. J. Med. Sci.*, 1933, 186, 525.

CRAVEN, E.B. Jr., LANCASTER, F.J. — Coma due to bromide intoxication. *J. Amer. Med. Ass.*, 1936, 106, 1383.

CURRAN, F.J. — A study of fifty cases of bromide psychosis. *J. Nerv. and Ment. Dis.*, 1938, 88, 163.

GRANT, W.M. — *Toxicology of the Eye.* Ed. Charles C. Thomas, Illinois, 1962.

HANES, F.M., YATES, A. — An analysis of 400 instances of chronic bromide intoxication. *Southern Med. J.*, 1938, 31, 664.

LEVIN, M. — Bromide delirum and other bromide psychoses. *Amer. J. Psychiatr.*, 1933, 12, 1125.

LEVIN, M. — Bromide psychoses : four varieties. *Amer. J. Psychiatr.*, 1948, 104, 798.

LEVIN, M. — The frequency of drug psychoses. *Amer. J. Psychiatr.*, 1950, 107, 128.

LEVIN, M. — Eye disturbances in bromide intoxication. *Amer. J. Ophthal.*, 1960, 50, 478.

LUCAS, D.R., NEWHOUSE, J.P. et DAVERY, J.B. — Experimental degeneration of the retina. *Brit. Journ. Ophthal.*, 1957, 41, 313.

PERKINS, H.A. — Bromide intoxication : analysis of cases from a general hospital. *Arch. Int. Med.*, 1950, 15, 783.

CHAPITRE XIII

LES ANTICOAGULANTS

J. MICHIELS (Louvain)

L'inconvénient majeur de la thérapeutique par les anticoagulants est inhérente à leurs propriétés pharmacologiques : c'est l'hémorragie.

Aussi la prescription de ces produits ne se fera-t-elle que sous contrôle régulier des laboratoires d'hématologie.

L'ecchymose bulbaire étendue ou récidivante doit attirer l'attention du clinicien. Toutefois l'hypocoagulation du sang **n'entraîne pas l'hyphéma spontané** ou l'hémorragie de la rétine si l'intégrité des parois vasculaires est conservée.

L'absence d'hémorragies intra-oculaires contraste avec l'hématurie spontanée qui constitue un signe d'alarme.

Par contre, nous avons vu des inondations du corps vitré chez des sujets atteints de rétinopathie diabétique et traités aux anticoagulants pour infarctus du myocarde.

Il est évident qu'une intervention chirurgicale ne peut être pratiquée sur l'œil chez un sujet soumis aux anticoagulants. L'interruption du traitement doit être suivie d'un contrôle des tests de laboratoire pour s'assurer de la normalisation des processus de coagulation. Nous croyons utile de rappeler que le septième jour après l'extraction d'une cataracte, la plaie cornéo-sclérale est encore susceptible de saigner si l'on instaure ou reprend le traitement aux anticoagulants (Michiels et Goux, 1966 ; Michiels, 1968).

1. L'Héparine (Héparine ® ; Liquémine ®).

L'héparine est un mucopolysaccharide composé d'acide sulfurique, d'acide glucuronique et glucosamine. Elle inhibe la transformation de prothrombine et thrombine et empêche l'agglutination plaquettaire. L'héparine est très peu toxique. Il peut y avoir des manifestations d'hypersensibilité (Rajka et Skog, 1961) : urticaire avec rhinite et **conjonctivite.**

Des réactions vasomotrices plus importantes, survenant 8 jours après le début de la cure et se répétant lors de chaque injection, se traduisent par la cyanose des extrémités et des céphalées. Elles résulteraient, d'après Coon et Willis (1966) de la liaison de l'héparine à une protéine plasmatique entraînant la formation de complexes antigène-anticorps avec libération d'histamine. De même en cas de paraprotéinémie, la liaison paraprotéine-héparine est possible.

La thrombocytopénie est rare (Hjort et Stormorken, 1957).

Antidote : Le sulfate de protamine (1 mg de sulfate de protamine pour 100 U. d'héparine) ou le chlorure de protamine préconisé par Frick et Brögli (1966).

2. **Les Dérivés Coumariniques.**

	Nom Commercial	Durée d'action
Bishydroxycoumarine	Anathrombase	5 - 6 j.
Ethylbiscoumacétate	Tromexan ®	2 - 3 j.
Warfarine	Coumadine ®	4 - 5 j.
	Marévan ®	
Phenprocoumone	Marcoumar	7 - 14 j.
Acénocoumarine	Sintrom ®	2 j.
Coumétarol	Dicumoxane ®	2 - 3 j.

Ils s'administrent par voie orale.

Ce sont des antagonistes de la vitamine K. Ils inhibent la synthèse des facteurs VII, IX et X de la coagulation sanguine et de la prothrombine.

Leur action n'est apparente qu'après 24 heures. Leur activité est plus marquée chez les sujets carencés en vitamine K. par exemple chez ceux qui sont soumis à un traitement par les antibiotiques à large spectre. Il faut être attentif au fait que les coumariniques, véhiculés par le sérum-albumine, peuvent en être déplacés par d'autres médicaments : l'administration d'acide acétylsalicylique, de sulfamidés, de phénylbutazone, de phénothiazine, à des sujets soumis aux coumariniques est susceptible de déclencher un syndrome hémorragique grave.

L'alcool éthylique potentialise aussi l'effet des coumariniques.

Inversément, les barbituriques réduisent l'efficacité des coumariniques ce qui exige le renforcement des doses.

La toxicité est faible. On a signalé des nécroses dermiques (Epiney, 1963 ; Lisse, 1965 ; Nudelman et Kempson, 1966).

Le Dicourmarol ® accroit la perméabilité des barrières hémato-rachidienne et **hémato-oculaire** (Kelenty et coll., 1964).

La warfarine (Coumadine ®) serait tératogène (Kerber et coll., 1968).

Antidote : vitamine K ; en cas d'hémorragies massives : transfusions.

3. **Les Dérivés indane-dione.**

Diphénadione	Nom commercial	Durée d'action
Chlorphénidione	Didandin ®	15 - 20 j.
	Indalitan ®	4 - 6 j.

Le mode d'action et la toxicité sont comparables à ceux des coumariniques. Les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes, bien qu'elles ne se manifestent qu'après 2 à 3 mois de traitement : rash, exanthème, fièvre, éosinophilie et cytopénie. Quelques cas d'hépato- et néphropathies ont été signalés (De Baker et Williams, 1963 ; Pearce, 1963 ; Smith, 1965 ; Hargreaver et Howell, 1965).

Antidote : idem que pour les coumariniques.

4. **Les Thrombolytiques** (Streptokinase, Streptodornase, Urokinase, Trombolysine ®, Actase ®, Varidase ®).

Ce sont les ferments fibrinolytiques.

La *streptokinase* et l'*urokinase* sont des activateurs de la transformation du plasminogène en plasmine.

Les injections répétées peuvent entraîner des réactions allergiques, parfois sérieuses : maladie sérique et même syndrome type Henoch-Schönlein. La posologie varie fort d'un sujet à l'autre.

Antidote : L'*acide epsilon-amino-caproïque* (Capramol ®, Hémocaprol ®) (Verstraete, M. et coll., 1963) et le Trasylol®, peptide, inhibiteur des enzymes protéolytiques, non toxiques, mais pouvant déclencher des réactions allergiques, anaphylactiques après injections répétées. — (On l'injecte lentement I.V. à raison de 50.000 U., suivi d'une perfusion de 50.000 U./h.)

BIBLIOGRAPHIE

COON, W.W. et WILLIS, P.W. III. — Some side-effects of heparin, heparinoids, and thei antagonist. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1966, 7, 379.

DE BAKER, S.B. et WILLIAMS, R.T. — Acute interstitial nephritis due to drug sensitivity. *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 1655.

EPINEY, J. — Nécrose cutanée et anticoagulants. *Rev. méd. Suisse rom.*, 1963, 83, 1011.

FRICK, P.G. et BRÖGLI, H. — The mechanism of heparin rebound after extracorporeal circulation for open cardiac surgery. *Surgery*, 1966, 59, 721.

HARGREAVES, T. et HOWELL, M. — Phenindione jaundice. *Brit. Heart J.*, 1965, 27, 932.

HJORT, P. et STORMORKEN, H. — A study of the in vitro and in vivo effects of a synthetic heparin-like anticoagulant : dextram sulphate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 9, Supp. 29, 1957.

KELENTEY, B., FOLDES, I., LIPAK, J. et CSONGOR, J. — Effect on the blood ; brain, cerabrospinal fluid and vitreous humor barrier. *Arch. Int. pharmacodyn.*, 1964, 150, 363.

KERBER, I.J., WARR, O.S. III et RICHARDSON, C. — Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve, associated with a fetal. *J. Amer. Med. Ass.*, 1968, 203, 223.

LISSE, K. — Die postoperative Blutung nach Antikoagulantienbehandlung. *Zbl. Gynäk.*, 1965, 87, 1978.

MICHIELS, J. — L'humeur aqueuse et la barrière hémato-camérulaire. *Thèse*, Louvain, 1968.

MICHIELS, J. et GOUX, J.P. — Hyphéma et hémopathies. *Bull. Soc. belge Ophtal.*, 1966, 142, 447.

NUDELMAN, H.L. et KEMPSON, R.L. — Necrosis of the breast. A rare complication of anticoagulant therapy. *Amer. J. Surg.*, 1966, 111, 728.

PEARCE, J.M.S. — Nephropathy and phenindione sensitivity. *Lancet*, 1963, 1, 1158.

RAJKA, G. et SKOG, E. — On the question of heparin hypersensitivity. *Acta derm.-venereol.* (Stockh.), 1962, 42, 27.

SMITH, K. — Acute renal failure in phenindione sensitivity. *Brit. Med. J.*, 1965, 2, 24.

VERSTRAETE, M., AMERY, A. et VERMYLEN, J. — Feasibility of adequate thrombolytic therapy with streptokinase in peripheral arterial occlusion. *Brit. Med. Journ.*, 1963, 1, 1499.

CHAPITRE XIV

MEDICAMENTS EN RAPPORT AVEC LE SYSTEME DIGESTIF

Ph. GARIN (Louvain)

Les *antiacides* peuvent déclencher une alcolose aiguë avec anorexie, nausée, parfois confusion et coma. L'hypercalcémie est à redouter en cas de cure prolongée : **imprégnation calcaire de la cornée,** néophrocalinose aboutissant à l'insuffisance rénale (Meyler, 1966).

Les *enzymes digestifs* n'offrent guère d'intérêt pour le sujet qui nous concerne.

Mais il y a un nombre imposant de produits utilisés pour inhiber ou stimuler le tonus et les contractions de la musculature de la paroi stomacale et la péristaltique intestinale. La motilité gastro-intestinale est régie par le système nerveux autonome. Il y a des fibres parasympathiques et orthosympathiques, dont l'effet est complémentaire. La portion afférente de l'arc réflexe est constituée de deux neurones, pré- et postganglionnaire, avec jonction synaptique. Le neuro-transmetteur ou médiateur chimique du synapse est l'acétylcholine.

L'acétylcholine est aussi le médiateur chimique au niveau des terminaisons des fibres parasympathiques. Une théorie uniciste émet l'opinion que l'acéthylcholine interviendrait au niveau des terminaisons des fibres sympathiques adrénergiques. Elle serait nécessaire à la libération de la noradrénaline.

Nous envisageons les médicaments parasympathicolytiques et parasympathicomimétiques.

I. Les Parasympathicolytiques.

1) Nous rappelons brièvement l'action de l'*atropine.* L'atropine est un mélange des deux hyosciamines : la dextrogyre et la lévogyre. C'est un alcaloïde extrait de l'*Atropa belladona,* l'*Hyosciana Niger* et la *Datura Stramonium.*

L'atropine bloque les récepteurs cholinergiques type muscarine. A forte concentration, par exemple en injection intra-artérielle, elle blo-

que l'effet de l'acétylcholine au niveau des ganglions autonomes. Administrée par voie générale, l'atropine a une action centrale, cérébrale qui ne se manifeste qu'à forte dose : logorrhée, excitation, **hallucinations visuelles** et auditives, délire tranquille ou agressif. L'agitation, parfois les convulsions, avec le tarissement de la sécrétion sudorale, explique la hausse de la température corporelle.

En périphérie, l'atropine exerce une action déprimante sur la musculature lisse (estomac, intestin, vessie, voies biliaires) et sur les glandes à sécrétion externe : de la bouche, du pharynx, des bronches, de l'estomac et de l'intestin.

Au niveau de l'œil : **mydriase** et **paralysie de l'accommodation** sont caractéristiques. Les sujets blonds sont plus sensibles que les sujets pigmentés (Appelmans ; Walsh).

La mydriase peut déclencher la crise de **glaucome aigu** chez les sujets prédisposés par une chambre antérieure étroite. C'est un fait dont il faut tenir compte pour prévenir l'anesthésiste qui utilise systématiquement l'atropine pour la préanesthésie, d'autant plus qu'il s'y ajoute souvent un facteur émotionnel chez le malade à opérer. La **sécrétion lacrymale** est réduite.

2) Alcaloïdes extraits de la belladone : l'*atropramine,* la *belladonine,* la *scopolamine.*

Leur action est comparable à celle de l'atropine. Les oculistes savent que l'action centrale se manifeste à plus faible dose que pour l'atropine et la prudence avec laquelle le collyre à la scopolamine doit être instillé chez l'enfant et le vieillard : dépression, lassitude au début, suivie de désorientation, logorrhée, démarche ébrieuse, parfois à la suite d'instillation de 2 gouttes de collyre chez les sujets prédisposés. C'est l'exemple typique d'un « effet nocif général des médications locales oculaires ».

Les pupilles sont en **mydriase, l'accommodation est paralysée.**

Comme pour l'atropine, la sécheresse de la bouche et la parésie de l'accommodation doivent être considérées comme côte d'alerte. Le même danger de glaucome aigu existe chez les sujets prédisposés.

3) Les produits synthétiques. La liste des produits parasympathicolytiques, prescrits pour réduire le tonus de la musculature lisse du tractus gastro-intestinal est longue.

Le clinicien doit tâtonner, car certains produits ont un effet dominant sur le tonus des parois et les péristaltiques, d'autres sur l'activité sé-

crétoire ; de plus, il faut tâter la sensibilité individuelle des malades vis-à-vis de ces produits.

Certains médecins se basent sur la **mydriase** et la **cycloplégie** comme test de l'efficacité du traitement de l'ulcère gastrique (Crew, 1963).

Les sujets prédisposés sont exposés à la crise de **glaucome aigu,** à cause des propriétés anticholinergiques de ces produits.

Atropine et Dérivés.

— Amphosynthyl ® : génatropine + génésérine.
— Anaspasmine ® : prophénamine + homatropine + amidofébrine, barbiturique.
— Atropine Houdé ®.
— Génatropine ® : amine oxyde d'atropine.
— Lentospasma ® : atropine + homatropine + bromure d'hyoscine.
— Parasanol ® : atropine + glycinate d'alumine.
— Roxytropyl ® : bromométhylate de scopolamine.
— Spasmodulen ® : atropine + papavérine, phénobarbital, méprobamate, rauwfolia.

Belladone.

— Alcasédine ® : belladone + carbonate Mg, bismuth, papaïne.
— Antichloric ® : extrait, belladone + carbonate CO, carbonate magnésium.
— Aspasmol ® : belladone + papavérine + phénobarbital.
— Antispasmina colica ® : belladone + papavérine + valériane.
— Belladénal ® : belladone + barbiturique.
— Bellafoline ® : extrait de feuille belladone.
— Carbobel belladoné ® : belladone + charbon, hexaméthylène tétramine, magnésie citratée.
— Entérospasmyl mucilagineux ® : belladone + extrait de frangule et de Stercula, silicate de magnésie, vitamines.
— Hépato Sanders ® : belladone + méthionine, inositol, boldine, acide déhydrocholique, aloïne, podophyline.
— Novalucol compositum ® : belladone, papavérine, éthylpara-amino-benzoate, hydroxyde d'aluminium et de magnésium.
— Spasmocarbine ® : extrait de belladone, cratégus passiflore, bromure de magnésium, charbon.
— Takabel ® : extrait de belladone + phénobarbital + takadiastase.

Dérivés synthétiques.

— Antrényl ® : bromure d'oxyphénonium.
— Baralgin ® : association
  a) d'un analgésique : phényldiméthyl pyrazolon ;
  b) d'un parasympathicolytique : p. pipéridine éthoxy-o-carbométhoxy- benzophénonhydrochloride.
  c) d'un dérivé de la papavérine : diphénylpipéridine éthylcétamide.
— Buscopan ® : bromure de N. butylscopolamine.
— Buscopan ® compositum : idem + pyrazoline.
— Cantil ® : bromure de mépenzolate (dérivé du pipéridol).
— Dactil ® : pipéridolate.
— Daricon ® : chlorhydrate d'oxyphencyclimine.
— Diaspasmyl : dérivé de synthèse comparable à l'atropine.
— Daritran : chlorhydrate d'oxyphencyclimine + méprobamate.
— Diglium : bromure d'octylatropine + méphénolaxone.
— Dolomine : anticholinergique : scopolamine, myolytique + talpronin, analgésique + cannylofrin.
— Duspatalin : mébénérine [(méthyl. méthoxylphényl) butayl diméthoxylbenzoate].
— Enarax : oxyphencyclimine + hydroxyzine (atarax).
— Libratar : chlorbenzoxamine.
— Librax : bromure de clinidium + chlordiazéoxyde.
— Mexaforme : oxyphénonium (antrényl) + vioforme + entobex.
— Monodral : bromure de penthiénate (fonction ammonium quaternaire).
— Nactate : méthylméthiosulfate de Poldine.
— Neurotrasentine : chlorhydrate d'adiphénime.
— Palérol : tropenzilium (létropenzile) + pypérilon.
— Piptal : N. éthyl pipéridyl benzylate (pipenzolate) (anesthésique).
— Portyn : bromure de benzilonium.
— Priamide : iodure d'isopropamide.
— Primpéran : métoclopramide.
— Probanthine : bromure de probanthéline.
— Robinul : bromure de glycopyrronium.
— Sorboquel : anticholinergique : thihexino + antidiarrhée : polycarbophyle.
— Spasfon : chloro-glucinol.
— Spasmalex : chlorhydrate de dihexyvérine (antispasmodique) + atropine + antihistaminique.

— Spasméxine : prophélan + pantalgine.
— Tral : méthylsulfate d'héxa-cyclium (diméthylpipérazine).
— Trasentine : adithénine (succédané de la papavérine).
— Vésalium : priamide + halopéridol.
— Viscéralgine : thiénylphénylmorpholine.

II. **La Métoclopramide** (Primpéran ®).

C'est un dérivé de la chlorbenzamide beaucoup utilisé à l'heure actuelle comme antispasmodique et surtout antiémétique.

L'action est centrale (Justin Besançon et coll., 1964) et périphérique sur les centres nerveux autonomes de la péristaltique gastrique (Jacoby et Brodie, 1967). En 1965, Borenstein et Bles notent des réactions extrapyramidales chez 25 % des patients psychopathes à qui ils administrent le Primpéran ®. Il s'agit de crises tétaniformes avec calcémie normale (Fournier et coll., 1969 ; Casteels - Van Daele et coll., 1969). En 1968, Witzel présente 4 cas de réactions dystoniques. En 1969, Casteels - Van Daele et coll. précisent la symptomatologie des accidents survenant après administration du médicament et illustrent leur publication de 7 cas personnels observés en l'espace d'une année. Ils insistent sur le diagnostic erroné d'encéphalite, de méningite ou de tétanos qui pourrait être posé à défaut d'une anamnèse précise.

Nous avons eu l'occasion d'assister à une crise dystonique chez une jeune fille de 18 ans, D. M... Marie qui fut soumise au Primpéran ® pour des vomissements à la suite d'intervention chirurgicale bénigne. Le tableau clinique est impressionnant et correspond à la description apportées par Casteels - Van Daele et coll. : raideur de la nuque, torticolis, ou mieux, rétrocolis, trismus, contractures des muscles de la face, **strabisme** et **crises oculogyres.** Ces crises durent quelques minutes et peuvent se reproduire jusqu'à 20 et 30 fois par jour.

Le surdosage chez l'enfant et les traitements prolongés exposent à ces accidents ; mais il y a surtout un facteur de sensibilité individuelle.

L'évolution est favorable et 24 heures après l'arrêt du traitement tout rentre dans l'ordre, Casteels - Van Daele conseillent l'éthylbenzatropine (Ponalide ®), la diphénylhydramine (Bénadryl ®) ou les barbituriques comme antidote.

III. **Les Parasympathicomimétiques.**

L'*acéthylcholine* est **myotique** et peut déclencher un **spasme de l'accommodation,** parfois des **troubles d'adaptation** à l'obscurité à cause du myosis (Henkes, 1968) et du **larmoiement** par augmentation de la sécrétion lacrymale. Elle a une réaction vasodilatatrice (cf. chapitre X). Administrée par voie générale, l'action est très fugace.

— La Carbanyl-3-méthylcholine (Muscaran ®).

L'intoxication par la muscarine entraîne en quelques heures : myosis, salivation, diarrhée, bradycardie.
Antidote : l'atropine.

— La Néostigmine (Prostigmine ®) inhibe la cholinestérase et son action est donc comparable à celle de l'acétylcholine (myosis).

— La Pyridostigmine (Mestinon ®) à action comparable à celle de la Prostigmine ®, mais prolongée (traitement de la myasthénie).

— Le chlorure d'Abénonium (Mytélase ®) est surtout utilisé dans le traitement de la myasthénie.

— La Physostigmine ou Esérine, anticholinestérasique, myotique. La Génésérine ® ou l'amino-oxyde d'ésérine + amphosynthil est prescrite en cas d'atonie gastro-intestinale.

BIBLIOGRAPHIE

APPELMANS, M. — Communication personnelle.

BOREL, C. — Clinical study of Daritran. *Praxis,* 1969, 58, 1424.

BORENSTEIN, P. et BLES, G. — Effets cliniques et électroencéphalographiques de métoclopramide et psychiatrie. *Thérapie,* 1965, 20, 975.

BUCHEL, L. et LEVY, J. — Sur les propriétés pharmacologiques centrales et périphériques du 1-2-diméthyl-amino-éthyl-1-phénylinolène. *Thérapie,* 1968, 23, 1135.

CANT, J.S. — Iatrogenic eye disease. *Practitioner,* 1969, 202, 787.

CASTEELS-VAN DAELE, M., JAEKENS, J., VANDERSCHUEREN, P., ZIMMERMAN, A., VAN DEN BON, P. — Dystonic reactions in children caused by metochlopramide. *Arch. Dis. Child.,* 1970, 45, 239.

CREWS, S.J. — Toxic effects on the eye visual apparatus resulting from the systemic absorption of recently introduced chemical agents. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.,* 1963, 82, 387.

CREWS, S.J. — Ocular toxicology. *Hosp. Med.,* 1968, 5, 543.

DUKE, P.S. — Ocular side effect of drug therapy. *Med. journ. Aust.,* vol. 1, 1967, 18, 927.

ETIENNE, R. — *Les glaucomes.* Diffusion générale de librairie, Ed. Marseille, 1969.

FOURNIER, A., PAULI, A., DUCOULOMBIER, H., COUSIN, J. — Effet du surdosage en méthochlopramine chez l'enfant. *Pédiatrie,* 1969, 24, 799.

GRANT, W.M. — Ocular complications of drugs. *J. Amer. Med. Ass.,* 1969, 207, 2089.

GREEN, H. et SPENCER, J. — *Drugs with possible ocular side-effects.* Barrie and Rockliff Edit. London, 1969.

HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik.* Staf len's wettenschappelijke uitgeversmaatschappij, Leiden, 1968.

Iatrogenic Sympoms in ophthalmology. *Brit. med. J.,* 1969, 2, 199.

JACOBY, H.I. et BRODIE, D.A. — Gastrointestinal actions of metoclopramide. An experimental study. *Gastroenterology,* 1967, 52, 676.

JUSTIN-BESANÇON, L., GRIVAUX, M. et LAVILLE, C. — Tronc cérébral et physiopathologie digestive. Recherches cliniques et biologiques. *Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et des Maladies de la Nutrition,* 1964, 53, 1273.

JUSTIN-BESANÇON, L. et LAVILLE, C. — Action antiémétique du métoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine et de l'hydergine. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses Filiales,* 1964, 158, 723.

JUSTIN-BESANÇON, L., LAVILLE, C. et THOMINET, M. — Le métoclopramide et ses homologues. Introduction à leur étude biologique. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences,* 1964, 258, 4384.

RAVAULT, M.P. — Les manifestations oculaires d'origine toxique. *Cah. méd. Lyon,* 45, 625.

SAPEIKA, M. — Toxicology of the eye. *S. Afr. méd. Journ.,* 1968, 42/3, 307.

SWAN, K.C. — Ocular effects of the choline esters. *Arch. Ophthal.,* 1949, 42, 709.

SIMONART, A. — *Pharmacodynamie et thérapeutique.* Arscia, Edit., Bruxelles, 1967.

WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuroophthalmology.* The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.

WITZEL, K. — Extrapyramidal-motorische Störungen bei Kindern als Nebenwirkung der Therapie mit Neuroleptica und dem neuen Antiemeticum Metoclopramid. *Arch. für Kinderheilkunde,* 1968, 177, 277.

CHAPITRE XV

LES HORMONES
I. ACTH ET GLUCOCORTICOIDES

J. R. LE JEUNE (Gand)

Depuis que Hench, Kendall et coll. (1949) ont décrit l'action anti-inflammatoire surprenante de la cortisone, en cas de rhumatisme, ce produit et des dérivés ont été largement utilisés dans toutes les disciplines de la médecine, aussi bien en application locale qu'en administration générale.

L'ACTH règle la production naturelle du cortisol dans l'organisme. Les dérivés synthétiques du cortisol comprennent les *minéralo-corticoïdes* et les *gluco-corticoïdes* qui nous intéressent.

Les effets secondaires que nous décrivons au sujet des gluco-corticoïdes administrés par voie générale sont en grande partie d'application pour l'*ACTH*.

Mais l'ACTH nécessite l'administration parentérale, alors que la cortisone et ses dérivés peuvent être administrés par voie orale et sont actifs en usage local.

En 1961, Thomas et Ducret donnent un aperçu historique de la découverte et de la synthèse des glucocorticoïdes.

En 1946, Sarreth réussit la synthèse du composé E de Kendall : la *cortisone*.

En 1959, la synthèse de l'*hydrocortisone* (composé F de Kendall) fournit un composé plus actif que la cortisone.

En 1953, Fried et Sabo synthétisent un composé halogène, la *fludrocortisone* nettement plus puissante que l'hydrocortisone mais avec des effets électrolytiques accrus : la rétention hydrique empêche l'utilisation par voie générale.

En 1954, Herzog et Nobili synthétisent la *delta-cortisone* ou *prednisone* puis la *delta-hydrocortisone* ou *prednisolone,* cinq fois plus puissante que la cortisone en réduisant les troubles métaboliques secondaires (O. Rourke et coll., 1956).

Depuis lors on a synthétisé de nombreux produits dont :

— en 1956 : la alpha-méthyl-prednisolone ou *méthyl prednisolone* (Médrol ®) ;

— en 1956 : (Bernstein et Allen) la *triamcinolone,* deux fois plus active que la prednisone, réduisant le risque d'œdème et de troubles psychiques ;

— en 1957 : Arth et Sarreth) la *dexaméthasone* (par. ex. Décadron ®) dont le pouvoir antyphlogistique atteint 50 fois celui de la prednisolone (Gordon, 1959 ; Nelson Roy, 1959).

A l'heure actuelle on peut dire que la dose journalière de 4 mg de dexaméthasone suffit pour traiter la plupart des affections inflammatoires de l'œil ; des doses plus élevées étant réservées aux cas graves

Tableau 1

TABLEAU COMPARATIF DES CORTISONES ET DE L'ACTH

A. CORTICOSTEROIDES

Dénomination chimique	*Nom de la Spécialité*	*Puissance par mg comparé à l'hydrocortisone*
Hydrocortisone (Compound F)	Cortef ®, Cortril ®, Hydrocortone ®, Hydrocortisone ®,	1
Cortisone (Compound E)	Cortone ®, Cortogen ®,	4/5
Prednisone (Delta-1-Cortisone)	Meticorten ®, Deltasone ®, Deltra ®, Paracort ®	4 - 5
Prednisolone (Delta-1-hydrocortisone)	Meticortelone ®, Deltacortef ®, Hydetra ®, Paracortol ®, Stérane ®, Stérolone ®	4 - 5
Méthylprednisolone (6-alpha-methylprednisolone)	Médrol ®, Néo-médrol ®	5 - 6
Triamicinolone (9-alpha-fluoro-16-alpha-hydroxyprednisolone)	Kénacort ®, Aristocort ®, Albicort ®, Ledercort ®	5 - 6
Paramethazone (Fluoromethylprednisolone)	Haldrone ®, Dillar ®	10 - 12
Fluprednisolone	Alphadrol ®	13
Fludro-cortisone (Flurohydrocortisone, 9 alphafluorohydrocortisone)	Florinef ®, F-Cortef ®, Alflorone ®	20
Dexaméthazone (16 alpha-méthyl-8 alpha fluoroprednisolone)	Décadron ®, Deranil ® Lammacorten ® Hexadrol ®, Dexameth ®	25 - 30
Betaméthazone	Célestone ®, Betnésol ®, Betnelan ®	33

B. ACTH

1) Extraits hypophysaires : Cortrophine ® et Cortrophine-Z ®.
2) Synthétique : Cortrosyn ® et Cortrosyn-Depot ® ; Synacthen ® et Synacthen-dépôts ®.

(Havener W.H., 1970). L'avantage de la dexaméthasone n'est pas limité à la posologie réduite mais aussi à la bonne tolérance comparativement aux autres corticoïdes, particulièrement en ce qui concerne les perturbations du métabolisme des glucides, la rétention d'eau et de sodium, ainsi que la perte de potassium.

Par contre, le bilan négatif pour l'azote, le calcium et le phosphore reste inévitable et aggrave le risque de lésions osseuses.

Les divers produits glucocorticoïdes utilisés sont colligés dans le tableau 1.

Complications générales

Ces complications se développent essentiellement sur des terrains modifiés par le diabète, l'hypertension ou l'ulcère gastro-intestinal, qui constituent donc des contre indications relatives.

1. L'ulcère gastrique ou duodénal produit par les corticostéroïdes évolue fréquemment de façon torpide mais peut déclencher des hémorragies abondantes ou la perforation (Ballet et coll., 1955 ; Nicoloff et coll., 1963).

2. Réactions allergiques.

L'ACTH, extrait glandulaire animal, peut donner des réactions allergiques allant de la nausée au choc grave (Wolfromm et Hermann, 1967). Par contre, les dérivés synthétiques et les corticoïdes ne provoquent qu'exceptionnellement des réactions allergiques (Zarate et Quinteros, 1966 ; Rosselin et coll., 1966).

3. Le déséquilibre électrolytique, et particulièrement l'hypokaliémie. En cas de traitement de longue durée, il faut donc prévoir un apport supplémentaire de potassium.

4. L'ostéoporose est également une complication redoutable du traitement à long terme. Curtiss, Clark et Hermdonch (1954) ont même décrit des fractures vertébrales spontanées résultant d'un traitement prolongé à la cortisone et à l'ACTH, à cause de l'effet pernicieux sur le métabolisme du phosphore et du calcium.

5. Les modifications du psychisme allant de l'euphorie à la psychose sont devenues moins fréquentes avec les produits synthétiques.

6. L'aggravation temporaire du diabète et de l'hypertension.

7. La relance d'infections, et particulièrement la tuberculose, constitue un grave écueil.

8. Après administration prolongée de corticoïdes on voit se développer un faciès lunaire typique du syndrome de Cushing.

9. Schier et Bulger (1965) et Andersen (1966) ont attiré l'attention sur le danger de la pancréatite aiguë, causée par l'emploi de corticoïdes.

10. Rappelons que les glucocorticoïdes inhibent l'hyaluronidase.

L'intensité des manifestations secondaires varie également selon la nature du produit (tableau 2).

Complications oculaires

1. **Augmentation de la tension intra-oculaire.**

L'influence des glucocorticoïdes sur le **tonus oculaire** ne fut dépistée que 10 ans environ après l'introduction de ces produits dans l'arsenal thérapeutique.

Dejean et coll. (1952), Stern (1953) ont signalé l'hypertonie oculaire en cas de traitement par voie générale, et Woods (1950 et 1951), Mc Lean (1950) aux Etats-Unis et François (1952) en Europe, la notent à la suite d'application locale.

Malgré certaines réticences (Tillet pour l'ACTH, 1952 ; Lee pour la cortisone, 1958), ces faits sont confirmés par de nombreux auteurs, tant après usage local (Laval et Collier, 1955 ; Orma, 1961 ; Goldmann, 1962 ; Bernstein et coll., 1962, 1963 ; Valerio, 1963 ; Briggs, 1963 ; Armaly, 1963, 1964, 1965 ; Becker et coll., 1963 ; Lerman, 1963 ; Weekers et coll., 1964 ; Etienne, 1966-69) qu'après administration générale (Covel, 1958 ; Bernstein et Schwartz, 1962 ; Bernstein et coll., 1963 ; Alfano, 1963 ; Weekers et coll., 1964).

1) L'hypertension oculaire survient toutefois plus rarement et plus tardivement si la cortisone est administrée par voie générale, qu'après application locale. D'après Williamson (1969), sur 148 sujets atteints de polyarthrite chronique évolutive, un seul présente un glaucome attribuable à la cortisone. Il s'agit d'un homme de 45 ans qui absorbait une dose journalière de 8 comprimés de Médrone ® par jour depuis 8 ans. L'interruption du traitement suffit à normaliser la tension oculaire et la reprise entraîne une nouvelle poussée tensionnelle. Les papilles sont grises et excavées. En application locale, par contre, la fréquence du glaucome cortisonique peut atteindre 30 % des sujets traités d'après David et Berkowitz (1969). Le cas relevé par Deller (1964) est intéressant : la corticothérapie générale prolongée et continue n'affecte pas l'ophtalmotonus d'une femme de 61 ans sous corticothérapie depuis 13 ans pour polyarthrite chronique évolutive. L'adjonction d'un collyre à base de cortisone pour conjonctivite sèche suffit à dé-

TABLEAU COMPARATIF DES EFFETS SECONDAIRES DES CORTICOSTEROIDES

	Cortisone	*Hydrocort*	*Prednisone*	*Prednisolone*	*Méthylpredn.*	*Triamcin.*	*Dexaméth.*
Dose journalière équivalente en mg	75	60	15	15	12	12	3
Œdème, rétention de sodium	++++	+++	+	++	+	0	+
Perte de potasse fatigue	+++	++	+	+	+	++	+
Hypertension	++	+	+	++	+	+	+
Excitation mentale	+++	+	++	++	+	0 à +	++++
Augmentation d'appétit et de poids	++	++	++	++	+	—	++++
Ulcère peptique	++	+	+++	+++	++	+++	++++
Purpura	+	+	+++	+++	++	+++	++
Facies lunair	+++	++	++	++	++	+++	++
Hirsutisme	++	++	++	++	++	++++	+
Effets cutanés	+	+	+	+	+	+++	+
Ostéoporose	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
Diabète	++	++	+++	++++	+++	++	+
Infection	++	++	++	++	++	++	++
Effet local	+	+++	+	+++	++	+++	++
Atrophie surrénale	+++	+++	+++	++++	+++	++	+++

Selon Hollander, J.L. *J. Amer. Med. Ass.*, 1960, 172, 306.

clencher une hypertonie oculaire, normalisée par simple abandon des instillations.

2) Le glaucome engendré par les corticoïdes administrés par voie générale présente parfois les caractères du **glaucome aigu** (Stern, 1953 ; Dejean et coll., 1953 ; Covel, 1958 ; Harris, 1960 ; Weekers et coll., 1964 ; Pivoteau, 1965) : il y a de l'injection ciliaire, de l'œdème de la cornée et la pupille en mydriase relative, avec persistance d'un léger réflexe photomoteur. Le patient accuse des céphalées susorbitaires et perçoit des anneaux irisés autour des lumières. La tension oculaire est généralement supérieure à 50 mm Hg. Mais la chambre antérieure a une profondeur normale et l'angle irido cornéen est ouvert. Par contre, le champ visuel s'altère progressivement et la papille est pâle, parfois excavée. Ces faits contrastent avec les caractéristiques du **glaucome cortisonique classique** après application locale, où l'œil est blanc et non douloureux, et l'évolution aboutit à l'atrophie optique.

Cette distinction n'est toutefois pas absolue et en 1958, Covel observe les deux formes de glaucome après administration générale de corticoïdes.

Voici l'observation clinique d'un glaucome survenu au cours de la corticothérapie par voie générale :

La petite Rita V. L... a 9 ans et est en traitement pour une lympho-sarcomatose. Comme traitement elle reçoit à côté de l'Endoxan, une dose journalière de 30 mg de Prednisone. L'acuité visuelle est normale à chaque œil, l'examen biomicroscopique ne révèle rien d'anormal mais le tonus oculaire oscille régulièrement entre 24 et 31 mm Hg (tonomètre de Schiotz) aux deux yeux pendant les 4 mois que nous avons pu suivre la petite malade.

3) Le problème est encore plus complexe quand il s'agit d'uvéites traitées par les corticoïdes.

En cas d'uvéite, la labilité tensionnelle est classique. Si l'instillation ou l'administration des corticoïdes permet de contrôler l'hypertonie oculaire dans certains cas, l'inverse peut s'observer. En 1964, Weekers publie le cas instructif d'un œil atteint d'uvéite phacolytique dont l'ophtalmotonus est nettement influencé par les corticostéroïdes. « Elle est normale ou modérément élevée lorsque la cortisonothérapie est interrompue ; elle est haute lorsqu'on instille un collyre à la cortisone, lorsque le malade ingère de la triamcinolone ou lorsqu'on injecte de l'ACTH par voie intramusculaire ».

Par contre, dans une autre observation, l'ophtalmotonus est normalisé en remplaçant l'instillation du collyre à la prednisone par une in-

jection quotidienne d'ACTH, fait qui illustre le contraste entre l'effet de l'usage local et général de courte durée.

4) Le mécanisme de l'hypertonie oculaire déclenchée par les corticoïdes est énigmatique : augmentation de débit de l'humeur aqueuse (Linner, 1966), augmentation de résistance à l'écoulement, comme le prouvent les épreuves tonographiques de Valério (1963), Weekers (1966), Williamson (1969), peut être par œdème des fibres du collagène des voies de drainage (David et Berkowitz, 1969). Beaucoup d'hypothèses sont émises quant aux facteurs locaux et généraux prédisposant au glaucome cortisonique (Becker et coll., 1963 ; Armaly, 1963, 1964, 1965 ; Fritz, 1965 ; Hollwich, 1966...) : facteur héréditaire, génétique, diabétique ?

Les publications de Becker et Hahn (1964), François et coll. (1965), et la synthèse de l'état de la question réalisée par Etienne (1966) n'apportent aucune conclusion définitive.

Nous ne pouvons détailler tous les arguments qui étayent l'une ou l'autre de ces hypothèses, d'autant plus que les tests de provocation sont réalisés par des applications locales de cortisone et que l'administration générale déclenche, comme nous l'avons dit, beaucoup plus rarement le glaucome, et parfois d'un autre type.

5) L'hypertonie cortisonique est souvent réversible, mais pas systématiquement (Goldmann, 1962). Si l'hypertension persiste la papille peut s'atrophier (François, 1961 ; Goldmann, 1962 ; Valerio, 1963) et même s'excaver s'il s'agit du type « glaucome chronique » (Weekers et coll., 1964).

6) Notons que si les glucocorticoïdes sont susceptibles d'augmenter la tension oculaire, les *minéralocorticoïdes* semblent très peu glaucomatogènes (Frenkel et coll., 1964).

2. La cataracte cortisonique.

Contrairement à l'hypertonie cortisonique, la cataracte cortisonique se développe essentiellement lors de l'administration par voie générale.

Black et coll. (1960) furent les premiers à décrire cette complication, survenue chez 17 patients sur 44 recevant des corticoïdes depuis plus d'un an pour une polyarthrite chronique évolutive. Par contre, un groupe de 19 patients, atteints de la même affection mais non traités aux corticoïdes, ne présente pas d'opacité du cristallin.

La cataracte est bilatérale. L'aspect biomicroscopique est bien connu. Il s'agit d'une **opacification sous capsulaire au niveau du pôle postérieur** du cristallin. Les couches postérieures du cortex sont char-

gées de paillettes multicolores, séparées par des vacuoles plus ou moins grandes, qui n'apparaissent parfois qu'après dilatation pupillaire. C'est l'aspect d'une cataracte compliquée en « mie de pain » (fig 1, 2, 3).

Voici une observation typique (François, 1965) de cataracte cortisonique :

Madame D..., en traitement depuis plusieurs années pour asthme grave, absorbe une dose moyenne journalière de 16 mg de Médrol ®. A côté d'une importante ostéoporose cervicale (43 ans) elle présente également une diminution de vision. L'acuité visuelle de l'œil droit est de 9/10, celle de l'œil gauche est encore de 8/10. A l'examen biomicriscopique on découvre une opacification subcorticale postérieure bilatérale du cristallin avec l'aspect typique de « mie de pain » et d'innombrables points polychromes. Il n'y a pas d'autres lésions oculaires (fig. 1).

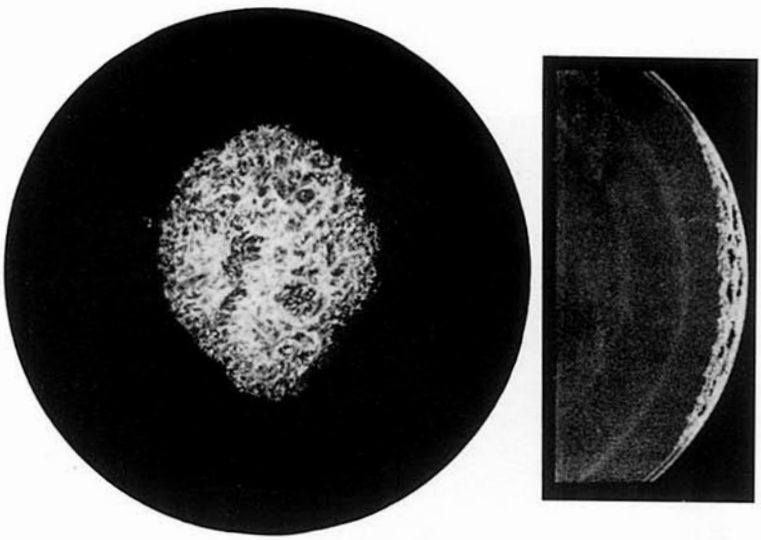


Figure 1

Quels sont les facteurs qui interviennent dans l'éclosion de la cataracte ?

1) Oglesby, Black et coll. (1961) ont insisté sur la dose et la durée du traitement.

Mais le pourcentage de cataracte varie dans des proportions étonnantes d'après les auteurs : de 0 % (Leibold et Itkin, 1963 ; Hart et coll., 1961) à 60 % (Spencer et Andelman, 1965).

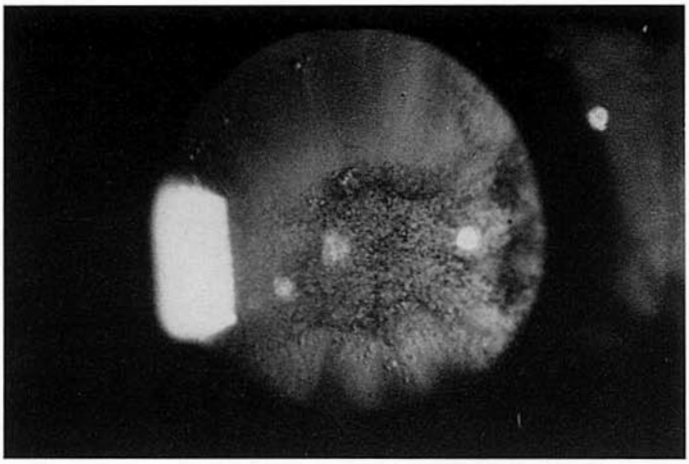


Figure 2
Cataracte cortisonique (rétro-illumination)
(Clin. Univ. - Louvain).



Figure 3
Cataracte sous capsulaire postérieure en mie de pain (Cortisone)
(Clin. Univ. - Louvain).

D'autre part, comme le fait très judicieusement remarquer Streiff (1964), la responsabilité de la cortisone n'est pas toujours irréfutable, soit que l'œil présente une uvéite torpide (Gordon et coll., 1961), une myopie élevée (Bouzas, 1962) ou qu'il s'agisse de malades âgés (Abrahamson, 1961) ou encore que d'autres médicaments soient associés au traitement cortisonique (Havre, 1965).

On ne peut toutefois pas nier le rôle néfaste ou « toxique » de la cortisone pour le cristallin. Les données fournies par la littérature permettent de dire qu'une dose de 10 à 20 mg de prednisone pendant plus d'un an est susceptible de provoquer la cataracte sous-capsulaire postérieure. Le rôle de la dose et de la durée du traitement est irréfutable. La fréquence ne varie guère avec l'âge et est la même pour les deux sexes.

Le tableau n° 3 établit les pourcentages de cataracte sous-capsulaire postérieure chez des sujets atteints de polyarthrite chronique traités à la cortisone comparativement à ceux qui n'en n'ont pas reçu.

Tableau 3

Nom de l'auteur	*% de Cataracte*	
	sans cortisone	*avec cortisone*
Black, Oglesby et coll. (1960)	0 % (0 sur 19)	39 % (17 sur 44)
Oglesby, Black et coll. (1961)	0 % (0 sur 19)	42 % (28 sur 72)
Giles et coll. (1962)	0 % (0 sur 24)	37 % (15 sur 38)
Crews (1963)	3 % (5 sur 171)	35 % (16 sur 52)
Irby et coll. (1964)	4,3 % (7 sur 159)	20 % (15 sur 76)
Furst et coll. (1966)	0 % (0 sur 48)	10,5 % (6 sur 57)
Williamson et coll. (1969)	0,6 % (1 sur 159)	6 % (10 sur 148)

2) Les pourcentages sont élevés et l'on est en droit de se demander si l'affection pour laquelle le sujet est traité n'a pas d'influence. Nous sommes frappés par le fait que Leibold et Itkin (1963) n'observent pas de cataracte chez des malades traités pour asthme par des corticoïdes. Dans la série de malades de Giles et coll. (1962), 37 % des 38 sujets atteints de rhumatisme ont développé une cataracte sous-capsulaire postérieure, 17 % des 12 asthmatiques et 0 % des 5 cas de lupus érythémateux. Spencer et coll. (1965) estiment même qu'il y a une relation entre le stade évolutif de l'arthrite rhumatismale et l'apparition de la cataracte sous-capsulaire postérieure au cours de l'administration des corticoïdes. Borgmann (1968) estime que ces malades atteints de rhumatisme ou de maladie de système, par exemple la sarcoïdose, sont davantage exposés à la cataracte, la cortisone agissant comme facteur supplémentaire déclenchant, mais le mécanisme pathogénique demeure mystérieux. Elle doit résulter d'un trouble métabolique général engendré par les corticoïdes, en particulier le déséquilibre électrolytique et glycémique. On comprend dès lors pourquoi elle est exceptionnelle en cas d'application locale.

3) La cataracte, bien que bilatérale, ne gêne guère la vision, malgré la topographie des lésions. L'évolution est particulièrement lente et n'aboutit pas nécessairement à l'intervention chirurgicale (1 cas sur 15 d'après Oglesby et coll., 1961 ; 8 cas sur 58 d'après Spencer et coll., 1965).

Chose curieuse, la régression des opacités après arrêt du traitement local observée par Streiff (1964) et Frandsen (1965) n'a jamais été signalée, à notre connaissance, pour la cataracte survenant après administration par voie générale.

En conclusion, la cataracte cortisonique existe.

Elle n'apparaît qu'après un traitement de 10 à 12 mois et d'autant plus précocement que la posologie est élevée.

Elle apparaît insidieusement et l'évolution est lente.

Elle justifie le contrôle biomicroscopique régulier des sujets subissant une cure prolongée aux corticoïdes et nécessite une posologie ramenée au minimum.

3. **L'activation d'un processus infectieux.**

Comme l'application locale, l'administration des corticoïdes par voie générale aggrave les processus infectieux, favorise l'éclosion d'affections virales ou fungiques.

L'éclosion d'une **kératite virale,** parfois bilatérale, n'est pas exceptionnelle. L'évolution est torpide et particulièrement rebelle au traitement .

Les corticoïdes réduisent le taux d'anticorps spécifiques (Olansky, 1956 ; Sezer, 1956).

Le danger d'infection **fungique** est tout aussi réel. La virulence des champignons pathogènes est accrue et la possibilité de conversion de champignons saprophytes en agents pathogènes existe (François, 1968).

N'oublions pas qu'un traitement prolongé aux corticoïdes peut activer un foyer latent de **tuberculose oculaire** et que l'amélioration apparente d'un foyer frais est particulièrement fallacieuse. La poursuite de la corticothérapie conduit à d'importants foyers de caséïfication (Woods, 1958).

4. **L'œdème papillaire.**

L'œdème papillaire, par augmentation de la tension intracrânienne, fut décrit pour la première fois en 1959 par Dees et Mc Kay chez trois enfants asthmatiques ayant reçu de fortes doses de corticoïdes.

Plusieurs observations ont confirmé le fait chez des patients soumis aux corticoïdes pour diverses affections : eczéma, néphrose lipoïdique, ostéomyélite, polyarthrite chronique évolutive ou lupus érythémateux, etc... (Valentine, 1959 ; Beckmann et Hartreiter, 1960 ; Caiford, 1960 ; Hooft et Van Acker, 1961 ; Calcagno et Rubin, 1961 ; Braun-Vallon et Aron, 1961 ; Royer et coll., 1961 ; Mercier et coll., 1964).

Le syndrome de la **pseudo-tumeur cérébrale** est toutefois une complication relativement rare, observée surtout chez l'enfant.

L'observation suivante illustre le fait :

Le petit D. B... Marc, présente les premiers signes de néphrose lipoïdique vers l'âge de 6 ans. Après plusieurs récidives, traitées à l'ACTH et à la cortisone, une rechute sérieuse à l'âge de 10 ans, impose un traitement énergique. Après plusieurs mois, la dose de corticoïdes est réduite ; l'enfant se plaint alors de céphalées importantes et de nausées. Ce n'est que plusieurs jours après que s'installe une stase papillaire bilatérale (fig. 4). L'acuité visuelle est normale à chaque œil. Deux mois plus tard, lors d'une récidive de néphrose, la dose de corticoïde est à nouveau augmentée et on voit à ce moment fondre cet œdème papillaire qui n'a pas réapparu.

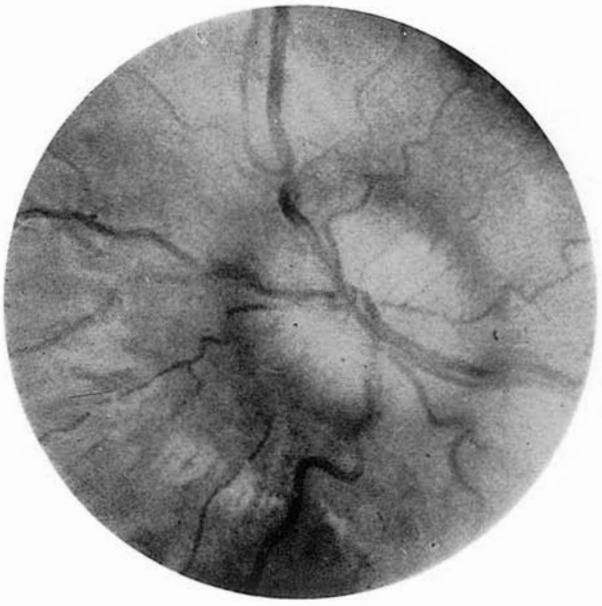


Figure 4
Œdème papillaire secondaire à un traitement cortisonique.

La prednisone, la prednisolone et la triamcinolone sont plus nocifs à cet égard que la cortisone et l'hydrocortisone et peuvent même

déclencher un œdème papillaire chez l'adulte (Sternberg et Bierman, 1965).

C'est avant tout la réduction trop rapide de la dose de corticoïde chez des patients soumis à un traitement prolongé qui entraîne le risque d'œdème papillaire bilatéral accompagné de céphalées, de nausées et de vomissements, syndrome méningé, diplopie et pertubation diffuse de l'E.E.G. Ces manifestations peuvent survenir quelques jours après l'arrêt du traitement. Ce syndrome pseudo-tumoral résulterait d'un œdème cérébral par insuffisance du cortex surrénalien (Chaptal et coll. 1966) et du couple thalamo-hypophysaire (Voisin et Auvert, 1965).

En présence d'œdème papillaire il est donc indiqué d'augmenter à nouveau la posologie des corticoïdes et d'y associer l'ACTH pour assister à la régression des manifestations pseudo-tumorales. Toutefois on a signalé des cas survenant au cours du traitement à doses relativement élevées (Voisin et Auvert, 1965).

5. **Myopathie cortisonique.**

Dès 1953, Ellis voit se développer une véritable myopathie chez le lapin soumis à une corticothérapie intense. En 1962, Adams et coll. décrivent une myopathie généralisée, mais réversible, chez l'homme au cours d'un traitement prolongé aux corticoïdes.

D'autres cas de myopathie cortisonique ont été décrits avec paralysies oculomotrices (Braun et coll. 1965 ; Hagstrom et coll. 1961).

6. **Modification de réfraction.**

Une myopie ne dépassant pas 2 à 3 dioptries, peut apparaître au cours d'un traitement aux corticoïdes par voie générale (Nauhein 1962).

Selon Voisin et Auvert (1965) il s'agirait d'un œdème du corps ciliaire résultant d'un trouble ionique.

Toussaint et Farnir (1966) se demandent si elle ne résulte pas d'une myopathie du muscle ciliaire lié à l'hyperglycémie cortisonique.

7. **L'Exophtalmie.**

L'exophtalmie par corticoïdes est rare, hormis celle, souvent discrète, associée au Cushing. L'effet exophtalmiant est d'autant plus curieux que la cortisone est préconisée dans le traitement de l'exophtalmie Basedowienne.

Slansky, Kolbert et Gartner (1967) ont décrit quatre cas d'exophtalmie, déclenchée par l'administration de corticoïdes par voie générale.

Ces patients euthyroïdiens, de 43 à 68 ans, soumis au traitement à la prednisone depuis 3 à 12 ans, présentent une exophtalmie progressive associée à des opacités sous-capsulaires postérieures du cristallin et une hypertonie oculaire. Après interruption du traitement l'exophtalmie n'a régressé que chez une seule patiente.

8. **Syndrome de Lyell.**

(Cf. chap. XXII.)

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN, D. — Pancreatitis developing during treatment with gluco-corticoids. *Nord. Med.* 1966, 76, 909.

ABRAHAMSON, I.A. Jr., ABRAHAMSON, I.A. Sr. — Cataracta complicata and Steroids. The question of a possible relationship between posterior subcapsular cataracts and corticoids. *Eye, Ear, Nos Thr. Monthly,* 1961, 40, 266.

ADAMS, R.D., DENN-BROWM, D., and PEARSON, C.M. — Diseases of Muscle. Ed. 2, pp. 244, 603, N.Y. *Harper and Row Publishers, Inc.* 1962.

ARMALY, MANSOUR, F. — Effect of Corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. *Arch. Ophthal. Chicago* 1963 a., 70, 482.

ARMALY, MANSOUR, F. — Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1963 b., 70, 492.

ARMALY, MANSOUR, F. — The heritable nature of dexamethasone induced ocular hypertension. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1966, 75, 32.

ATERMAN, K. and GREENBER, G. — Experimental Exophthalmos produced by Cortisone in Rats. *Arch. Ophthal. Chicago,* june 1954, 51, 822.

BALLET, A.J., BLACK, R. et BUNIM, J. — Major undesirable side effects from prednisone and prednisolone. *J.A.M.A.,* 1955, 158, 549.

BECKER, B. et MILLS, D.W. — Elevated intraocular pressure following corticosteroid eye drops. *J.A.M.A.,* 1963, 185, 170.

BECKER, B. — The effect of topical corticosteroid in secondary glaucomas. *Arch. Ophthal.,* 1964, 72, 769.

BECKER, B. et BALLIN, N. — Glaucoma and corticosteroid provocative testing. *Arch. Ophthal.,* 1965, 74, 621.

BECKER, B. et HAHN, K.A. — Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *Amer. J. Ophthal.,* 1964, 57, 543.

BECKER, B. — Symposium on therapy : Complications and Management. The Side-effects of Corticosteroids. *Invest. ophth.,* 1964, 3, 492.

BECKER, B., MILLS, D.W. — Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch. ophth.,* 1963, 70, 500.

BECKMANN, R., HASTREITER, A.R. — On the Problem of Clinical and electrolyte-chemical features in the course of corticosteroid therapy of nephrosis (en all.) *Mschr. Kinderheilk.,* 1960, 108, 265.

BENSON, P.F., PHAROAH, P.O. — Benign intracranial hypertension due to adrenal steroid therapy. *Guy's Hosp. Rep.,* 1960, 109, 212.

BERNSTEIN, HOWARD et SCHWARTZ, B. — Effects of long term systemic steroids on ocular pressure and tonographic values. *Arch. Ophthal.,* 1963, 70, 15.

BERNSTEIN, H.N., SCHWARTZ, B. — Effects of longterm systemic steroids on ocular pressure and tonographic values. *Arch. Ophth.,* 1962, 68, 742.

BENTHIEN, H., KNOKE, M. — Zur Frage der Entstehung von Linsentrübungen bei der Langzeit-behandlung mit Glukokortikoiden. *Klin. Mbl. Augenh.,* 1967, 151,1 - 8.

BERTRAND, J.J., DEBEYRE, N., PELTIER, J.C., VOISIN, J. — Cataracte sous-capsulaire postérieure au cours des traitements prolongés par les corticoïdes. *Bull. Soc. Opht. Fr.,* 1968, 68, 155.

BIHARI, M., GROSSMAN, B.J. — Posterior Subcapsular Cataracts related to Longterm Corticosteroid Treatment in children. *Am. J. Dis. Child.,* 1968, 116, 604.

BLACK, R.L., OGLESBY, R.B., VON SALLMANN, L., BUNIM, J.J. — Posterior Subcapsularis Cataracts induced by Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Am. med. Ass.,* 1960, 174, 166.

BOUZAS, A. — Cataractes et corticothérapie générale prolongée. *Bull. Soc. ophth. Fr.* 1962, 62, 238,

BORGMANN, H. — Linsentrübungen nach « kurzzeitiger » Cortisonbehandlung. *Klin. Mbl. Augenh.,* 1968, 153, 542.

BRAIN, R. — Cortisone in Exophtalmos. *Lancet,* 1955, 1, 6, jan. 1.

BRAUN, S., AUREL, M., COSTE, F., et DELBARRE, F. — La myopathie des corticoïdes. *Sem. Hôp. Paris,* 1965, 41, 1717.

BRAUN, S., COSTE, F., et AUREL, M. — Les myopathies iatrogènes II. La myopathie des corticoïdes. *Rev. Rhum.,* 1965, 32, 561.

BRAUN-VALLON, S., ARON, J.J. — Accidents d'hypertension intracrânienne au décours et à l'arrêt des corticothérapies prolongées chez l'enfant. *Bull. Soc. Opht. Fr.,* 1961, 61, 943.

BRAVER, D.A., RICHARDS, R.D., GOOD, T.A. — Posterior Subcapsular Cataracts in Corticosteroid-treated children. *J. Pediat.,* 1966, 69, 735.

CALCAGNO, P., RUBIN, M.I. — Physiologic considerations concerning corticosteroid therapie and complications in the nephrotic syndrome. *J. Pediat.,* 1961, 58, 585.

CHAPTAL, J., JEAN, A., BONNET, H., CIURANA, A. — Hypertension intra-crânienne aiguë au décours d'un traitement prolongé par les corticoïdes. *Pédiatrie,* 1966, 21, 107.

COOPERATIVE STUDY GROUP — The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. *JAMA* 1963, 183, 462.

CREWS, S.J. — Posterior Subcapsular Lens Opacities in Patients on Longterm Corticosteroid Therapy. *Brit. med. J.,* 1963, 1, 1644.

CREWS, S.J. — Adverse Reactions to Corticosteroid Therapy in the Eye. *Proc. roy. Soc. Med.,* 1965, 58, 533.

CURTISS, P.H., CLARK, W.S., HERMDONCH. — Vertebral fractures resulting form prolonged cortisone and corticotrophin therapy. *J.A.M.A.,* 1954, 156, 467.

DAVID, D.S., BERKOWITZ, J.S. — Ocular effects of Tropical and Systemic corticosteroids. *Lancet,* 1969, 2, 149.

DECOURT, J., DOUMIC, J.M. and MICHARD, J.P. — Sur 11 cas d'exophtalmie oedémateuse traités par l'ACTH, la cortisone et l'hydrocortisone. *Ann. Endocr.* (Paris), 1954, 15, 733.

DEES, S.C., Mc KAY, H.W. — Occurence of Pseudotumor Cerebri (Benign intracranial Hypertension) during treatment of children with Asthma by Adrenal Steroids : Report of Three Cases. *Pediatrics,.* 1965, 23, 1143.

DEJEAN, CH., VIALLEFONT, H., CHAMPION, J. et VIDAL, J. — De l'action aggravante de l'ACTH et de la Cortisone sur l'hypertension oculaire. *Montpellier med.,* june 1952, 41, 380.

DELLER, M. — Discussion - Streiff, 1964, *Ophthalmologica,* 1964, 147, 147.

DIOTALLEVI, M., and BOCCI, N. — Effect of systemically administered corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. *Acta ophthal (Kbh),* 1965, 43, 524.

DRAVER, D.A., RICHARDS, R.D. and GOOD T.A. — Posterior subcapsular cataracts in corticosteroid treated children. *J. Pediat.,* 1966, 69, 735.

DREISBACH ROBERT, H. — Handbook of Poisoning *Lange Medical Publication - Los Actos* - California. Sixth Edition 1969.

ELLIS, J.T. — Studies on the nature and pathogenesis of muscular degeneration in cortisone treated rabbits. *Bull. N.Y. Acad. Med.,* 1953, 29, 814.

ETIENNE, M.R., — Glaucome, cortisone et génétique. *Bull. Soc. Ophthal.* Paris, 1966, 66, 781.

ETIENNE, R., Les Glaucomes - Lyon 1969. *Diffusion générale de librairies,* 1969, 13, rue Molière, Marseille.

FRANÇOIS J. — Cataracte Cortisonique. *Bull. Soc. belge Opht.*, 1964, 138, 586.
FRANÇOIS, J., HEINTZ-DE BREE, C. — Verwikkelingen en tegen aanwijzingen van de cortisontherapie. *Belg. Tijdschr. Geneesk.*, 1965, 22, 1050.
FRANÇOIS, J. — Complications et inconvénients oculaires de la cortisonothérapie. *Arch. Opht.*, 1965, 25, 117.
FRANÇOIS, J., HEINTZ-DE BREE, C., TRIPATHI, R.C. — Le test à la cortisone et l'hérédité du glaucome primaire à angle ouvert. *Bull. Soc. Belge d'ophtalmologie,* 1965, 141, 576.
FRANÇOIS, J., ELEWAUT-RIJSSELAERE, M., DE VOS, E. — Les Mycoses oculaires. *Rapport de la Société Belge d'ophtalmologie,* 1968, Masson, Paris.
FRANDSEN, E. — Glaucoma and Cataract as complication to topical steroid therapie. *Acta ophthal (kbh),* 1966, 44, 307.
FRENKEL, M., KRILL, A.E. — Effects of Two Mineralocorticoids on ocular Tension. *Arch. opht.,* 1964, 72, 315.
FRITZ, A. — Contribution à l'étude des effets de la cortisone sur la circulation capilaire de l'œil. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1951, 2, 153.
FRITZ, A. — Insuffisance de succion aqueuse par le sang circulant et glaucome cortisonique. *Bull. Soc. Belge d'ophtal.,* 1965, 140, 520.
FURST, C., SMILEY, W.K. et ANSELL, B.M. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1966, 25, 364.
GILES, C.L., MASON, G.L., DUFF, I.F., McLEAN, J.A. — The association of Cataract formation and systemic corticosteroid therapy. *J. Am. Med. Ass.*, 1962, 182, 719.
GILES, C.L. — The Ocular Complications of Steroid Therapy. *Mich. Med.*, 1967, 66, 298.
GILES, C.L., MEYER, R. — Cataract Formation and Systemic Corticosteroid Therapy in Nephrotic Children. *J. Pediat. ophth.,* 1969, 6, 77.
GOLDMANN, H. — Cortisone Glaucoma. *Arch. ophth.,* 1962, 68, 621.
GORDON, D.M. — Use of Dexamethasone in Eye Disease. *J. Amer. med. Ass.*, 1960, 172, 311.
GORDON, D.M., KAMMERER, W.H. and FREYBERG, R.H. — Examination for posterior subcapsular cataracts. *J.A.M.A.*, 1961, 175, 127.
GORDON, D.M. — Dexamethasone in ophthalmology. *Amer. J. Ophthal.* 1959, 48, 656.
GRANT, W.M. — Ophthalmic Pharmacology and Toxicology. *Arch. Ophthal.* (Chicago), Aug. 1957, 58, 265.
GRANT, W.M. — Ocular Complications of Drugs. Glaucoma. *J.A.M.A.*, 1969, 207, 2089.
GREEN, O.C., CLEVELAND, W.W., WILKINS, L. — Triamcinolone therapy in the adrenogenital syndrome. *Pediatrics,* 1961, 27, 292.
GREER, M. — Benign Intracranial Hypertension II. Following Corticosteroid Therapy. *Neurology* (Mineap.) 1963, 13, 439.
GRIETEN, J. — Les dangers des traitements par les corticostéroïdes en ophtalmologie. *Rev. méd. Liège,* 1964, 19, 789.
GRIETEN, J., COLLIGNON-BRACH, J. — Les hypertensions oculaires dues à la Cortisone. *Bull. Soc. belge opht.,* 1965, 141, 564.
HAGSTROM, J.W.C., ROSEMAN, D.U. et ELLIS, J.T. — Debilitating muscular weakness and steroid therapy. *J.A.M.A.*, 1961, 175, 127.
HARLEY, R.D. and MISHLER, J.E. — Dexamethasone in Ophthalmology. *J. med. Soc. N.Y.*, April 1960, 57, 173.
HARRIS, J.L. — Glaucoma associated with Steroïd Therapie and Atopic Dermatitis. *Am. J. ophth.,* 1960, 49, 351.
HART, F.D., CASEY, T.A., O'RIORDON, M.D. — Cataract and Steroids. *Brit. Med. J.*, 1961, 2, 1680.
HAVRE, D.C. — Cataracts in children on long-term corticosteroid Therapy. *Arch. Ophth.*, 1965, 73, 818.
HENCH, KENDALL, SLOCUMB, POLLEY. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1949, 24, 181.

HOGAN, M.J., THYGESON, P., KIMURA, S. — Uses and abuses of adrenal steroids and corticotropin. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.*, 1954, 52, 145.
HOLLANDER, J.L. — Clinical use of dexamethasone. *J.A.M.A.*, 1960, 172, 306.
HOLLWICH, F. — Welche Einflusz hat langdauernde Cortisontherapie auf den Augeninnendruck ? *Dtsch. med. Wschr.*, 1966, 91, 966.
HOOFT, C., VAN ACKER, J. — Intracraniële hypertensie (pseudo-tumoraal syndroom) bij lipoïd nefrose onder behandeling met corticoïden. *Maandsch. Kindergeneesh.*, 1961, 29, 386.
IRBY, R., TOONE, E., WITTKAMP, B., WEISINGER, H. — Cataracts in Rheumatoïd Arthritis Patients treated with Corticosteroids. *G.P. (Kansas)*, 1964, 29, 92.
IVEY, K.J., DEN BESTEN, L. — Pseudotumor Cerebri associated with Costicosteroid Therapy in an Adult. *J.A.M.A.*, 1969, 208, 1698.
KITAZAWA, Y. — Acute Glaucoma due to Systemic Corticosteroid Administration. *Acta Soc. ophth. Jap.*, 1966, 70, 2179.
KRIECHBAUM, J.A. — Steroid Glaucoma. *Trans. ophth. Soc. N.Z.*, 1963, 16, 81.
KRISTENSEN, P. — Posterior Subcapsular Cataract and Systemic Steroid Therapy. *Acta ophth. (Kbh)*, 1968, 46, 1025.
LAVAL, J. et COLES, R.S. — Role of Cortisone in Glaucoma surgery. Experimental Results. *Arch. ophthal. (Chicago)*, Feb. 1953, 49, 168.
LAVAL, J. and COLLIER, R.Jr. — Elevation of Intraocular Pressure due to Hormonal Steroid Therapy in Uveitis. *Amer. J. Ophthal.*, Feb. 1955, 39, 175.
LEE P.F. — The Influence of Systematic Steroid Therapy on the Intraocular Pressure. *Amer. J. Ophthal.*, Sept. 1958, 46, 328.
LEIBOLD, James, E. and ITKIN, Irving H. — Cataracts in asthmatics treated with Corticoids. *J.A.M.A.*, 1963, 185, 448.
LERMAN, Sidney. — Steroid therapy and secondary Glaucoma. *Amer. J. Ophthal.*, 1963, 56, 31.
LEVY, A., CAZABAN, R. — Névrites optiques et corticothérapie. *Bull. Soc. opht. France*, 1961, 61, 361.
LINNER, E. — Adrenocortical hormone and glaucoma. *Acta ophthal. Kbh* 1966, 44, 299.
MICHIELS, J. — La Corticothérapie en ophtalmologie. *Louvain Médical*, 1967, 86, n° 1, p. 23.
NEILSON, ROY, H. — The use of dexamethasone in ophthalmologic steroid therapy. *Arch. Ophthal.*, 1959, 62, 438.
NICOLOFF, DEMETRI, M., SOISIN, H., PETER, E.T., LEONARD, A.S. and WANGENSTEEN, O.H. — The effect of cortisone on peptic ulcer formation. *J.A.M.A.*, 1963, 183, 1019.
OGLESBY, R.B., BLACK, R.L., VON SALMANN, L. and BUNIN J.J. — Cataracts in patients with rheumatic diseases treated with corticosteroids : descriptions and differential diagnosis. *Arch. Ophthal. (Chicago)*, 1961, 66, 519.
OGLESBY, R.B., BLACK, R.L., von SALLMANN, L. et BUNIM, J.J. — Cataracts in patients with rheumatic diseases treated with corticosteroids, further observations. *Arch. Ophthal. (Chicago)*, 1961, 66, 625.
OLANSKY, SIDNEY. — Fatal vaccinia associated with cortisone therapy. *J.A.M.A.*, 1956, 162, 887.
O'ROURKE, J., ISER, G., and RYAN, R. — An initial evaluation of prenisone therapy in ocular inflammation. *Arch. Ophthal.*, 1956, 55, 323.
PFAHL, S.B., MARKLEY, T.A., McCOY, F.W., ROTHERMICH, N.O. — The relationship of steroid therapy and cataract in patients with rheumatoid arthritis. *Amer. J. Ophthal.*, 1961, 51, 710.
REINISCH, G. — Gibt es ein Glaukom als Folge einer allgemeinen Anwendung der Kortikoide ? *Klin. Mbl. Augenh.*, 1969, 154, 174,
RODRIGUEZ GONZALEZ, A. Aparición de glaucoma y cataracta en patientes que han recibido tratamiento con corticosteroides durante un largo tiempo. *Arch. Soc. Oftal. Hisp. Amer.*, 1964, 24, 736.
ROSSANO, R. — Uvéite postérieure, cortisone et décollement rétinien. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1955, 8, 494.

ROSSELIN, G., ASSAN, R., TROUBROUTSKY, G., PINARD, P. — L'ACTH plasmatique. *Presse médicale,* 1966, 74, 2163.
ROYER, P., VERMEIL, G., DAGONNET, Y., GAUTIER, M. — Hypertension intracrânienne réversible au cours de la corticothérapie chez l'enfant. *Pédiat.,* 1961, 8, 162.
RUBIN, I.L. and BILLET, E. — Treatment of Malignant Exophthalmos with ACTH and Cortisone. *N.Y. St. J. Med.,* 1954, 54, 2991, Nov. 1.
SCHIER, R.W. and BULGER, R.J. — Steroid induced pancreatitis. *J. Amer. med. Ass.,* 1965, 194, 564.
SILVER, H.K., KEMPE, C.H., BRUYN, H.B. — Handbook of Pediatrics. *Lange Medical Publications - Los Actos* - California. Sixth Edition 1965.
SLANSKY, H.H., KOLBERT, G., GARTNER, S. — Exophtalmos induced by Steroids. *Arch. Ophth.,* 1967, 77, 579.
SPENCER, R.W., ANDELMAN, S.Y. — Steroid Cataracts. *Arch. Ophth.,* 1965, 74, 38.
SPELZER, G.K. and OZANICS, V. — Relation of Steroid Hormones to the Development of Experimental Exophthalmos. *Amer. J. Ophth.,* May 1951, 34, Part 2, 87.
SMELSER, G.K. and OZANICS, V. — Studies on the nature of the Exophthalmos producing principle in pituitary extracts. *Amer. J. Ophthal.,* July 1954, 38, 107, Part 2.
SPENCER, R.W. and ANDELMAN, S.Y. — Posterior subcapsular cataract formation in rheumatoïd arthritis patients on long term Steroid therapy. Arch. Ophthal., 1965, 74, 38.
STERN, J.J. — Acute glaucoma during Cortisone therapy. *Amer. J. Ophthal,* March 1953, 36, 369.
STERNBERG and BIERMAN. — Corticoïds. Pseudotumor cerebri. *Arch. Derm.,* 1965, 92, 746.
STREIFF, E.B. — Evolution de l'opacité cristallinienne par cortisone locale. *Opthalmologica* (Basel), 1964, 147, 143.
SUCS, S. — Effets secondaires de la corticothérapie (locale et générale) en ophtalmologie. *Brux. Méd.,* 1967, 47, 299.
SUNDMARK, E. — The Cataract-inducing Effect of Systemic Corticosteroid Therapy. *Acta ophth. (Kbh),* 1966, 44, 291.
THALABARD, MOULIN, GOUILLON. — Intoxication cortisonique et cataracte. *Bull. Soc. Ophth. Fr.,* 1966, 66, 786.
THOMAS, C. et DUCRET, J. — La corticothérapie générale et locale dans les affections oculaires. *Année Thérap. Ophtal.,* 1961, 12, 364.
TILLET, C.W. — Effect of ACTH on normal ocular tension. *Am. Journ. ophthal.* 1952, 35, 659.
TOOGOOD, J.H., DYSON, C., THOMPSON, C.A., MALARCHYK, E.J. — Posterieur subcapsular cataracts as a complication of adreno-corticalsteroid therapy. *Canad. Med. Ass. J.,* 1962, 86, 52.
TOUSSAINT, D., FARNIR, A. — Etude de la vascularisation rétinienne de sujets traités à la cortisone. *Bull. Soc. Belge Opht.,* 1966, 143, 568.
TUOVINEN, E., MALI, A. — Die paradoxe Wirkung von Kortikosteroiden auf das Glaukom eines Patiente mit Insuffizienz der Nebennierenrinde. *Klin. Mbl. Augenh.,* 1967, 150, 721.
VILLIAUMEY, J. — Exophtalmie expérimentale traitée par la cortisone. *Sem. Hôp. Paris,* 1954, 30, 915, Feb. 28.
VITALE, W.J. — Cataract formation and Corticosteroids. *Maryland med. J.,* 1963, 12, 436.
VOISIN, J. et AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. Rapport de la société d'opht. de Paris. *Bulletin des sociétés d'opht. de France,* 1965.
WEEKERS, R., GRIETEN, J., WATILLON, M. et PRIJOT, E. — Les formes cliniques des glaucomes dus à la cortisone. *Ophthalmologica* (Basel), 1964, 148, 81.
WIESINGER, H and IRBY, R. — Posterior subcapsular cataract in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Invest. Ophtal.,* 1963, 2, 294.

WILLETS, C.S. — Ocular side-effects of drugs. *Britisch Journal of ophthalmology*, 1969, 53, 252.
WILLIAMS, A.W. — Exophtalmos in cortisone-treated Experimental Animals. *Brit. J. Exper. Path., Dec.* 1953, 34, 621.
WILLIAMS, A.W. — Pathogenesis of Cortisone-induced Exophthalmos in Guinea-pigs. *Brit. J. Exper. Path.,* june 1955, 36, 245.
WILLIAMSON, J., PATERSON, R.W.W., McGAVIN, D.D.M., JASANI, M.K., BOYLE, J.A., DOIG, W.M. — Posterior Subcapsular Cataracts and Glaucoma associated with Long-term oral Corticosteroid Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis and Related conditions *Brit. J. Ophth.,* 1969, 53, 361.
WOLFROMM, R., et HERMAN, D. — L'allergie médicamenteuse à l'ACTH : ses manifestations cliniques, ses moyens de prévention. *Sem. Hôp. Paris,* 1967, 43, 1252.
WOODS, Alan, C. — Studies in experimental ocular tuberculosis. *Arch. Ophthal.,* 1958, 59, 559.
ZARATE, O. and QUINTEROS, H. — Preliminary report on the therapeutics use of synthetic corticotrophin. *J. Allergy,* 1966, 38, 51.

II. HORMONES THYROIDIENNES HORMONE THYREOTROPE ET ANTITHYROIDIENS DE SYNTHESE.

R. VAN OYE (Gand)

Nous n'envisageons pas les innombrables publications concernant les relations entre les hormones thyroïdiennes, les thyréostimulines et l'exophtalmie chez les malades traités pour une affection thyroïdienne. L'exophtalmie apparait souvent au moment où les malades deviennent euthyroïdiens par la thérapeutique antithyroïdienne médicamenteuse ou la chirurgie.

A. Hormones thyroïdiennes.

L'administration des hormones thyroïdiennes provoque quelques effets secondaires : tachycardie, palpitations, amaigrissement, diarrhées, insomnies, bouffées de chaleurs.

L'apparition d'une hyperthyroïdie au cours d'un traitement par les hormones thyroïdiennes, la thyrotoxicose thyroxinique, est une éventualité rare : une centaine de cas ont été publiés (Brain, 1936 ; Bartels et Higgins, 1955 ; Laroche et Barré, 1858, 1959, 1962 ; Guinet et Tourniaire, 1964).

Guinet et Tourniaire (1964) exigent trois conditions pour porter le diagnostic d'hyperthyroïdie thyroxinique :

1. La réalité de l'hyperthyroïdie : tachycardie, amaigrissement, signes secondaires. Les troubles oculaires ne sont pas constants. La rétraction de la paupière supérieure est mentionnée dans quelques cas.

L'exophtalmie se borne souvent à une saillie isolée des globes oculaires. Elle atteint rarement le stade d'exophtalmie maligne œdémateuse.

2. L'état thyroïdien avant hormonothérapie : il faut s'assurer que l'hyperthyroïdie n'avait pas débuté avant la prise de thyroxine. Le but du traitement est souvent la cure d'amaigrissement.

3. La correspondance chronologique entre l'administration d'hormone thyroïdienne et l'éclosion de l'hyperthyroïdie :

Seuls doivent être retenus comme thyrotoxicose thyroxinique, les cas ou les symptômes apparaissent au cours du traitement et non après l'arrêt de celui-ci.

Les doses reçues sont variables : de quelques gouttes de thyroxine par jour jusqu'à plus d'un milligramme. La dose totale cumulative est fonction de la durée du traitement : de quelques semaines à quelques mois.

La bénignité de l'hyperthyroïdie thyroxinique est la règle. Les malades guérissent par interruption du traitement hormonal.

Les hormones thyroïdiennes pourraient également avoir un effet tératogène : Giroud et coll. (1951, 1953) administrent par voie orale de la thyroxine à des rates en gestation. Les mères restent normales, les yeux ne présentent aucune anomalie. Par contre, chez les fœtus, il y a 38 % de cataractes congénitales. Il s'agit le plus souvent d'opacités cristalliniennes très marquées, visible à l'examen directe. Tusques (1952) observe une hypertrophie de la glande lacrimale et une ouverture prématurée de la fente palpébrale chez des rats nouveaux-nés.

B. **Hormone thyréotrope.**

L'hormone thyréotrope à une action exophtalmiante. Elle est très rarement prescrite, son intérêt thérapeutique est limité. Sinkin et Starr (1953) n'ont pas réussi à déclencher une exophtalmie par administration de courte durée de thyréostimuline.

C. **Les antithyroïdiens de synthèse.**

Ce sont des substances qui inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes et provoquent une augmentation compensatrice de la sécrétion de l'hormone thyréotrope.

Tous les antithyroïdiens peuvent, par conséquent, être la cause de l'apparition ou de l'aggravation d'une exophtalmie chez un malade devenu euthyroïdien.

1. Thiouracile et dérivés (Méthyl-thiouracile, Propylthiouracile, Benzyl-6-thio-2-uracile).

Les manifestations oculaires qui peuvent se rencontrer avec le thiouracile sont :

— Apparition ou aggravation de l'exophtalmie.
— Réaction allergique cutanée.
— Chute de cheveux pouvant s'étendre aux sourcils (Papadopoulos et Harden, 1966).
— Kératite et conjonctivite récidivante : Willcox (1967) signale 1 cas sur 190 malades.
— Nystagmus : Prowse (1950) note un cas de nystagmus persistant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

2. Thiamazole (méthyl-mercapto-imidazole, Strumazol ®)

Le thiamazole peut provoquer une réaction allergique cutanée (Jaffiol et coll., 1966).

3. Carbimazole (Neomercazol ®).

Le carbimazole est parfois la cause d'éruption cutanée et de prurit.

La chute de cheveux est fréquente. Dans tous les cas les cheveux repoussent après l'arrêt du traitement (Papadopoulos et Harden, 1966 ; Lee et Dyer, 1967).

4. Intrajod (Hexa-éthyl-diamino-isopropanol-diiodide).

L'administration intraveineuse de fortes doses d'intrajod provoque une paralysie transitoire de l'accommodation sans anomalies pupillaires (Balazs et coll., 1967).

BIBLIOGRAPHIE

BARTELS, E.C., HIGGINS, G.K. — Grave's disease following thyroid administration. *Lahey Chir. Bull.*, 1955, 9, 81-87.

BRAIN, W.R. — Exophthalmos following the administration of thyroid extract. *Lancet*, 1936, 1, 182-186.

GIROUD, A., DE ROTHSCHILD, B. — Cataracte congénitale après Thyroxine. *Bull. Soc. Ophtal. France*, 1951, 543-549.

GIROUD, A., DE ROTHSCHILD, B., LEFEBURES, J. — Cataracte chez le fœtus après administration de thyroxine. *Ann. Endocrinol.* Paris, 1951, 12, 610-612.

GIROUD, A., LEVY, G., MARTINET, M. — Les cataractes fœtales après thyroxines sont-elles liées à une carence ? *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1953, 147, 402-404.

GUINET, P., TOURNIAIRE, J. — L'hyperthyroidie survenant en cours d'administration d'hormones thyroidiennes. *Rev. Lyon Méd.*, 1964, 13, 867-876.

JAFFIOL, C., MARY, P., PASTORELLO, R. — Problèmes médicaux du traitement de l'hyperthyroïdie. *Med. Interne*, 1966, 1/3, 167.

LAROCHE, G., BARRE, Y. — Etats basedowiens consécutifs à l'opothérapie thyroïdienne. *Ann. Endocrin.*, 1958, 19, 1121-1135.

LAROCHE, G., BARRE, Y. — Les états basedowiens consécutifs à l'opothérapie thyroïdienne. *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 35, 2898-2901.

LAROCHE, G., BARRE, Y. — Les thyrotoxicoses thyroxiniques. *Actual endocrin.*, éd. l'Expansion, 1962, 69-76.

LEE, F.I., DYER, N.M. — Hair loss during carbimazole therapy. *Brit. Med. J.*, 1967. 1, 760.
PAPADOPOULOS, S., HARDEN, R.Mc.G. — Hair loss in patients treated with carbimazole. *Brit Med. J.*, 1966, 2, 1502-1506.
PROWSE, C.B. — A toxic effect of Thiouracil hitherto undescribed. *Brit. Med. J.*, 1950, 2, 1312.
SINKIN, B., STARR, P. — Failure of short - term administration of TSH to produce exophtalmos in man. *Proc. Soc. exp. biol. N.Y.*, 1953, 84, 99-100.
SMELSER, G.K., OZANICS, V. — Further studies on the nature of the exophthalmos-producing principle in pituitary extracts. *Amer. J. Ophthal.*, 1955, 39, 146-155.
TUSQUES, J. — Action de la thyroxine sur l'appareil visuel des rats nouveaunés. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1952, 146, 729-730.
WILLCOX, PH.H. — Antithyroid treatment : a personal series. *Postgrad. med. J.*, 1967, 43, 146.

III. HORMONE PARATHYROIDIENNE (PARATHORMONE)

R. VAN OYE (Gand)

La parathormone est détruite par les enzymes digestifs et doit par conséquent être administrée par voie parentérale. Elle provoque une hypercalcémie, une hypophosphorémie et une décalcification osseuse.

En cas de surdosage, il apparaît un syndrome ressemblant à l'hyperparathyroïde (Maladie de von Recklinghausen, ostéose parathyroïdienne ou ostéite fibrokystique généralisée) avec une hypercalcémie durable. Cette hypercalcémie est parfois la cause de la formation de nombreuses petites calcifications dans la conjonctive limbique, et plus rarement de dépôts de calcium dans la cornée, kératopathie en ceinture (voir Vit. D).

AT 10 (dihydrotachystérol).

L'AT 10 est un dérivé de la vitamine D, qui a perdu son activité antirachitique, mais possède des propriétés hypercalcémiantes analogues à celles de la parathormone.

Le surdosage peut provoquer de la polyurie, des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges. L'hypercalcémie persistante entraîne l'imprégnation calcaire de la conjonctive et de la cornée (voir vit. D).

BIBLIOGRAPHIE

GOGAN, D.G., ALBRIGHT, F., BARTTER, F.C. — Hypercalcemia and Bandkeratopathy. *Arch. Ophthal.*, 1948, 40, 624-638.
WALSH, F.B., HOWARD, J.E. — Hypercalcemia and bandkeratopathy. *J. Clin. Endocrin.*, 1947, 7, 644-652.

IV. L'INSULINE

R. VAN OYE (Gand)

L'insuline est un polypeptide constitué de 51 acides aminés. C'est le produit de sécrétion des cellules β des îlots de Langerhans. Elle intervient dans le métabolisme du glucose, la synthèse des glycogènes, des graisses et des protéines (Lewis et Crossland, 1970). Elle réduit la glycémie chez le sujet normal et diabétique. Elle fait disparaître la glucosurie et l'acétonurie.

Le surdosage entraîne l'hypoglycémie, le coma et la mort.

Les réactions allergiques s'observent surtout à l'endroit d'injection. Elles sont le plus souvent transitoires. On sait que chez beaucoup de sujets diabétiques traités à l'insuline on peut noter des anticorps anti-insuline, mais on ignore encore si l'hypersensibilité retardée est responsable de complications du diabète ou de l'insulino-résistance.

Une hypoglycémie prolongée entraîne des lésions cérébrales (Canivet et coll., 1967).

L'insuline ne semble pas présenter de toxicité directe pour l'appareil visuel.

Au cours des *crises d'hypoglycémie,* certains sujets accusent un **trouble visuel,** parfois de la diplopie par parésie oculomotrice ou du nystagmus.

Le choc hyperinsulinique est provoqué en psychothérapie. Si le coma est profond, la mydriase s'installe (Von Oettingen, 1958 ; Grant, 1962).

Powell et coll. (1940) examinent le fond d'œil : le vitré est trouble ; la papille du nerf optique œdématiée, les vaisseaux de la rétine engorgés. Les lésions régressent rapidement après l'administration de glucose.

Gralnick (1941) note l'**hypotonie oculaire** dans un cas de coma profond qui emporte le malade après 10 jours. L'analyse histopathologique de la rétine ne révèle pas de lésions.

Bardenat et Escoute (1959) rapportent un cas curieux. Après le quatrième choc, le malade reste inconscient et agité avec tachycardie. Les pupilles sont en mydriase. Le réflexe photomoteur est aboli. Le réflexe cornéen persiste. Le fond d'œil est normal. La récupération est lente. Au bout de 15 jours, il commence à marcher, mais se conduit en aveugle : il butte sur tous les obstacles, mais semble totalement

indifférent à sa cécité, comme en cas de cécité corticale. Au bout d'un mois, le réflexe photomoteur réapparaît ; le malade se guide et saisit les objets à sa portée.

Signalons enfin que la myopie cristallinienne des diabétiques peut diminuer au début d'une cure à l'insuline.

Androgène et Anabolisants.

Ces hormones n'ont aucun effet toxique connu sur l'appareil oculaire.

BIBLIOGRAPHIE

BARDENAT, C., ESCOUTE, R. — Accident rare du coma insulinique. *Rev. O.N.O.*, 1959, 31, 334.
CONIVET, J., BERGE, A. et THORET, Y. — Encéphalopathie post-hypoglycémique au cours du diabète traité par l'insuline. *Presse méd.*, 1967, 75, 847.
GRALNICK, A. — The retina and intraocular tension during prolonged Insulin coma with autopsy findings. *Amer. J. Ophthal.*, 1941, 24, 1174.
GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye.* Ed. Charles C. Thomas, Illinois, 1962.
LEWIS et CROSSLAND, J. — *Pharmacology* - Ed. E. et S. Livingstone, Edimburg, London, 1970.
POWELL, L.S., HYDE, M.E., RUSSEL, J. — Observations on the eyes during Insulin shock treatment. *J. Kansas Med. Soc.*, 1940, 41, 55.
VON OETTINGEN, W.F. — *Poisoning.* 2ème éd., W.B. Saunders, Philadelphia, 1958.

V. LES ANTIDIABETIQUES ORAUX

R. VAN OYE (Gand)

1. **Les Sulfamides Hypoglycémiants** (stimulent la sécrétion des cellules de Langerhans).

— Carbutamide (Nadisan ®, Invenol ®) ;
— Chlorpropamide (Diabinèse ®) ;
— Tolbutamide (Rastinon ®, Artosin ®) ;
— Tolazamide (Tolinase ®) ;
— Glycodiazine (Gondafon ®, Lycanol ®).

Tous ces produits peuvent déclencher des réactions *toxi-allergiques.* Elles apparaissent le plus souvent durant les deux premiers mois du traitement : prurit, urticaire, érythème noueux, érythrodermie, syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell (cf. chap. XXII).

D'après Ince (1962), les cas de polynévrite sont plus fréquents chez les diabétiques traités par la *tolbutamide* qu'avec l'insuline. Il signale un cas de Guillain et Barré.

Catros et coll. (1958) ont observé un cas de **névrite optique** au cours du traitement à la *tolbutamide* et Givner avec la *chlorpropamide.*

L'**hypermétropie** peut, comme au cours des traitements à l'insuline, apparaître avec les sulfamides hypoglycémiants (Kapetansky, 1963).

2. **Les Biguanides.**

— Méthylbiguanides ; metformin (Glucophage ®) ;

— Butylbiguanide ou buformin (Silubin ®) ;

— Phényléthylbiguanide ou phenformin (D.B.I. ®).

Valentine (1965), Berger et Constam (1967) ont noté des réactions urticairiennes transitoires.

BIBLIOGRAPHIE

BEUREY, J., JEANDIDIER, P., BERMONT, A. — Les complications dermatologiques des traitements antidiabétiques. *Ann. derm. syph.* 1966, 93, 13-18

BERGER, W., CONSTAM, G.R. — Perorale Behandlung des Diabetes mellitus mit Medikamenten von verschiedenen Wirkungsmechanismus. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1967, 97, 444.

CATROS, VIVIEN, ARDOUIN, GOUFFAULT et URVOY. — Névrite optique axiale bilatérale au cours d'un traitement par le D 860. *Rev. Oto-neuro-ophtal.*, 1958, 30, 253.

GIVNER I. — Centrocoecal scotomas due to chlorpropamide *J.A.M.A.*, 1962 180, 62.

INCE, W.E. — A case of peripheral neuropathy following chlorpropamide. *Brit. Journ. Clin. Pract.*, 1962, 16, 607.

KAPETANSKY, F.M. — Changes with tolbutamide. *Ohio Med. Journ.*, 1963, 59, 275.

VALENTINE, J. — Toxic effect of a diguanide in Diabetes. *N.Z. med. J.*, 1965, 64, 340.

ZAROWITZ, H., NEWHOUSE, S. — Coproporphyrinuria with cutaneous reaction induced by chlorpropamide. *N.Y. St. J. Med.*, 1965. 65, 2385.

VI. CONTRACEPTIFS ORAUX

R. VAN OYE (Gand)

Les tablettes contraceptives ou anovulatoires contiennent, soit un oestrogène, soit un progestagène, mais l'association des deux est généralement mieux supportée et s'est avérée meilleure pour le contrôle du cycle menstruel et de l'ovulation.

Le tableau n° 1 donne la composition des anovulatoires.

Tableau 1

— *ANOVLAR* ® 21 (0,050 mg éthinyloestradiol + 4 mg d'acétate de Noréthisteron)
— *CICLOFARLUTAL* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 5 mg d'acétate de Médroxy-progesteron)
— *EUGYNON* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 0,50 mg Norgestrel)
— *NEOGYNON* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 0,25 mg Norgestrel)
— *GYNOVLAR* ® 21 (0,050 mg éthinyloestradiol + 3 mg d'acétate de Noréthisteron)
— *ORLESTRIN* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 2,5 mg d'acétate de Noréthisteron)
— *OVUCAL* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 4 mg d'acétate de Mégestrol)
— *PROVEST* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 10 mg d'acétate de Médroxyprogesteron)
— *STEDERIL* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 0,50 mg Norgestrel)
— *STEDERIL* - d ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 0,25 mg Norgestrel)
— *ACONCEN* ® (0,100 mg mestranol + 5 mg d'acétate de chlormadinone)
— *ENAVID* ® (0,075 mg mestranol + 5 mg noréthynodrel)
— *ENAVID E* ® (0,100 mg mestranol + 2,5 mg Noréthynodrel)
— *LYNDIOL* ® (0,150 mg mestranol + 5 mg Lynestrénol)
— *LYNDIOL 2,5* ® (0,075 mg mestranol + 2,5 mg Lynestrénol)
— *NORACYCLIN* ® (0,150 mg mestranol + 5 mg Lynestrénol)
— *NORINYL* ® (0,150 mg mestranol + 5 mg Lynestrénol)
— *OVULEN* ® (0,100 mg mestranol + 1 mg de diacétate d'éthynodiol)
— *VOLIDAN* ® (0,050 mg éthinyloestradiol + 4 mg d'acétate de Mégestrol)

Les contraceptifs oraux donnent-ils lieu à des complications thrombo-emboliques ?

Le premier cri d'alarme est lancé aux Etats-Unis en 1961 à la suite du décès de deux jeunes femmes par embolie pulmonaire et par la publication de Jordan d'un cas supplémentaire.

Par la suite, plusieurs publications, et même des éditoriaux, attirent l'attention des médecins sur la possibilité de thrombo-embolies chez les jeunes femmes faisant usage d'anovulatoires (Rock, J., 1965 ; Cogan, D.G., 1965). La littérature rapporte plusieurs centaines de cas de thromboses veineuses ou d'embolies artérielles. Tyler (1963) relève 347 cas de thrombo-phlébite chez des jeunes femmes prenant de l'Enavid.

Les conclusions du premier symposium tenu à Chicago en 1962 et l'enquête du Food and Drug Administration en 1963 sont réservées. Le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé en 1966 est rassurant. L'argument de Alan Guttmacher, président de la Planned Parenthood Federation of America (cité par Tyler, 1963) est ambigu : la grossesse et l'avortement engendrent plus d'accidents thrombo-emboliques que les contraceptifs oraux.

Une évaluation statistique en Grande-Bretagne, en 1967 et publiée dans le Lancet, établit que le risque de thrombo-embolie après anovulatoires est doublé.

Mais la fréquence de ces accidents vasculaires est encore plus élevée en cas de grossesse. Cet argument rejoint l'opinion déjà émise par Guttmacher en 1963.

En 1968, Inman et Vessey mènent une enquête au sujet de l'emploi de contraceptifs oraux chez 385 femmes de 20 à 44 ans, qui meurent en 1966 de thromboses ou embolies pulmonaires, cérébrales ou coronariennes. La comparaison avec un groupe de contrôle leur permet de conclure à un effet thrombo-embolique des anovulatoires. La mortalité par ces affections est estimée à 1,3 pour 100.000 usagères de contraceptifs entre 20 et 34 ans et à 3,4 pour 100.000 usagères entre 35 et 44 ans. Le groupe de contrôle a fourni un taux de mortalité de 0,2 pour 100.000 entre 20 et 34 ans et de 0,5 pour 100.000 entre 35 et 44 ans.

Vessey et Doll (1968) interrogent 58 jeunes femmes, traitées de 1964 à 1966 pour thromboses veineuses ou embolies pulmonaires sans causes prédisposantes apparentes, au sujet de leurs habitudes sociales, familiales et contraceptives. 26 des 58 femmes atteintes (45 %) étaient soumises aux contraceptifs durant les mois précédant l'accident thrombotique. 10 femmes sur 116 du groupe contrôle (9 %) avouaient la prise de la « pilule ».

Par contre, Drill et Calhoun (1968) dressent le bilan annuel des thrombophlébites : 55 cas pour 100.000 usagères de contraceptifs oraux. Chez les non-usagères au terme de la grossesse : 51 cas pour 100.000 ; chez les non-usagères non enceintes : 91 cas pour 100.000.

Goldzieher et coll. (1968) trouvent 11 cas d'accidents thrombo-emboliques sur 10.795 femmes sous anovulatoires, soit 71 pour 100.000, taux comparable à celui de Drill et Calhoun.

En Belgique, Comhaire et ses collaborateurs (1971) publient une étude statistique portant sur 148 cas personnels et recueillis dans la littérature au sujet de la fréquence relative des thrombo-embolies veineuses et artérielles. Les accidents veineux se produisent surtout au cours de la première année de traitement, les accidents artériels éventuellement plus tard. Les nullipares et primipares seraient plus exposées aux accidents veineux, les multipares aux embolies artérielles.

Plutôt que de nous égarer dans des statistiques dont les conclusions sont contradictoires, il nous paraît plus objectif de vérifier s'il y a des modifications physico-chimiques du sang favorisant l'éclosion d'accidents thrombo-emboliques sous l'influence des anovulatoires :

1. Il y aurait une augmentation du facteur VII (Rutherford et coll., 1964 ; Pollet et Thomson, 1966 ; Donaye et Pincus, 1968), du facteur VIII (Egeberg et Owren, 1963), et du facteur X (Poller et coll., 1966 ; Beck et coll., 1968 ; Bloom et coll., 1971) de la coagulation sanguine.

D'après Poller et coll. (1966) et Bloom et coll. (1971), c'est le composant œstrogène qui serait surtout responsable de ces accidents.

2. Récemment, Crane et coll. (1971) constatent une augmentation de la tension artérielle chez 22 femmes sous l'effet des anovulatoires, avec accroissement du taux de l'activité plasmatique de la sérotonine. Brett et coll. (1968) notent de l'hypertension artérielle chez 40 femmes sur 141 après 3 à 6 mois de traitement. Les obèses et les diabétiques sont prédisposées.

3. Jeanjean (1969) affirme que les anovulatoires peuvent révéler une dyslipémie et aggraver fortement une dyslipémie pré-existante. L'œstrogène en est responsable.

A. ACCIDENTS NEURO-OPHTALMOLOGIQUES ET CONTRACEPTIFS ORAUX
(accidents cérébrovasculaires)

En 1965, Walsh et coll. publient le premier rapport au sujet des accidents cérébrovasculaires chez les femmes utilisant les contraceptifs oraux. Ils mentionnent 8 observations de la littérature et y apportent 17 cas personnels : Lorentz (1962, 1 cas), Zilkha (1964, 2 cas), Stewart-Wallace (1964, 2 cas), Baines (1965, 1 cas), Ehtishamuddin (1965, 1 cas), Nevin et coll. (1965, 1 cas).

Depuis lors, la littérature s'est enrichie de nouveaux cas d'accidents cérébro-vasculaires chez des femmes sous contraceptifs oraux : Behrmans (1967, 1 cas), Altshuler, Mc Laughlin et Neubuerger (1968, 1 cas), Arnold (1969, 4 cas), Graeber (1970, 2 cas).

Bickerstaff et Holmes (1967) notent un accroissement du nombre annuel d'insuffisances artérielles centrales chez les femmes âgées de moins de 45 ans depuis l'utilisation des contraceptifs oraux : de 2 à 3 cas entre les années 1955 et 1964, il est passé à 8 cas entre les années 1964 et 1966. Par contre, Jennet et Cross (1967) aboutissent à une conclusion inverse !

Salmon, Winkelman et Gay (1968) décrivent 3 cas d'accidents cérébrovasculaires chez des jeunes femmes de moins de 45 ans qui prenaient des contraceptifs. Ils passent en revue une centaine de cas de la littérature et précisent que, dans 26 % des cas, il s'agit d'un accident

Tableau 2

Auteurs	*Age*	*Antécédents*	*Autres médications*	*Traitement contraceptif*	*Manifestations neurologiques*	*Manifestations ophtalmologiques*	*Récupération*
Lorentz 1962	41	Dysménorrhée T.A. 160/90	pas mentionné	Enavid (5 mg noréthynodrel + mestranol) p.j. *3 mois*	syndrome pariétal gauche (aphasie, dysgraphie, dyslexie)	pas de plaintes oculaires F.O. : normal	partielle
Zilkha 1964	23	négatif T.A. 120/80	pas mentionné	Enavid en cycles *7 semaines*	hémiplégie droite avec dysphasie	aucune	totale
	26	17-19 ans : crises d'épilepsie	Phénobarbital	Ortho-Novin (noréthisterone 2 mg + mestranol 0,1 mg) (20 tabl. p. mois) *6 mois*	aucune	quadranopsie supérieure homonyme gauche	aucune
Stewart-Wallace 1964	32	négatif	pas mentionné	Noréthynodrel + mestranol en cycles *22 mois*	vertige, vomissements, ataxie, hypoesthésie droite de la face et gauche du corps	diplopie, Claude-Bernard-Horner à droite	presque totale
	46	migraine depuis l'enfance	pas mentionné	Ovulen 20 p. mois depuis *6 mois* (0,1 mg mestranol + 1 mg diacétate d'Ethynodiol)	Vertige, étourdissement sans maux de tête	diplopie	
Baines 1965	29	Para 2, bonne santé T.A. 130/80	pas mentionné	Noréthynodrel + Mestranol *2 semaines*	Convulsions, hémiplégie droite.	aucune	mort en 3 j.
Ehtishamuddin 1965	26	Para 2 bonne santé	pas mentionné	Anovlar *6 mois*	hémiplégie gauche, paralysie faciale bilatérale. *autopsie :* thrombose A. vert. dr.	diplopie avec paralysie du VI droit (N. oculom. ext.)	mort en 7 semaines
Nevin et coll. 1965	35	Para 5, phlébite, varices T.A. 160/100	pas mentionné	Noréthindrone, éthinyloestradiol *1 an*	hémiplégie droite	aucune	mort en 2 j.

Walsh et coll. 1965 17 cas	de 20 à 39	hypertension art. : 4 cas insuffisance Vasc. interm : 2 cas (main-gauche-amaurose interm. OG)	Librium : 2 cas	durée de *10 j à 3 ans*	hémiplégie ou hémiparésie, maux de tête, dysphasie, hémiparesthésies	douleurs oculaires 1 cas œdème papillaire 1 cas diplopie 1 cas hémianopsie homonyme : 4 cas	partielle, totale mort : 2 cas
Behrmans 1967	?	?	?	durée ?	aucune	hémianopsie homonyme	?
Altshuler et coll. 1968	26	?	aucune	durée : *1 an*	Thromboses intracraniennes multiples - hémiparésie gauche, paralysie faciale	mydriase fixe O.D.	mort
Salmon et coll. 1968	37	paralysie faciale dr. permanente	aucune	Enavid : *2 mois*	nausée, incontinence urinaire, confusion mentale	diplopie, paralysie de la verticalité du regard	partielle
	43	hypertension artérielle	aucune	Enavid : *5 ans*	maux de tête fronto-occipitaux, bilatéraux, dysphasie, parésie de hémiface et main gauche - occlusion A. vertebro-basilaire droite	obnubilation visuelle passagère	partielle
	34	migraine ophtalmique depuis longtemps (droite)	aucune	durée : *3 ans*	céphalée à droite, hémiparésie et hémiparesthésie gauche, nausée - occlusion du système vertébro-basilaire	hémianopsie homonyme gauche	?
Arnold 1969	35	Ictus depuis 13 ans (à droite)	?	*1 an*	insuffisance carotidienne gauche	mouches volantes O.G. ophtalmodynamométrie O.G.	totale
Graeber 1970	?	?	?		céphalée	hémianopsie homonyme,	?
	?	?	?	*16 à 24 mois*			
	?	?	?		aucune	paralysie verticalité du regard	?

vasculaire dans le territoire artériel du système vertébro-basilaire et cérébral postérieur.

Ces auteurs sont frappés par le fait qu'ils n'ont pas pu retrouver dans la littérature un seul cas d'occlusion de l'artère vertébro-basilaire chez des jeunes femmes ne prenant pas de contraceptifs.

ETUDE CLINIQUE DES ACCIDENTS CEREBROVASCULAIRES CHEZ LES PATIENTES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX

(tableau 2)

1. **Age.**

De l'étude du tableau n°2, il ressort que l'âge des jeunes femmes n'a aucune influence sur l'apparition des accidents cérébrovasculaires. Il s'échelonne entre 20 et 46 ans.

2. **Symptomatologie.**

a) Neurologique : les symptômes neurologiques sont extrêmement polymorphes. Ils dépendent du siège de l'obstruction vasculaire cérébrale.

Dans la majorité des 34 cas de notre tableau il y a une hémiplégie ou une hémiparésie.

Un syndrome pariétal avec dysphasie, dysgraphie et dyslexie n'est pas rare. Céphalées, vertiges et nausées sont presque systématiques.

b) Ophtalmologique : 20 malades sur 34 du tableau n° 2 présentent des manifestations ophtalmologiques secondaires à l'accident cérébrovasculaire. L'hémianopsie ou la quadranopsie homonyme sont associées à l'hémiplégie homolatérale dans 9 cas. La diplopie par paralysie oculomotrice d'origine centrale est signalée dans 4 cas.

Salmon et coll. (1968) et Graeber (1970) observent une paralysie de la verticalité du regard.

3. **Durée du traitement contraceptif.**

La durée de la prise d'un contraceptif a-t-elle une influence sur l'apparition de l'accident cérébrovasculaire ? Il semble que non, à la lecture du tableau n° 2. Une thrombose cérébrale est déjà installée après 10 jours de contraceptifs. Le délai le plus long est de 5 ans.

4. **Composition et posologie du contraceptif employé.**

Les informations de la littérature sont peu précises. La plupart des 34 patientes reprises dans le tableau n° 2 absorbaient de l'Enavid,

mais c'est le premier né des contraceptifs et la majorité des publications sont américaines.

5. **Etat général et facteurs prédisposants.**

Il est frappant de constater, comme Salmon et coll. le firent en 1968, que plus de la moitié des jeunes femmes victimes d'un accident cérébrovasculaire, à la suite des contraceptifs, avaient un passé vasculaire : hypertension artérielle, migraine vasculaire.

Salmon et coll. soulignent encore que sur 70 cas d'accidents cérébrovasculaires relevés dans la littérature, il y a 15 cás d'hypertension artérielle essentielle, mais ils ne précisent pas si l'hypertension préexistait ou si elle s'est installée durant le traitement contraceptif. Dans 8 cas, l'anamnèse révèle un état migraineux. 11 patients ont présenté des manifestations prémonitoires d'insuffisance circulatoire : diplopie passagère, hémianopsie passagère, amaurose fugace.

Conclusion

Si l'effet thrombo-emboligène des anovulatoires fait encore l'objet de discussions chez les sujets normaux, il semble acquis qu'ils accroissent le taux sanguin des facteurs de coagulation et peuvent précipiter des accidents chez les jeunes femmes présentant une insuffisance circulatoire, une instabilité vasomotrice ou une dyslipémie.

MIGRAINE ET CONTRACEPTIF ORAUX

De très nombreux auteurs ont eu l'attention attirée par l'apparition de crises migraineuses chez des jeunes femmes usagères de contraceptifs oraux : Walsh et coll., 1965 ; Shafey, 1966 ; Rose, 1966 ; Whitty et coll., 1966 ; Salmon et coll., 1968 ; Chizek et Franceschetti, 1969 ; Graeber, 1970.

Walsh et coll. (1965) ont insisté sur le fait que la relation entre la « pilule » et la migraine n'a jamais été suffisamment prise en considération. Depuis quelques temps, nous interrogeons systématiquement les jeunes femmes sujettes à des crises de migraine. Les réponses positives dans un grand nombre de cas nous ont surpris.

Voici 3 observations personnelles :

Observation n° 1 : R..., Huguette, 33 ans, prend la « pilule » depuis 5 ans. Depuis 2 mois elle se plaint de maux de tête journaliers s'accompagnant de scotomes scintillants et de nausées.

Observation n° 2 : S..., Rosette, 37 ans, prend la « pilule » depuis 7 ans. Elle se plaint depuis 2 ans de crises migraineuses hebdomadaires s'accompagnant de troubles visuels et de nausées.

Observation n° 3 : M..., Aline, 29 ans, prend la « pilule » depuis 4 ans. Elle se plaint de céphalées frontales journalières sans prodromes oculaires depuis 5 mois.

La plupart des auteurs estiment que la relation est certaine (Whitty et coll., 1966 ; Salmon et coll., 1968).

Etude clinique : Les céphalées revêtent bien l'aspect de la crise migraineuse récidivante. La symptomatologie est polymorphe : accès d'hémicranie, vision troublée, scotome scintillant, hémianopsie et diplopie passagère, nausées et vomissements.

Il est intéressant de noter qu'au moins 75 % des malades révèlent dans l'anamnèse un état migraineux préexistant (Whitty et coll., 1966 : 25 malades sur 30) ou une prédisposition familiale. La « pilule » serait donc un facteur d'exacerbation ou jouerait le rôle de stimulus déclenchant.

Whitty et coll. font encore quelques constatations importantes :

1. Les attaques migraineuses se présentent presque toujours (25 malades sur 30) pendant les jours d'interruption du traitement ou durant les 2 à 3 premiers jours de la reprise du cycle contraceptif.
   L'arrêt brutal de progestagène serait le stimulus déclenchant la crise migraineuse.
2. Les crises migraineuses peuvent disparaître en changeant de contraceptif. Les plus fortes migraines se retrouvent, en effet, chez les jeunes femmes prenant un contraceptif contenant une forte proportion de progestagènes.

B. ACCIDENTS OPHTALMOLOGIQUES ET CONTRACEPTIFS ORAUX

1. Thromboses des veines de la rétine.

Nous épinglons 13 cas de thromboses ou préthrombose des veines de la rétine chez des jeunes femmes soumises aux anovulatoires (tableau 3).

Etude clinique :

Age : l'âge des jeunes femmes s'échelonne entre 25 et 40 ans.

Composition et posologie du contraceptif : Aucun renseignement significatif ne peut être retiré de la lecture du tableau n° 3. Nous y retrouvons en effet l'Enavid, le Lyndiol, l'Anovlar et l'Eugynon qui sont les contraceptifs les plus répandus.

Durée du traitement contraceptif : L'apparition des thromboses rétiniennes s'est produite de 2 jours à 1 an et demi après le début du traitement.

Symptomatologie : Il s'agit de thromboses de la veine centrale de la rétine ou d'une de ses branches. L'aspect ophtalmoscopique ne diffère en rien des autres thromboses d'origine variée. Signalons toutefois que l'affection est bilatérale d'emblée dans 2 cas et que, dans 4 cas sur 13, il s'agit d'une préthrombose ou d'une thrombose incomplète. Ces 4 cas ont guéri avec récupération fonctionnelle intégrale après l'arrêt du traitement contraceptif et l'instauration d'une thérapeutique anticoagulante. Un seul cas de thrombose complète a « guéri ».

Etat général et facteurs prédisposants : 5 malades sur 13 (tableau n° 3) sont en parfaite santé apparente.

Par contre, 5 autres présentaient des troubles circulatoires : hypertension artérielle, migraine, amaurosis fugax, troubles de la coagulation.

Discusion et conclusion :

La thrombose des veines de la rétine est rare chez la femme de moins de 40 ans. Il semble donc que les jeunes femmes, prédisposées par un trouble circulatoire, même discret, sont exposées aux thromboses veineuses pendant la cure de contraceptifs oraux.

2. **Occlusion des artères rétiniennes.**

Le tableau n° 4 collige 10 cas d'occlusion des artères rétiniennes chez des jeunes femmes sous contraceptifs oraux.

Etude clinique :

Aucun renseignement utile n'est trouvé en ce qui concerne la nature du contraceptif incriminé et la durée du traitement.

Dans 7 cas sur 10 l'occlusion résulte d'une embolie ou thrombose de l'artère centrale de la rétine ou d'une de ses branches. L'accident est brutal, sans prodrome.

Dans 2 cas, il s'agit d'un spasme artériel rétinien. L'observation de Salmon et coll. (1968) est intéressante. La malade présente à plusieurs reprises des épisodes d'amaurose transitoire, le jour même de l'accident. A l'ophtalmodynamométrie, la tension systolique est inférieure à 20 mm Hg et la moindre pression de l'appareil sur le globe entraîne le collapsus des artères rétiniennes.

Dans le cas de Thiel (1969), il s'agit d'une rétinopathie angiospastique bilatérale chez une malade dont la tension artérielle humérale

Tableau 3

Auteurs	*Age*	*Traitement contraceptif durée*	*Antécédents état général*	*Etat oculaire*	*Récupération*
Walsh et coll. 1965	25	Enavid 13 mois	bonne santé T.A. normale	thrombose V. centr. OG	partielle
	28	Enavid 2 jours	accès d'amaurosis fugax avant trait. T.A. nl.	thromboses intravasculaires multiples surtout veine OD + OG	statu quo
	37	Enavid 5,5 mois puis Oracon 2 sem.	négat. T.A. nl.	Thrombose V. centr. OG	statu quo après 1 an
	28	Anovlar durée inconnue		thrombose V. centr. unilatérale	?
Caffi 1968	28	4 mois	?	thrombose V. centr. OD	partielle
Hollwich et coll. 1969	25	1,5 an	migraine trouble de la coagulation + fragilité vasc.	préthrombose V. temp. sup. OG	totale
	26	9 mois	céphalées frontales vertige	préthrombose. V centr. O.D.	totale
Neubauer 1969	32	Eugynon 3 mois	migraine troubles circulatoires troubles de la coagulation	préthrombose V.C.R. OD thrombose incomplète V.C.R. OG	totale
	26	1 an	négatif bonne santé	thrombose V.C.R. OG	totale
Thiel 1969	34	Eugynon quelques mois	T.A. ↑ après stop T.A. ↓	thrombose branche V.C.R. OG	?
	32	Lyndiol 1,5 an	T.A. 150/70 interne : nl.	thrombose branche V.C.R. OG	?
Urretz-Zavalia 1969	39	?	T.A. 120/85 interne : nl.	thrombose incomplète V.C.R. OG	totale
	32	2 mois	T.A. légère	thrombose V. temp.sup. O.D.	aucune

Tableau 4

Auteurs	*Age*	*Traitement contraceptif durée*	*Etat général*	*Etat oculaire*	*Récupération*
Walsh et coll. 1965	27	Enavid 3 ans	?	thrombose unilat. A. nasale supérieure	?
	30	Enavid 18 mois	bonne santé	occlusion unilat. d'une branche A. centr.	?
	24	Enavid 2 ans	bonne santé obésité progressive T.A. nl.	occlusion A. centr. ret. OD	?
	29	Enavid 32 mois	bonne santé T.A. nl.	occlusion A. temp. inf. OG	aucune
	38	Noréthindrone 25 j. par mois 5 mois	Endométriose T.A. nl.	occlusion A. centr. ret. OG	partielle
Salmon et coll. 1968	35	Noréthindrone + mestranol 6 mois chlormadinone + mestranol 6 mois	ictus paralytique passager en 1953	obnubilation visuelle passagère OG (± 3 min.) le lendemain : plusieurs accès d'amaurose OG. ophtalmodynamométrie OG : Tension syst. A.C.R. < 20 mm Hg.	vasodilat. récupération totale en 1 jour
Caffi 1968	36	? 2 mois	hypertension art.	embolie A. centr. ret. OD	?
Paufique, Lequin 1968	24	Anovlar 2 mois	?	thrombose A. nasale sup. OD atrophie optique partielle	déficit C.V.
Thiel 1969	45	Lyndiol depuis longtemps	T.A. : 200-300 /90-150 mm Hg tension artér. provoquée par Lyndiol Lyndiol stop : T.A. ↓ Lyndiol reprise : T.A. ↑	Rétinopathie angiospastique OG + OD Embolie branche A. centr. rét. à l'OD	partielle
Höpping, Wessing 1969	24	Eugynon 6 jours	fièvre grippale R/ phénacétine, salicylates	papillite OG + OD embolie A. Mac. sup. OD	atrophie opt. OD atrophie opt. part. OG

Tableau 5

Auteurs	*Age*	*Traitement contraceptif durée*	*Antécédents Etat général*	*Etat oculaire*	*Récupération*
Walsh et coll 1965	19	a. Enavid 2 m, continué pendant 2 m. après début	négat.	a. névrite optique bilat.	a. récupération pendant 3 sem. sans pilule
		b. Enavid repris pendant 5 m.		b. rechute après reprise pilule, cécité virtuelle	b. récupération presque totale après 2 mois stop pilule
	22	? plusieurs mois	bon	névrite rétrobulb. OD	récupération totale après 1 m. cortisone sans interruption pilule
	23	Enavid 2 ans	thrombophlébite durant contraceptifs (jambes)	névrite rétrobulb. OD+OG cécité totale	récupération partielle
	27	Enavid 1 an arrêté 2 mois avant début	négat.	névrite optique OD	partielle
	23	Enavid 3 mois	fièvre rhumatismale	névrite optique OD	totale 1 m
	23	Enavid 2 j.	négat.	névrite optique OG	totale 2 sem.
	21	Enavid 14 mois	?	OD, déficit OD, Vision ↓ déficit rouge-vert	?
	31	Enavid 13 mois	Endométriose	névrite optique OG	totale
	36	Enavid plus. années	Endométriose	vision ↓ OD+OG pendant 2 ans de pilule	stop pilule, aucune récup. après 5 sem.
Caffi 1968	32	1 an	?	névrite opt. bilat. progressive	stop pilule : récup.
	30	2 ans	?	névrite opt. bilat. progressive	stop : récup.

Hollwich et coll. 1969	32	18 j.	bon	névrite optique bilat. progressive	stop : récup.
Höpping et Wessing 1969	24	6 j. Eugynon	bon fièvre grippale R/antipyrétiques	papillite bilat. (vision ↓)	(sous cortisone) récup. partielle
Graeber 1970	?	± 1,5 an	?	papillite bilat. vision ↓	?
Smith et Kreiger 1970	16	14 j.	?	névrite optique OD	récup. totale en 1 sem. reprise pilule → 2 j. après rechute récupér. → reprise → rechute
Paufique, Magnard 1969	22	Ovulen 6 mois	?	névrite optique OD+OG	récup. totale après arrêt rechute bilat. après reprise pilule récup. totale après nouvel arrêt

atteint 200-300/90-150 mm Hg. La rétinopathie est une manifestation de l'hypertension générale imputable à la prise du contraceptif. L'interruption de la cure normalise la tension tandis que la reprise du médicament déclenche une nouvelle poussée tensionnelle.

Etat général et facteurs prédisposants : La plupart des malades ne présentaient aucune lésion cardio-vasculaire avant le début du traitement contraceptif (1 seul cas d'hypertension artérielle discrète).

3. **Périartérite et périphlébite rétinienne.**

A notre connaissance, 3 cas ont été publiés : Walsh et coll., 1965, 2 cas ; Flynn, 1966, 1 cas.

Il s'agit chaque fois de périphlébite et de périartérite à évolution aiguë. Dans 2 cas sur 3, la régression des lésions rétiniennes est complète après l'arrêt du contraceptif.

Le troisième cas est énigmatique ; les lésions de périvasculite aux deux yeux, avec inondation du vitré, s'installent 1 mois après le début du traitement et récidivent régulièrement durant 10 mois. Ces hémorragies récidivantes évoquent la maladie de Eales. La rareté des cas permet de soupçonner une pure coïncidence.

4. **Œdème rétinien.**

Trois cas d'œdème rétinien attribués aux contraceptifs oraux ont été publiés (Flynn, 1966 ; Goren, 1967).

Les 2 cas de Goren sont comparables : les jeunes femmes se plaignaient d'une baisse d'acuité visuelle bilatérale, l'une au bout d'un mois et l'autre au bout de 13 mois de traitement contraceptif. L'arrêt du traitement entraîne la disparition de l'œdème rétinien avec récupération de la vision. Fait significatif, la reprise du traitement déclenche à nouveau l'œdème rétinien après 15 jours chez la première malade et après 12 jours chez la seconde.

5. **La névrite optique.**

Nous avons retrouvé 16 cas de névrite optique chez des jeunes femmes soumises aux anovulatoires (tableau n° 5).

Etude clinique :

La névrite optique s'associant au traitement contraceptif peut être du type rétrobulbaire, c'est-à-dire baisse d'acuité visuelle avec fond d'œil normal ; ou du type papillite (2 cas), c'est-à-dire baisse d'acuité visuelle s'accompagnant d'œdème papillaire. La névrite se manifeste brutale-

ment ou s'installe progressivement. Elle est uni- (5 cas) ou bilatérale (9 cas).

La récupération fonctionnelle dans la majorité des cas après interruption du traitement et les rechutes au cours d'une nouvelle cure, plaident en faveur de l'origine toxique de ces névrites optiques.

6. **Syndrome de pseudotumeur cérébrale (Œdème papillaire bilatéral).**

La littérature mentionne quelques cas d'œdème papillaire bilatéral évoquant l'hypertension intracrânienne chez des usagères de contraceptifs oraux (Walsh et coll., 1965 ; Arbenz et Wormser, 1965 ; Hollwich, Jüneman et Verbeck, 1969 ; Hierons, 1969).

Dans tous les cas, il s'agit d'un tableau clinique très évocateur de tumeur cérébrale : céphalées violentes, nausées, vomissements. L'examen ophtalmoscopique révèle un œdème papillaire important. L'acuité visuelle est normale. Une malade se plaint d'obnubilations visuelles passagères.

L'interruption du contraceptif entraîne la guérison totale. L'œdème papillaire disparaît en quelques semaines.

7. **Anomalies de réfraction.**

Kogan (1968) publie un cas de myopie aiguë chez une jeune femme soumises aux contraceptifs depuis 4 mois.

L'auteur attribue cette myopie à un œdème du cristallin. L'arrêt du traitement contraceptif normalise la réfraction.

8. **Incidence sur le port de verres de contact.**

Un des effets inattendus des contraceptifs oraux est l'incidence sur le port de verres de contact.

Il est bien connu de tous les adaptateurs, que les femmes enceintes présentent parfois des signes d'intolérance aux lentilles de contact, qui étaient parfaitement supportées avant la grossesse. Il se produit, en effet, généralement après le troisième mois, un œdème cornéen discret entraînant des variations de courbure. Ce même phénomène semble se produire chez certaines femmes sous contraceptifs oraux.

Plusieurs auteurs ont en effet noté des manifestations d'intolérance aux lentilles de contact (Ruben, 1966 ; Caron, 1966 ; Sarvar, 1966 ; Parsons et Peter, 1967 ; Malbrel et coll., 1968) : photophobie, léger œdème cornéen, augmentation discrète de la myopie. La kératite ponctuée superficielle est signalée par Anderson (1969).

La kératométrie révèle le plus souvent une variation des courbures cornéennes dans le sens d'un aplatissement d'une valeur moyenne de 0,50 dioptries.

Dans chaque cas, le verre est à nouveau supporté après l'arrêt des contraceptifs.

CONCLUSIONS

Le nombre impressionnant de jeunes femmes qui prennent des anovulatoires et les conclusions contradictoires des groupes d'étude, nous obligent aux plus expresses réserves dans nos conclusions.

Les contraceptifs oraux entraînent des modifications biochimiques incontestables et en particulier favorisent la coagulation du sang et aggravent une dyslipémie. Si les accidents sont relativement rares et les inconvénients parfois mineurs, par exemple l'intolérance au verre de contact, l'oculiste doit être attentif aux désordres vasculaires graves qui peuvent survenir, et ne peut laisser échapper à sa vigilance les signes avant-coureurs, migraine ophtalmique, amaurose transitoire, prébrombose des veines de la rétine, pour renseigner utilement le médecin sur les dangers qu'entraînerait la poursuite du traitement anovulatoire.

BIBLIOGRAPHIE

ALTSHULER, J.H., Mc LAUGHLIN, A.R., NEUBUERGER, K.T. — Neurological catastrophe related to oral contraceptives. *Arch. Neurol.*, 1968, 19, 264-173.

ANDELMAN, M.B., ZACKLER, J., SLUTSKY, H.L., JACOBSON, M.M. — Family planning and public health. *Int. J. Fertil.*, 1968, 13, 405-414.

ANDERSON, P.F — Ocular complications of the pill. *Med. J. Aust.*, 1969, 2, 1175.

ARBENZ, J.P., WORMSER, P. — Pseudotumor cerebri durch Sexualhormone. *Schweiz Med. Wschr.*, 1969, 95, 1654-1656.

ARNOLD, G. — Contraceptifs oraux : action nocive sur le système neuro-ophtalmique. *Méd. et Hyg.*, 1969, 27, 232.

BAINES, G.F. — Cerebrovascular accidents and oral contraception. *Brit. Med. J.*, 1965, 1, 189.

BEHRMANS, S. — Homonymous hemianopia after oral contraceptives. *Brit. med., J.*, 1967, 4, 684.

BICKERSTAFF, E.R., HOLMES, J.McD. — Cerebral arterial insufficiency and oral contraceptives. *Brit. med. J.*, 1967, 1, 726-729.

BLOOM, A.L., BECK, P.S., GIDDINGS, J.C., SWEETNAM, P.M. — Coagulation studies in haemophilic patients taking oral contraceptives. *J. Clin. Pathol.*, 1971, 24, 23.

BRETT, A.J., BLANCHIER, SANCHEZ-RAMOS, J. — Progestatifs oraux et augmentation de la pression artérielle. *Rev. franç. Gyn. Obst.*, 1968, 63, 703.

CAFFI, M. — Contracetivi orali e complicanze oculari. *Ann. ottal.*, 1968, 94, 149-154.

CARON, G.A. — Contactlenses and oral contraceptives. *Brit. Med. J.*, 1966, 1, 980.

CHIZEK, D.J., FRANCESCHETTI, A.T. — Oral contraceptives : their side effects and ophthalmological manifestation. *Surv. Ophthal.*, 1969, 14, 90-105.
COGAN, D.G. — Do oral contraceptives have neuro-ophthalmic complications. *Arch. Ophthal.*, 1965, 73, 461-462.
COMHAIRE, F., VANDEWEGHE, M., VERMEULEN, A. — Vascular incidents and oral contraceptives. Arterial versus venous thromboembolism : a statistical study. *Contraception*, 1971, 3, 5.
CONNEL, E.B., KELMAN, C.D. — Ophthalmologic findings with oral contraceptives. *Obstet.and Gynec.*, 1968, 31, 456-460.
CRANE, M.G., HEITSCH, J., HARRIS, J.J., JOHNS, V.J. — Effect of ethinylestradiol (Estinyl) on plasma renin activity. *J. Clin. Endocr.*, 1966, 26, 1403.
CRANE, M.G., HARRIS, J.J., WINSO, W. — Hypertension, Oral contraceptive agents and conjugated estrogens. *Ann. intern. med.*, 1971, 74, 13.
CROWELL, E.B. Jr, CLATANOFF, D.V., KIEKHOFER, W.' — The effect of oral contraceptives on factor VIII levels. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, St-Louis, 1971, 77, 551.
DE GENNES, J.L., MAUNAND, B., SACKS, M., TRUFFERT, J. — Thrombose de la carotide interne après un cycle de contraceptifs oraux au 3ème mois du post partum chez une femme de 27 ans présentant une hyperlipémie familiale. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1967, 118, 899.
DONAYRE, J., PINCUS, G. — Effect of Enovid on blood clotting factors. *Metabolism*, 1965, 14, 418.
DRILL, V.A., CALHOUN, D.W. — Oral contraceptives and thromboembolic disease. *J.A.M.A.*, 1968, 206, 77-84.
EGEBERG, O., OWREN, P.A. — Oral contraception and blood coagulability. *Brit. J. Med.*, 1963, 1, 220.
'EHTISHAMUDDIN, M. — Vertebral-Artery thrombosis and oral contraception. *Brit. Med. J.*, 1965, 1, 921-922.
FAUST, J.M. — Hormonal contraception : ophthalmologic investigation. *E.E.N.T. digest.*, 1968, 30, 62-66.
FAUST, J.M., TYLER, E.T. — Ophthalmological findings in patients using oral contraception. *Fertil. and Steril.*, 1966, 17, 1-6.
FLYNN, M.A., ESTERLY, D.B. — Ocular manifestation after Enavid. *Amer, J. Ophthal.*, 1966, 61, 907-910.
FOOD and DRUG ADMINISTRATION. — F. D. A. Report on Enavid. J. *Amer. Med. Ass.*, 1963, 185, 776.
GARCIA, C.R., PINCUS, G. — Ovulation inhibition by progestinestrogen combination. *Int. J. Fertil.*, 1964, 9, 95-105.
GOLDZIEHER, J.W., MAAS, J.M., HINES, D.C. — Seven years of clinical experience with a sequential oral contraceptive. *Int. J. Fertil.*, 1968, 13, 399-404.
GOREN, S.B. — Retinal oedema secondary to oral contraceptives. *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 64, 447-449.
GRAEBER, W. — Neuro-ophthalmologische Komplikationen nach Langzeitgebrauch von Antikonzeptiva, *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1970, 156, 150.
HARTVEIT, F. — Complications of oral contraception. *Brit. med. J.*, 1965, 1, 60-61.
HIERONS, R. — Papiloedema not needing Neuro-surgery. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.*, 1969, 89, 147-157.
HOLLWICH, F., JÜNEMANN, G., VERBECK, B. — Über Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Netzhautvenen System und am Sehnerv. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 154, 830-837.
HOLLWICH, F., VERBECK, B. — Nebenwirkungen der Ovulationshemmers am Auge. *Dtsch. med. Wschr.*, 1969, 35, 1761-1765.
HÖPPING, W., WESSING, A. — Neuritis nervi optici beiderseits und Verschluss der Arteriola macularis superior bei einer 24 jährigen Frau. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 154, 847-850.
INMAN, H.W.W., VESSEY, M.P. — Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *Brit. med. J.*, 1968, 2, 193-199.

JEANJEAN, M. — Stéroïdes anovulatoires et lipides plasmatiques. *Louvain Médic.*, 1969, 88, 822.
JENNETT, W.B., CROSS, J.N. — Influence of Pregnancy and oral contraception on the incidence of strokes in women of child-bearing age. *Lancet*, 1967, 1, 1019-1023.
JORDAN, W.M. — Pulmonary Embolism. *Lancet*, 1961, 2, 1146-1147.
KOGAN, J. — Miopia aguda cristaliniana por anovulatorios. *Arch. oft. B. Aires*, 1968, 43, 1-2.
LEVINSON, J.M. — The birth control pill and its ophthalmologic side-effects. *Delaware med. J.*, 1969, 41, 118-120.
LORENTZ, I.T. — Parietal lesion and « Enovid ». *Brit. Med. J.*, 1962, 2, 1191.
MALBREL, P.H., WOILLEZ, M., DHENDIN, G. — L'incidence de la « pilule » sur le port de verres de contact. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1968, 68, 1035-1039.
Mc INTYRE, N., PHILIPS, M.J., VOIGT, J.C. — Two cases of thromboembolic disease associated with oral contraceptives. *Brit. med. J.*, 1962, 2, 1029-1031.
MORIAU, M. — Inhibiteurs naturels de la fibrinolyse et phénomènes thrombo-hémorragiques. *Thèse*, Louvain, Ed. Arscia, 1969, 244.
NEUBAUER, H. — Netzhautdurchblutungsstörungen unter Ovulationshemmern. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 154, 838-845.
NEUBAUER, H. — Zentralvenenthrombose unter Ovulationshemmern ? *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1970, 156, 257.
PARSONS, C.P., PETER, P.A. — Observations in some contact lens wearers using oral contraceptives. *Contacts*, 1967, 22, 3-11.
PAUFIQUE, L., MAGNARD, P. — Manifestations maculaires au cours de l'usage de la pilule. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, 69, 467-468.
POLLER, L., THOMSON, J.M. — Oral contraceptives. Blood coagulation. *Brit. Med. J.*, 1966, 2, 23.
POLLER, L., TABIOWO, A., THOMSON, J.M. — Effect of low-dose oral contraceptives on bloodcoagulation. *Brit. Med. J.*, 1968, 3, 218.
ROCK, J. — Let's be honest about the pill. *J.A.M.A.*, 1965, 192, 401-402.
ROSE, I. — Vascular headaches following oral contraceptives. Canad. Med. *Ass. J.*, 1966, 94, 815.
RUBEN, M. — Contact lenses and oral contraceptives. *Brit. Med. J.*, 1966, 1, 1110.
RUTHEFORD, R.N., HOUGIE, C., BANKS, A.L., COBURN, W.A. — The effects of sex steroids and pregnancy on blood coagulation factors : A comparative study. *Obstet. Gynec.*, 1964, 24, 886.
SALMON, M.L., WINKELMAN, J.Z., GAY, A.J. — Neuro-ophthalmic sequelae in users of oral contraceptives. *J.A.M.A.*, 1968, 206, 85-91.
SARWAR, M. — Contact lenses and oral contraceptives. *Brit. Med. J.*, 1966, 2, 1235.
SCHATZ, I.J. — Thromboembolic disease associated with normethynodrel *J. Amer. Med. Ass.*, 1964, 188, 493-495.
SHAFEY, I.J. — Vascular headaches and oral contraceptives. *Ann. Intern. Med.*, 1966, 65, 863.
SMITH, M.S., KREIGER, A. — Visual loss associated with oral contraceptives. *Amer. J. Ophthal.*, 1970, 69, 874-876.
STEWART-WALLACE, A.M. — Cerebrovascular accidents and oral contraception. *Brit. Med. J.*, 1964, 2, 1528.
STRAUB, W. — Antikonzeptiva und Glaskörpertrübung. *Dtsch med. Wschr.*, 1968, 93, 2353.
THIEL, H.L. — Beobachtungen über die Wirkung von ovulationshemmern auf das Sehorgan. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 154, 845-847.
TYLER, E.T. — Oral contraception and venous thrombosis. *Editorial, J.A.M.A.*, 1963, 185, 131-132.
URRETZ-ZAVALIA, A. — Thrombosis de las venas retianas consecutiva a la administracion de anticonceptivos.. *An. Inst. Barraquer*, 1969, 9, 653-668.

VESSEY, M.P., DOLL, R. — Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Brit. med. J.*, 1968, 2, 199-205.
WALSH, F.B., CLARK, D.B., THOMPSON, R.S., NICHOLSON, D.H. — Oral contraceptives and neuro-ophthalmologic interest. *Arch. Ophthal.*, 1965, 74, 628-640.
WHITTY, C.W.M., HOCKADAY, J.M., WHITTY, M.M. — The effects of oral contraceptives on migraine. *Lancet*, 1966, 1, 856-858.
ZIEGLER, F.J. — Ovulation suppressor contraception and depression. *Ann. Intern. Med.*, 1971, 74, 791.
ZILKHA, K.J. — Cerebrovascular accidents and oral contraception. *Brit. Med. J.*, 1964, 2, 1132-1133.

CHAPITRE XVI

LES VITAMINES

R. Van Oye (Gand)

Vitamine A

La vitamine A est liposoluble.

Elle a 2 fonctions :

1. *Fonction rétinienne.*

La vitamine A est nécessaire à la synthèse biochimique des pigments des cellules visuelles. La rhodopsine (pourpre visuel) se transforme sous l'effet de la lumière d'abord en xanthopsine (jaune visuel) et finalement en leukopsine (blanc visuel). Le leukopsine est la vitamine A.

La carence en vitamine A entraîne l'héméralopie.

Les besoins minima en vitamine A pour assurer l'adaptation sont estimés à 1.400 à 2.000 U. par jour pour l'adulte. Les besoins normaux sont d'environ 5.000 U. par jour pour l'adulte.

2. *Fonction cutanéo-muqueuse.*

La vitamine A joue un rôle important dans la conservation de l'intégrité des cellules épithéliales. Une carence en vitamine A a pour effet une kératinisation des muqueuses et une sécheresse de la peau. Elle entraîne de la xérophtalmie.

L'intoxication médicamenteuse (ou hypervitaminose) à la vitamine A est très rare.

L'**intoxication aiguë** se manifeste, chez l'enfant, par des vomissements, un gonflement des fontanelles, sans autres signes neurologiques. Il y a une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien. Chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte, il y a des maux de tête violents, des nausées et des vomissements, parfois une dermatose avec desquamation.

L'**intoxication chronique** est plus importante à connaître. Elle est le plus souvent due à un traitement prolongé à la vitamine A pour

certaines maladies chroniques de la peau. Après plusieurs mois d'ingestion journalière de 100.000 U. ou davantage de vitamine A, apparaît un syndrome de pseudotumeur cérébrale par augmentation de la pression intracrânienne. Le malade présente, en outre, une dermatose, se manifestant sous la forme d'une éruption papulaire sur tout le corps. Il y a parfois du prurit. La peau est sèche et rugueuse. La paume des mains et la plante des pieds se desquament. Il apparaît des fissures aux lèvres. Les cheveux sont fragiles et tombent facilement (alopécie). Il y a de fortes douleurs osseuses sans rougeur ni gonflement dans les extrémités. Une hépato-splénomégalie peut se développer. Le patient devient souvent irritable. Tous les symptômes régressent très rapidement en une ou deux semaines après l'arrêt de l'ingestion de la vitamine A.

Manifestations oculaires de l'intoxication chronique à la vitamine A.

1. Perte des cheveux, cils et sourcils.
2. Exophtalmie.
3. Cataracte.
4. Œdème de la papille.
5. Hypotonie oculaire.
6. Tératogénèse.

1. **La perte des cils et des sourcils** est associée à la perte des cheveux, et des poils secs et cassants. C'est un signe d'intoxication chronique à la vitamine A. Quelques semaines après l'interruption de vitaminothérapie les poils repoussent. Il faut attendre plusieurs mois pour que les paupières et les sourcils soient regarnis.

2. **L'exophtalmie.**

Quelques auteurs (Sulzberger et Lazar, 1951 ; Bifulco, 1953 ; Olivier et Havener, 1958 ; Lebas, 1960) signalent une exophtalmie discrète bilatérale comme manifestation d'intoxication chronique à la vitamine A.

L'exophtalmie est progressive et très peu prononcée. Sulzberger et Lazar (1951) doutent même de son existence réelle. Bifulco (1953) par contre, est affirmatif. Il a même observé un cas d'exophtalmie pulsatile.

3. **La cataracte.**

Un seul auteur (Henschen, 1941) signale l'apparition d'une cataracte comme complication tardive d'une hypervitaminose A (?).

4. **Oedème de la papille** (syndrome de pseudo-tumeur cérébrale).

C'est de loin la manifestation la plus fréquente dont la méconnaissance entraîne de lourdes conséquences.

De nombreuses publications attirent l'attention sur ce syndrome de pseudo-tumeur cérébrale : Sulzberger et Lazar, 1951 ; Bifulco, 1953 ; Gerber et coll., 1954 ; Walsh, 1957 ; Olivier et Havener, 1958 ; Oliver, 1958 ; Morrice et coll., 1960 ; Turtz, 1960 ; Parent, 1969.

Il s'agit le plus souvent d'adolescents ou de jeunes adultes soumis depuis des mois et même des années à de fortes doses journalières de vitamine A (de 50.000 à 500.000 U.) pour des affections cutanées chroniques tel que l'acné vulgaire. Tous ces malades présentent d'autres symptômes de l'intoxication chronique : dermatose, perte des poils et des cheveux, douleurs ostéo-articulaires et pourtant le syndrome d'hypertension intra-crânienne domine et ces malades sont hospitalisés pour suspicion de tumeur cérébrale et subissent une investigation neuro-chirurgicale complète (artériographie, encéphalographie, etc.). De fait les malades négligent systématiquement d'informer le médecin de l'absorption de fortes doses de vitamine A, fait qui leur semble banal et sans rapport avec leurs plaintes. Un interrogatoire précis est indispensable. Voici, à titre d'exemple, un cas (Gerber et coll., 1954) particulièrement évocateur :

Une jeune femme reçoit 500.000 U. de vitamine A par jour pour une affection cutanée. Durant une période de 8 ans et demi, elle est hospitalisée 10 fois pour suspicion de tumeur cérébrale, méningite, encéphalite, etc... sans que l'on découvre qu'à l'insu des médecins, elles continue sa cure de vitamine A.

Elle subit une intervention décompressive, une cranioplastie, des artériographies, des encéphalographies ! Elle est invalide à cause des douleurs et des déformations ostéo-articulaires.

La guérison fut spectaculaire après l'arrêt du traitement vitaminique.

Aspect clinique du syndrome de pseudo-tumeur cérébrale accompagnant l'hypervitaminose A

Ce syndrome se manifeste par tous les signes classiques de l'hypertension intracrânienne : maux de tête, somnolence ou, parfois, irritabilité, nausées et vomissements, anorexie et amaigrissement. D'autres manifestations de la souffrance cérébrale peuvent être associées à l'oedème papillaire, en particulier la diplopie par paralysie oculomotrice.

L'arrêt du traitement à la vitamine A amène la régression rapide des signes subjectifs et généraux. L'oedème de la papille, par contre,

ne régresse que très progressivement. Il peut rester inchangé durant 2 à 3 mois. Il n'est pas rare que 6 mois après l'arrêt du traitement, il persiste un léger flou des bords de la papille.

Il semble (Marie et Sée, 1951 ; Marie, Sée et coll., 1955 ; Hartmann et Saraux, 1957) que l'hypertension intracrânienne est déclenchée par la vitamine A naturelle, en solution huileuse, administrée par voie buccale et non par les vitamines A de synthèse. Mais beaucoup d'auteurs ne signalent pas sous quelle forme est administrée la vitamine.

5. **Hypotonie oculaire.**

Hartmann et Saraux (1957) font une constatation intéressante. Lorsqu'on administre 300.000 U. de vitamine naturelle par voie buccale et par jour, il s'installe une hypotonie oculaire considérable. L'ophtalmotonus est inchangé durant 2 jours dans 19 cas sur 25. Le troisième jour, il y a une chute brutale de la tension oculaire. Par contre, l'administration de vitamine A synthétique ne modifie pas la tension oculaire.

L'action de la vitamine A sur le tonus oculaire, est probablement indirecte : la vitamine A augmente en effet l'élimination urinaire de la vitamine C.

Chez les malades de la série de Hartman et Saraux, l'élimination urinaire de Vitamine C est stable durant les premières 48 heures. Le troisième jour il y a une brusque augmentation de l'ascorburie qui correspond à la chute de la tension oculaire. L'hypotonie oculaire et l'ascorburie semblent donc étroitement liées.

Hartmann et Saraux expliquent l'hypotonie : le tonus du globe est maintenu grâce aux 5 milli-équivalents d'hypertonie de l'humeur aqueuse. Cette hypertonie résulte surtout de la teneur en bicarbonate et en vitamine C. La réduction du taux de vitamine C agit dans le même sens que celle de la teneur en bicarbonate provoquée par le Diamox (Hartmann et Saraux).

6. **Tératogénèse.**

Aucun cas de tératogénèse par hypervitaminose A n'a été observé chez l'homme.

Expérimentalement, par contre, plusieurs auteurs (Cohlan, 1953 ; Giroud et Martinet, 1956 ; Kotani, 1959 ; Giroud et Martinet, 1959 ; Pelagalli, 1963) ont provoqué des malformations congénitales de l'appareil oculaire par hypervitaminose maternelle chez les rats, souris, lapins, poulets : anophtalmie, microphtalmie, cataracte, etc.

Vitamine D

La vitamine D est liposoluble. La carence en vitamine D engendre le rachitisme. Cette vitamine joue un rôle capital dans le métabolisme du calcium et du phosphore. La vitamine intervient dans le processus de résorption du calcium et du phosphore par l'intestin.

Les besoins de l'organisme humain en vitamine D sont estimés à 600 U. par jour.

L'intoxication à la vitamine D est d'origine médicamenteuse (hypervitaminose).

Symptômes de l'hypervitaminose D.

L'hypervitaminose apparaît chez l'adulte après l'absorption prolongée de doses d'environ 100.000 U. par jour. Chez l'enfant on peut observer le même syndrome avec des doses de 20.000 à 40.000 U. par jour. Il y a une anorexie, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une faiblesse musculaire, des douleurs articulaires et un amaigrissement. La polyurie et la polydypsie sont fréquentes. A l'examen, on peut trouver des calcifications périarticulaires anormales, des calcifications des parois vasculaires, des dépôts calcaires dans les muscles, une néphrocalcinose. Les analyses de laboratoire révèlent une hypercalcémie et une hypercalciurie.

Manifestations oculaires de l'hypervitaminose D.

L'intoxication chronique à la vitamine D se manifeste par des **calcifications cornéennes, conjonctivales et sclérales.**

Il s'agit, en fait, de dépôts de sels de calcium dans les tissus oculaires, suite à une hypercalcémie. Cette hypercalcémie peut évidemment être le résultat d'une hyperparathyroïdie, d'un surdosage dans le traitement palliatif d'une hypoparathyroïdie ou d'une intoxication à la vitamine D. C'est donc bien l'hypercalcémie qui est la cause directe des calcifications tissulaires, aussi bien au niveau de l'œil que des autres organes.

1. **Les calcifications cornéennes.**

Les dépôts de calcium dans la cornée sont classiques en cas d'hypercalcémie en cas d'intoxication chronique à la vitamine D (Walsh et Howard, 1947 ; Cogan, Albright et Bartter, 1948 ; Fleischner et Shalek, 1949 ; Ojers et Alfano, 1951 ; Gifford et Maguire, 1954).

1° L'aspect biomicroscopique est celui d'une **kératopathie en ceinture.** Les dépôts de calcium se situent dans la membrane de Bowman. L'épithélium et le parenchyme cornéen sont intacts. Les calcifications débutent au voisinage du limbe scléro-cornéen. Il y a une fine bande de cornée saine de 1 à 2 mm entre le limbe et le premier dépôt calcaire.

2° La kératopathie est limitée à la fente palpébrale. Les calcifications débutent dans le méridien de 3 h. et 9 h. au niveau du limbe. La calcification de la membrane de Bowman progresse alors très lentement vers le centre de la cornée. Les dépôts de calcium sont grisâtres. Ils ne sont pas homogènes et laissent entre eux de petits espaces de cornée transparente : l'opacité est fenêtrée. La ceinture est rarement complète en cas d'hypervitaminose D ; la plupart du temps, il n'y aura que quelques dépôts de calcium à rechercher au niveau du limbe vers 3 h. et 9 h. dans la fente palpébrale.

Si le diagnostic d'hypervitaminose est posé, il suffit de supprimer la médication vitaminique et de prescrire un régime pauvre en vitamine D pour voir très lentement disparaître les dépôts de calcium. L'éclaircissement complet de la cornée prendra des mois, voir un an (Gifford et Maguire, 1954).

2. **Les calcifications conjonctivales.**

Les dépôts de calcium au niveau de la conjonctive accompagnent très souvent la kératopathie. Ces calcifications apparaissent également au niveau du limbe dans la conjonctive bulbaire et sont limitées à la fente palpébrale. Ces dépôts sont, comme dans la kératopathie, réversibles après interruption du traitement à la vitamine D.

3. **Calcifications sclérales.**

Des calcifications sclérales sont parfois associées à une hypercalcémie (Forst et coll., 1947 ; Gartner et Rubner, 1955). Il s'agit de malades atteints d'arthrite rhumatismale chronique, qui sont soumis à des doses de 100.000 U. de vitamine D par jour et davantage, durant plusieurs années.

Le cas publié par Forst et coll. (1947) présentait un début de kératopathie en ceinture ainsi que des dépôts calcaires dans la conjonctive, se situant dans l'ouverture palpébrale. En plus de cela, ils observèrent sous la conjonctive et toujours dans la fente palpébrale à hauteur du limbe, la présence de plaques sclérales calcaires, réfléchissant la lumière. Notons que cette malade ne présentait pas de sclérite rhumatismale.

Gartner et Rubner (1955) observèrent deux cas de rhumatisme chronique traités par la vitamine D depuis plusieurs années et présentant une hypercalcémie.

Le premier malade, n'accusant aucune plainte oculaire, ne fut pas examiné cliniquement par les auteurs. L'enucléation est pratiquée post-mortem.

L'analyse histo-pathologique de deux yeux révèle la présence de nombreux nodules de sclérite en avant de l'équateur, partiellement cicatrisés et calcifiés. Mais il y a un certain nombre de plaques calcifiées, jouxtant le limbe, dans la sclérotique apparemment saine.

Les calcifications sclérales sont visibles sur les clichés radiographiques chez une deuxième malade exempte de sclérite rhumatismale.

En conclusion, l'hypervitaminose D engendre des dépôts calcaires dans la cornée, la conjonctive et la sclérotique. La topographie des lésions cornéennes et conjonctivales est limitée à l'espace interpalpébral.

BIBLIOGRAPHIE

BIFULCO, E. — Vitamine A intoxication. *New England J. Med.*, 1953, 248, 690.

COGAN, D.C., ALBRIGHT, F., BARTTER, F.C. — Hypercalcemia and Bandkeratopathy. *Arch. Ophthal.*, 1948, 40, 638.

COHLAN, S.Q. — Excessive intake of vitamine A as cause of congenital anomalies in the rat. *Science*, 1953, 117, 535.

FLEISCHNER, F.S., SHALEK, S.R. — Conjunctival and corneal calcification in hypercalcemia. *New Engl. J. Med.*, 1949, 241, 863.

FORST, J.W., SUNDERMAN, F.W., LEOPOLD, I.H. — Prolonged hypercalcemia and metastatic calcification of the sclera following the use of vitamine D in the treatment of rheumatoïd arthritis. *Am. J. Med. Sc.*, 1947, 214, 638.

GARTNER, S., RUBNER, K. — Calcified scleral nodules in hypervitaminosis D. *Amer. J. Ophthal.*, 1955, 39, 658.

GERBER, A., RAAB, A.P., SOBEL, A.E. — Vitamine A poisoning in adults with description of a case. *Amer. J. Med.*, 1954, 16, 179.

GIFFORD, E.S. Jr., MAGUIRE, E.F. — Bandkeratopathy in vitamin D intoxication. *Arch. Ophthal.*, 1954, 52, 106.

GIROUD, A., MARTINET, M. — Malformations oculaires avec fibrose du vitré chez des embryons de lapin soumis à l'hypervitaminose A. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1959, 3, 191.

GIROUD, A., MARTINET, M. — Tératogénèse par hautes doses de vitamine A en fonction des stades du développement. *Arch. Anat. microb.*, 1956, 45, 77.

HARTMANN, E., SARAUX, H. — Hypervitaminose A et tension oculaire. *Bull. Soc. Fr. Opht.*, 1957, 70, 446.

KOTANI, S. — The morphogenesis of ophthalmic malformation produced by hypervitaminosis A in rats. *J. Osaka City Med. Cent.*, 1958, 7, 132.

LEBAS. — Les syndromes oculo-cutanés. *Rapp. Soc. Belg. Ophtal.*, 1960, 124, 797.

MORRICE, G. Jr., HAVENER, W.H., KAPETANSKY, F. — Vitamin A Intoxication as a cause of pseudo-tumor cerebri. *J. Am. Med. Ass.*, 1960, 173, 1802.

OJERS, G.W., ALFANO, J. — Bandkeratopathy in disturbances of calcium metabolism. *Arch. Ophthal.*, 1951, 46, 531.
OLIVER, T.K. — Chronic vitamine A intoxication. *Amer. J. Dis. Child.*, 1958, 95, 57.
OLIVER, T.K. Jr., HAVENER, W.H. — Eye manifestations of chronic vitamin A intoxication. *Arch. Ophthal.*, 1958, 60, 19.
PARENT, G. — Hypervitaminose A et oedème papillaire. *Bull. Soc. Belg. Ophtal.*, 1969, 152, 596.
PELAGALLI, C.V. — Hypervitaminose A et cristallin. Etude sur embryons de poulets. *Boll. Soc. ital. biol.*, 1963, 39, 1626.
RUBIN, J.V. — Changes occuring in the conjunctiva and cornea in hypervitaminose D_2 (en Russe). *Vestn. oft.*, 1964, 77, 59.
SULZBERGER, M.B., LAZAR, M.P. — Hypervitaminose A. *J.A.M.A.*, 1951, 146, 788.
TURTZ, C.A., TURTZ, A.I. — Vitamin A intoxication. *Amer. J. Ophthal.*, 1960, 50, 165.
VOISIN, J., AUVERT, R. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, n° spécial, 1965, 1-120.
WALSH, F.B. — Hypervitaminosis A. *Clinic. Neuropht.*, 2e éd., 1957, 745.
WALSH, F.B., HOWARD, J.E. — Conjunctival and corneal lesions in hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol.*, 1957, 7, 644.

CHAPITRE XVII

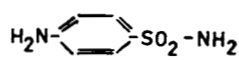
MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

A. — ANTI-BACTERIENS

L. DRALANDS et Ph. GARIN (Louvain)

I. — LES SULFAMIDES

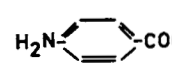
Depuis 1935, l'effet bactériostatique de l'*azosulfamide* (Prontosil ®) de Domagk) et de ses dérivés est connu.



L'introduction d'un groupement hétérocyclique tel que la pyrimidine dans le radical — SO_2 — NH_2 augmente la solubilité, la résorption et l'activité des sulfamidés.

Action.

Les sulfamidés ont une action bactériostatique vis-à-vis des micro-organismes Gram + et quelques Gram —.

L'action bactériostatique s'explique par une action compétitive avec l'acide para-aminobenzoïque,  qui est le précurseur de l'acide folique, élément essentiel dans la synthèse de D.N.A.

Résorption, élimination.

— Les sulfamidés administrés par voie orale sont rapidement résorbés et le taux sanguin maximal est atteint après 2 à 6 heures (sulfadiazine, sulfisomidine, sulfisoxazol).

— La sulfaguanidine et le phtalylsulfathiazol sont très peu résorbés, d'où leur indication en cas d'infection intestinale.

— les premiers sulfamidés étaient éliminés rapidement et nécessitaient une administration régulière toutes les 4 à 6 heures.

Actuellement on dispose de *sulfamidés retard*. Après une dose d'attaque de 2 g, une dose journalière de 1 g est thérapeutique.

Effets secondaires.

1. Les effets secondaires des sulfamidés :
   — des nausées, des vomissements, des céphalées, des vertiges s'observent rarement ;
   — la cristallisation des sulfamidés et de leurs dérivés acétylés dans les voies urinaires, complication redoutée antérieurement, peut être évitée par :
      — l'emploi de produits plus solubles ;
      — l'absoption de grandes quantités de liquide ;
      — l'emploi de produits associant 2 ou 3 sulfamidés ;
   — Les manifestations allergiques ne sont pas exceptionnelles ;
   — la dermatite bulleuse ou exfoliative est une complication grave (syndrome de Lyell) ;
   — les lésions hépatiques, la granulocytopénie, l'anémie hémolytique ou aplastique, le purpura trombocytopénique sont exceptionnels.
2. Les effets secondaires au niveau de l'appareil visuel sont multiples.

A. *Dans le domaine neuro-ophtalmologique citons :*

1. **La paralysie ou parésie de muscles oculomoteurs.**

Alagna (1940) et Gandolfi (1941) attribuent aux sulfamidés une parésie du droit externe. Ferraris de Gaspare (1950) constate la parésie d'un droit externe chez un patient, la parésie d'un droit interne et d'un petit oblique chez un autre après traitement aux médicaments polysulfamidés (3 g/jour de sulfamérazine, sulfathiazole et sulfadiazine en injection intramusculaire chez le premier ; 6 g d'une poudre à base de sulfanilamide et de méthylsulfathiazol en application endopéritonéale chez le second patient).

Walsh et Hoyt (1969) notent un trouble de la convergence et de la vision stéréoscopique après de petites doses de sulfathiazole et de sulfadiazine.

2. **La paralysie de l'accommodation.**

Missiroli (1942), Alvaro (1943) notent une asthénopie accommodative au cours de la sulfamidothérapie.

3. **La névrite optique.**

La névrite optique après sulfamidothérapie est rare. Elle se caractérise par une baisse brutale de la vision avec scotome central. Un œdème papillaire est signalé dans la plupart des cas. Les lésions régressent 2 à 200 jours après l'arrêt du traitement.

Bucy (1937) est le premier à signaler cette baisse brutale de la vision avec scotome central et œdème papillaire. Les symptômes s'installent dès le début d'une troisième cure de sulfanilamide et régressent en 2 jours.

Bloom et coll. (1941) : névrite qui régresse en 14 jours après arrêt du traitement aux sulfamidés.

Montbrun et coll. (1942) : névrite optique au cours d'un traitement combiné au Dagénan ® et sulfathiazole. La récupération fonctionnelle n'a été que partielle.

Hollis et coll. (1944) : atrophie optique avec cécité chez un nourrisson traité au sulfathiazole pour méningite.

Ahmed (1945) : 2 cas de névrite optique après sulfamidés.

L'origine toxique de la cécité unilatérale chez un patient de Scuderi (1947), traité au sulfathiazole et sulfapyridine pour méningite otitique, est douteuse.

Taub et Hollenhorst (1955) : 3 observations. La baisse de vision et l'**œdème papillaire** s'installent après des doses modérées.

Premier cas :

Une petite fille de 4 ans traitée pour amygdalite reçoit en 3 jours 3,5 g d'une suspension de sulfaméthazine, de sulfadiazine et de sulfamérazine. Après un arrêt du traitement pendant 2 jours, elle reçoit de nouveau 1,5 g de la même suspension en 2 jours. Le troisième jour on note : cécité, mydriase bilatérale, aréflexie pupillaire, œdème papillaire (papilles du nerf optique soulevées de 1,5 D. et de 2,00 D).

La récupération fonctionnelle se fait en 7 mois. Les papilles sont décolorées.

Deuxième cas :

Un garçon de 10 ans atteint de la rougeole reçoit 7 g de sulfonamides en 2 jours. Trois jours après l'arrêt du traitement on note une baisse de vision avec scotome central bilatéral et œdème de la papille.

Troisième cas :

Une femme de 47 ans reçoit 3,5 g de sulfathiazole par jour durant 5 jours après une cholécystectomie. Onze jours plus tard on constate une baisse de vision de l'œil gauche, un scotome central, un œdème papillaire. La récupération visuelle se fait au bout de 4 semaines. Les papilles sont décolorées.

4. Un cas de **cécité corticale ou cérébrale** est attribué au Dagénan par Leger et Offret (1944). La récupération fonctionnelle se fait en une semaine. Un cas de Taub et Hollenhorst (1955) — chute brutale de vision à 1/100 avec céphalées occipitales intenses, scotomes centraux congruents, réflexes pupillaires conservés et papilles du nerf optique normales — semble bien d'origine centrale.

5. La **dysmorphopsie cérébrale** (Weitzen, 1941 ; Savitsky et coll., 1943) après sulfamidés est caractérisée par une téléopsie, une micropsie, une métamorphopsie, intermittentes sans lésions rétiniennes.

6. Les **hallucinations visuelles** après sulphaphénylpyrazol ont fait l'objet d'une étude de Falk W. et coll. (1963).

La perturbation psychique et les hallucinations visuelles associées à des myoclonies s'installent en 2 ou 3 jours et régressent en 10 jours après interruption du traitement.

B. *Manifestations allergiques.*

1. Les sulfamidés, en particulier les sulfamidés retard, ont été incriminés dans plusieurs cas de syndromes pemphigoïdes, de Stevens-Johnson et de Lyell (chap. XXII).

2. **L'artérite temporale.**
   Lee et coll. (1967) rapportent un cas d'artérite temporale développée au cours d'un traitement à l'Azagantrisin® (sulfisoxanol et phénazopyridine) chez une personne qui, antérieurement, avait déjà présenté une éruption cutanée par allergie aux sulfamidés. Ils rapprochent leur observation de celle de Rich (1942) : périartérite noueuse après sulfonamides.

3. **La myopie transitoire,** est la manifestation oculaire la plus fréquente.
   Depuis la première observation rapportée en 1936 par Lagrange et Laudat, un grand nombre de publications ont été consacrées à ce sujet, entre autres : Gailey, 1939 ; Spellberg, 1939 ; Tita, 1939 ; Alagna, 1940 ; Bristow, 1940 ; Missiroli, 1940 ; Rittenhouse, 1940 ; Sata, 1940 ; Blankstein, 1941 ; Friedmann, 1941 ; Gandolfi, 1941 ; Semadeni, 1941 ; Steffen, 1941 ; Aliquo Mazzei, 1942 ; Bock, 1942 ; Carlberg, 1942 ; Desvignes, 1942 ; Von Fieandt, 1942 ; Montbrun et Joudy, 1942 ; Topolansky, 1942 ; Alvaro, 1943 ; Nectoux et Dansaert, 1943 ; Ardouin, 1946 ; Carra, 1946 ; Paufique, 1945-1946 ; Granström, 1949 ; Mehlhose, 1949 ; Lukomnik, 1951 ; Mattson, 1952 ; Baron et coll., 1967 ; Maddalena, 1968.
   C'est surtout après la sulfanilamide qu'une myopie de — 1,00 D. à — 8,00 D. s'installe rapidement, parfois même en quelques minutes. Il n'y a pas de relation entre la posologie et l'effet myopigène. La myopie se manifeste souvent dès le début d'une nouvelle cure de sulfamidés.

Parmi les signes associés retenons : la **diminution de la profondeur de la chambre antérieure** (Carlberg, 1942; von Fieandt, 1942; Semadeni, 1942 ; Granström, 1949 ; Mattson, 1952), l'**élévation de l'ophtalmotonus** (Gailey, 1939 ; Carlberg, 1942 ; von Fieandt, 1942 ; Lukomnik, 1951 ; Maddalena, 1968), le **chémosis conjonctival** (Bailey, 1947 ; Mattson, 1952) l'**œdème de la rétine** (Spellberg, 1939 ; Tita, 1939 ; Maddalena, 1968) avec **angiospasme** Tita, 1939 ; Aliquo Mazzei, 1942), la **cyanopsie** (Bock, 1942).

La réfraction s'est normalisée en 1 à 7 jours après l'arrêt du traitement. Mehlhose (1949) note toutefois la persistance d'une asthénopie accommodative pendant plusieurs semaines.

Pathogénèse : la nature allergique de la myopie transitoire est admise par la plupart des auteurs mais le mécanisme est obscur. Retenons d'une part l'hypothèse du **spasme de l'accommodation,** toutefois infirmée par l'effet inconstant de la cycloplégie ; d'autre part l'hypothèse d'un **œdème allergique** du corps ciliaire avec relachement de la zonule de Zinn (Blankstein, 1941 ; Mattson, 1952).

Il n'est toutefois pas permis d'exclure une lésion du cristallin (Nordmann, 1954). La cristalloïde est librement perméable aux sulfamidés. Van Lint et Alaerts (1939) ont signalé un cas de **cataracte.** Rappelons que Ribelin et coll., en 1967, ont provoqué des opacités cristalliniennes bilatérales chez les rats et les chiens par l'administration de sulfaéthoxypyridazine.

4. **Le glaucome aigu.**

Fritz et Kesert (1947) sont les premiers à signaler le glaucome aigu bilatéral. Pavisic (1949) confirme le fait. La crise se répète après chaque prise de sulfamidés. Lukomnic (1951) rapporte un cas d'association de glaucome aigu et de myopie transitoire (— 8,00 D) après Disulphane ®.

Maddalena (1968) : myopie transitoire avec glaucome aigu bilatéral et œdème rétinien après l'application d'une crème vaginale à base de sulfanilamide.

L'œdème allergique du corps ciliaire est invoqué pour expliquer l'association du glaucome, de la myopie et l'œdème de la rétine.

C. Au fond d'œil, des **hémorragies rétiniennes** (Baker, 1940 ; Fallica, 1940 ; Goar, 1942 ; Wagener, 1943) ont été attribuées aux sulfamidés.

Une poussée d'**iritis** (Van Lint, 1940) chez un sujet atteint d'urétrite gonococcique traitée aux sulfamidés est peut-être une réaction uvéale vis-à-vis des toxines libérées.

Conclusion.

Les manifestations toxiques des sulfamidés au niveau de l'appareil visuel sont surtout d'ordre allergique, immunitaire.

BIBLIOGRAPHIE

AHMED, N. — Sulfonamide amblyopia and its treatment with nicotinic acid. *Indian M. Gaz.*, 1945, 80, 146-147.
ALAGNA. — *La settimana medica*, 1940, 28, 1209. Cité par Ferraris de Gaspare.
ALIQUO MAZZEI. — Miopia transitoria ed angiospasmo retinico da sulfamidici. *La Riforma Medica*, 1942, 58, 1002.
ALVARO, M.E. — Effects other than anti-infectious of sulfonamide compounds on eye. *Arch. Ophthal. (Chicago)*, 1943, 29, 615-632.
AUDOUEINEX, E. — L'origine allergique de la myopie transitoire due aux sulfamides. *Bull. Soc. d'Ophtal. de France*, 1958, nº 9-10, 683-685.
BAKER, J.P. — Sulfanilamide therapy followed by hemorrhages in fundus of the eye. *Virginia Med. Month.*, 1940, 67, 562-563.
BARON, M.A., MICHEL, G., DELORME, METAIREAU, J.P. et NEVEU, P. — Myopie spasmodique. *Bull. Soc. d'Opht. de France*, 1967, 67/9, 716-717.
BLANKSTEIN, S.S. — Transitory myopia, a complication of sulfanilamide therapy. *Amer. J. Ophthal.*, 1941, 24, 895-899.
BLOOM, W.A., LEECH, M.P. et SHAW, W.J. — Temporary blindness due to sulfathiazole. *J. Missouri Med. Ass.*, 1941, 38, 202-203.
BRISTOW, J.H. — Temporary myopia due to sulfanilamide. *Arch. of Ophthal.*, 1940, 24/4, 799-800.
BUCY, P.C. — Toxic optic neuritis resulting from sulfanilamide. *J.A.M.A.*, 1937, 109, 1007-1008.
CARRA, G. — Miopia transitoria da sulfamidici. — *Giornale di Medicina Militar*, 1946, 93/1, 41-42.
CARROLL, O.M., BRYAN, P.A. et ROBINSON, R.J. — Stevens-Johnson syndrome associated with long-acting sulfonamides. *J.A.M.A.*, 1966, 195, 691-693.
CARROT, E. et OUDOT, B. — Rétinite hémorragique et premier signe d'une hémopathie grave post-sulfamido thérapie. *Rev. O.N.O.*, 1949, 21, 180-182.
DESVIGNES. — Un cas de myopie transitoire par sulfamidés. *Soc. Ophtal. Paris*, 1942.
FALK, W., ENGE, S. et LECHNER, H. — Nebenwirkungen am Zentralnervensystem bei Kleinkindern nach Gaben von Sulfaphenylpyrazol. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 1963, 51/75, 905-908.
FALLICA. — *Boll. d'Oc.*, 1940, 19, 552, cité par Ferraris de Gaspare, P.F.
FERRARIS DE GASPARE, P.F. — Paralisi della muscolatura oculare estrinseca da chemioterapia e da antibiotici. *Boll. Ocul.*, 1950, 29/9, 553.
von FIEANDT, O. — *Acta Ophth.*, 1942, 20, 24.
FRIEDMAN, B. — Therapeutic sulfadiazine poisoning with pemphigus lesions. *Arch. Ophthal.* (Chicago), 1947, 38, 796-805.
FRITZ et KESERT. — *Am. Journal of Ophthalm.*, 1947, 30, 197.
GAILEY, W.W. — Transient myopia from sulfanilamide. *Am. J. Ophthal.*, 1939, 22, 1399-1400.
GANDOLFI. — *Atenea parmense*, 1941, 13, 205. Cité par Ferraris De Gaspare, P.F.

GARLAND, H. et SUMMER, D. — Sulthiame in treatment of epilepsy. *Brit. Med. J.*, 1964, 1, 474-476.

GOAR, E.L. — Retinal hemorrhages following the ingestion of sulfathiazole. *Am. J. Ophthal.*, 1942, 25/3, 332-333.

GRANSTRÖM, K.O. — Transient myopia following the administration of sulphonamides. *Acta Ophthal.* (Kbh), 1949, 27/4, 59-68.

GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye.* Ch. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1962.

HOLLIS, C.H. et BATY, J.M. — Meningitis in children : a report of 28 cases. *New England J. Med.*, 1944, 230, 278-283.

LAGRANGE et LAUDAT. — Myopie spasmodique transitoire, accident de la médication organique soufrée. *Bull. Soc. Med. des Hôp. de Paris,* XV, 1939, p. 883.

LEE, D.K., ANDREWS, J.M. — Temporal arteritis developing in the course of sulfonamide therapy. *J.A.M.A.*, 1967, 200/8, 720-721.

LEGER, L. et OFFRET, G. — Accident rare de la sulfamidothérapie. *Soc. Ophtal.*, Paris, 20 mai 1944. *Ann. Ocul.*, 1946, p. 409.

LINDSAY, D.G., PRLINA, I., BISCHOFF, A. et BECKER, W. — Cutaneous reaction due to sulfamethoxypyridazine. *Arch. Derm.* (Chicago), 1958, 78, 299-303.

LONG, P.H., HAVILAND, J.W., EDWARDS, L.B. et BLISS, E.A. — The toxic manifestation of sulfanilamide and its derivatives with reference to their importance in the course of therapy. *J.A.M.A.*, 1940, 115, 364-368.

LUKOMNIK, S.F. — Transitory myopia and acute glaucoma in intoxication with disulphane. *Vestn. Oftalm.*, 1951, 30/5, 37-38. (Résumé : *Ophtal. Lit.*, Juin 1952, 5, 999).

MADDALENA, M.A. — Transient myopia associated with acute glaucoma and retinal œdema. *Arch. Ophthal.*, 1968, 80, 186-188.

MATTSON, R. et VISBY. — Transient myopia following the use of sulphonamides. *Acta Ophthal. (Kbh),* 1952, 30/4, 385-397.

MEHLHOSE, F. — Zur Problematik der transitorischen Myopie nach sulfonamiden. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1949, 115, 217-227.

MISSIROLI, G. — Miopia transitoria in seguito ad ingestione di sulfamidici e sua interpretazione patogenetica. *Boll. d'Ocul.*, 1940, 18, 59.

MISSIROLI, G. — Paralisi dell' accomodazione da sulfamidici. *Boll. d'Ocul.*, 1942, 1, 551.

MONTBRUN, A. et JOUDY. — Myopie transitoire consécutive à la sulfamido thérapie. *Soc. Opht. de Paris,* 20 février 1943.

MONTBRUN, A. — Un cas de cécité par sulfamidés. *Soc. Opht. de Paris,* 21, mars 1942.

NECTOUX, R. et DANSAERT. — Myopie transitoire par absorption de sulfamidés à doses faibles. *Soc. Opht. de Paris,* 19 juin 1943.

NEWELL, F.W. et GREETHAM, J.S. — Pemphigus conjunctivae. *Amer. J. Ophthal.*, 1946, 29, 1426-1431.

NORDMANN, J. — Biologie du cristallin. *Rapp. Soc. Fr. d'Opht.*, 1954.

PAUFIQUE, L. et GRANGE. — Spasme de l'accommodation au cours de la sulfamidothérapie. *J. d'Opht. d'Afrique du Nord, de Lyon et du Midi de la France,* 1945-1946, 1, 249-252.

PAVISIC, Z. — Allergic glaucoma as an idiosyncrasy to sulphonamides. *Madicinski Archiv., Serajevo,* 1949, 3, 81-88. (Résumé anglais à la fin de l'article).

RIBELIN, W.E., OWEN, G., RUBIN, L.F., LEVINSKAS, G.J., AERSBORG, H.P.K. — Development of cataracts in dogs and rats from prolonged feeding of sulfaethoxypyridazine. *Toxic Appl. Pharmac.*, 1967, 10, 557-564.

RICH, A.R. — The role of hypersensivity in periarteritis nodosa as indicated by seven cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy. *Bull. Hopkins Hosp.*, 1942, 71, 123-140.

RITTENHOUSE, E.A. — Myopia after use of sulfanilamide. *Arch. Ophthal.* (Chicago), 1940, 24, 1139-1143.

SALVAGGIO, J. et GONZALEZ, F. — Severe toxic reactions associated with sulfamethoxypyridazine. *Amer. Intern. Med.*, 1959, 51, 60-67.
SATA. — Miopia transitoria da sulfamidici e sua genesi. *Rass. Ital. di oftalm.*, 1940, 9, 708.
SAVITSKY, N. et WEITZEN, H. — Dysmorphopsia during the course of sulfanilamide therapy. *J. New Ment. Dis.*, 1943, 98, 130-132.
SCUDERI, R. — Cecità unilaterale totale secondaria a meningite otogena trattata con sulfamidici e penicillina. *Arch. Ital. Otol.*, 1947, 58, 98-105.
SEDAN, J. — Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse. I. - Accidents oculaires dus aux sulfamidés. *Ann. Oculist.* (Paris), 1964, 117, 1161.
SEMADENI, B. — Transitorische Myopie nach Sulfanilamid- und Prontosil tabletten. *Schweiz. Ophthal. Ges. 34th Session 1941 Ophthalmologica* (Basel), 1941, 103, 109-110.
SPELLBERG, M.A. — Toxicity of sulfanilamide. Severe transient myopia following use of sulfanilamide. *Ill. Med. J.*, 1939, 366-368.
STEFFEN. — Transitorische Myopie nach Behandlung mit Albunzid. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1941, 106, 597.
TAUB, R.G. et HOLLENHORST, R.W. — Sulfonamides as a cause of toxic amblyopia. *Am. J. Ophthal.*, 1955, 40/4, 486-490.
TITA. — Miopia da spasmo e angiospasmo retinico da sulfamidici. *Boll. Soc. Med. Clin. di Catania*, 1939, 7, 714.
TOPOLANSKY. — *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1942, 108, 239.
VAN LINT, A. — Iritis au cours du traitement d'une blennorragie chronique par sulfamide et vaccin. *Bull. Soc. Belge Opht.*, 1940, 79, 150-153.
VAN LINT, A. et ALAERTS. — Cataracte après sulfamidés dans un cas d'iridocyclite. *Bull. Soc. Belge d'Opht.*, 1939, 78, 134-138.
VOISIN, J. et AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Opht. de France*. Rapport 1965.
WAGENER, H.P. — Toxic effects of sulfonamides on the eyes. *Am. J. Med. Sc.*, 1943, 206, 261-268.
WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical Neuro-Ophthalmology*. Vol. III. 3eEd. The Williams and Wilkins Co., Baltimore.
WEITZEN, H. — Dysmorphopsia during the course of sulfanilamide therapy. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1941, 46, 369-370.

II. — ANTISEPTIQUES URINAIRES ET DERIVES DES NITROFURANES

LES DERIVES DES NITROFURANES

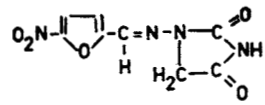
La substitution d'un radical — NO_2 en position 5 d'un noyau furane, qui est déjà substitué en position 2, donne une substance à action bactéricide par inhibition des déhydrogénases de microbes.

Le spectre d'action est large : mico-organismes Gram + et Gram —. Il y a peu de résistance bactérienne.

— Furaltadone : 3 (5 nitro- 2 furfuryliden) amino — 5 — (4 morpholinométhyl) 2 oxazolodin ou Altafur® est bien résorbé dans l'intestin et des concentrations élevées sont obtenues dans le sang. Une petite partie est excrétée par les reins. Les doses habituelles sont 4 fois 250 mg/ jour.

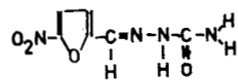
L'indication principale est l'infection par staphylocoques résistants aux antibiotiques usuels (par ex. : ostéomyélite).

— Nitrofurantoïnes : ou N (5 nitro-2 furfuryliden) 1 aminohydantoïnes (Furadantine ®) sont vite résorbées et excrétées par les reins sous forme active, d'où leur emploi comme antiseptique urinaire. Des concentrations de 20 à 40 mg/100 ml sont facilement obtenues et l'action n'est pas influencée par le pH.

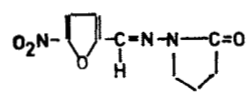


La posologie habituelle est de 300 mg/jour en 3 ou 4 fois pendant deux semaines.

— Nitrofurazone ou 5 nitro — 2 furaldéhyde semicarbazone (Furacin ®, Furacinette ®) est destnée à l'usage local : infections de la peau et des muqueuses.



— Furazolidone : N (5 — nitro — 2 — furfuryliden) — 3 — amino 2 — oxazolidone (Furoxone ®, Tricofuron ®) est très peu résorbée, d'où son emploi comme antiseptique intestinal.



Des complications oculaires ont été rapportées lors de l'administration de nitrofurantoïne et surtout de furaltadone : diplopie, nystagmus, réduction de la vision avec scotome central (Henkes, 1968).

1. **Furaltadone** (Altafur ®).

L'Altafur est sur le marché depuis 1959.

Dès 1960 et 1961 plusieurs publications attirent l'attention sur la neurotoxicité du furaltadone.

Le tableau n° 11 collige 10 observations de manifestations toxiques neuro-ophtalmologiques recueillies dans la littérature (Hussain, Lee, Loftus, Mast, Smith, Bell).

— L'âge des patients varie entre 8 ans et 73 ans.

— Le délai d'apparition des manifestations toxiques varie d'après la posologie, 22 g à 91 g et de la durée du traitement variant de 30 à 91 jours.

FURALTADONE

Tableau 11

Auteur	*Age*	*Dose totale*	*Dose/j.*	*Durée*	*Signes oculaires*	*Autre symp.*	*Evolution*
Hussain-Koilpillai 1960	10 ans ostéomyélite	26 g	4 x 185 mg	5 sem.	Nystagmus	Troubles de la déglutition, de la sensibilité, ataxie : polynévrite toxique.	Après 5 à 6 semaines normalisation.
Lee 1960	39 ans ostéomyélite Staph. aureus.	66 g	5 x 250 mg	55 j.	droit externe gauche	Pas d'autres symptômes.	Arrêt de furaltadone, vit. B complex. Guéri en 15 jours.
	8 ans abcès de Brodie Staph. aureus.	22 g + 9 g 31 g	500 mg/j. 19 mg/kg/j. 750 mg/j. 28 mg/kg/j. 500 mg/j.	38 j. 4 j. 18 j.	droit externe droit + nystagmus	Troubles de la déglutition, de la parole, changement de personnalité.	Diminution de la dose à 500 mg/jour — après deux jours, disparition de la diplopie ; Arrêt du traitement : après une semaine amélioration — normal après un mois.
	42 ans abcès pelv. Staph. aur. + prot. vulgaris	44 g 56 g	4 x 250 mg/j.	44 j. 56 j.	diplopie à distance + vertiges (parésie du VI)		Aggravation pendant les 12 jours de continuation du traitement. Arrêt et vit. B complexe : normal en 2 semaines.
	22 ans ostéomyélite Staph. aur.	91 g 101 g	4 x 250 mg (+14 jours 1 g tétracycline)	91 j. 101 j.	Diplopie (parésie du VI)		Normal 11 jours après l'arrêt du traitement.

Loftus 1960	35 ans ostéomyélite bactérie non identifiée	52 g 66 g	4 x 250 mg a reçu également méthamphétamine	52 j. 66 j.	Diplopie : droit externe bilatéral, d'abord intermittent, puis constant		Amélioration nette 12 jours après l'arrêt du traitement. Guéri 3 semaines après l'arrêt du traitement. A repris méthamphétamine sans accidents.
	73 ans abcès multiples de la peau	3 cures : 18 g 7½ g 7½ g 3 g 36 g	1 g/j. 1 g/j. 1 g/j. 1 g/j.	18 j. 7½ j. 7½ j. 3 j.	Diplopie : droit externe gauche. Diplopie : droit externe gauche. Diplopie : droit externe gauche.		Diplopie disparue 12 jours après l'arrêt du dernier traitement.
Mast 1960	40 ans ostéomyélite Staph. aureus.	4 g arrêt pendant 1 mois 22 g arrêt 12 j. 7 g	1 g/j. 1 g/j. 1 g/j.	4 j. 22 j. 7 j.	Après 3 jours. Après 7 jours (33 jours au total) Diplopie (VI)	Diarrhée, sensation de brûlure des extrémités, hypersensibilité de la peau, dysphagie, aphonie, parésie VII, inférieur droit, partie droite de la langue ; IX, X, XII, parésie du nerf fibulaire profond, inflammation des nerfs sens. des extrémités.	Repos, vitamines, sédatifs. Après 6 ½ semaines amélioration nette de tous les symptômes mais encore diplopie après la lecture + parésie du VII.

Smith-Creighton 1960	40 ans infection d'une plaie postopératoire	33 g	4 x 250 mg/j.	33 j.	Diplopie : droit externe bilatéral. Examen ophtalmologique par ailleurs normal (F.O. et C.V.).	Neuro : normal.	Amélioration après 2 jours.
		75 g		75 j.	Test au Tensilon : négatif. Patch. test de furaltadone : négatif.		Guéri en 10 jours.
Bell-Freehafer 1961	59 ans ostéomyélite	35 g	4 x 250 mg/j.	5 sem.	Après 4 sem. : vision trouble par intermittence Après 5 sem : parésie bilatérale du N VI.	Dysarthrie.	Après arrêt du traitement + multivitamines : — régression de la parésie du VI. — progression de la dysarthrie avec aphonie et troubles de la déglutition et apparition d'une parésie du VII bilatéral. Après 14 jours amélioration. Après 4 mois : état normalisé.

Les doses journalières administrées atteignent :

— 4 fois 250 mg/jour pour les adultes ;

— 4 fois 125 et 4 fois 185 mg/jour pour les enfants de 8 et de 10 ans.

La **diplopie** par parésie uni- ou bilatérale de l'**oculomoteur externe** est la manifestation la plus fréquente. Le **nystagmus** peut être associé.

Les autres signes neurologiques sont : une dysarthrie, une dysphonie, des troubles de la déglutition, une **parésie du nerf facial** et de la langue, des troubles de la sensibilité, un changement de personnalité.

— Dans tous les cas l'arrêt ou la réduction de la dose d'Altafur ® entraîne une régression rapide de la diplopie avec guérison totale en 2 à 14 jours. Seul le patient n° 9 accuse encore de la diplopie 45 jours après la suppression du médicament. Les troubles neurologiques associés sont plus tenaces (4 mois chez le patient n° 1).
L'effet neurotoxique se fait-il au niveau des muscles, au niveau de la partie périphérique ou centrale du nerf ou au niveau du noyau ?
L'association d'un changement de personnalité chez un des patients cité par Lee, est considérée par cet auteur comme un élément en faveur d'une lésion centrale.

— En 1961, McLeod résume l'état de la question : sur 900.000 patients traités, 69 cas (0,01 %) de neurotoxicité sont rapportés après un traitement d'une durée moyenne de 38 jours (2 jours à 210 jours).
Parmi ces 69 cas, 61 ont entièrement récupéré ; chez 6 autres la symptomatologie est en régression.
En juillet 1960 l'Altafur ® n'est plus délivré que sur prescription médicale expresse.

— A côté des effets neurotoxiques, on a signalé :

— des réactions cutanées allergiques ;

— des troubles gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, nausées ;

— une sensibilité anormale vis-à-vis de l'alcool, comparable à celle du disulfiram (Antabuse ®) (142 cas) ;

— l'anémie hémolytique (3 cas), le purpura thrombocytopénique (5 cas), la neutropénie (5 cas).

Le furaltadone doit être réservé aux infections rebelles aux antibiotiques courants. En l'absence d'effet favorable endéans les 5 jours, le traitement doit être interrompu. En cas de succès, la durée d'administration ne peut jamais dépasser 14 jours.

2. **Nitrofurantoïne** (Furadantine ®).

Les nitrofurantoïnes sont entrées dans l'arsenal thérapeutique des infections urinaires dès 1954.

La posologie habituelle :

— dose d'attaque : 4 fois 2 tabl. à 50 mg/jour pour les adultes ou 6 mg/kg/jour d'une solution contenant 6 mg/ml pour les enfants ;

— dose d'entretien en cas d'infection chronique : ½ ou ¼ de la dose d'attaque.

Parmi les effets secondaires indésirables, retenons des nausées, des vomissements, parfois une idiosyncrasie.

Depuis 1956 on connaît la neurotoxicité du produit : les troubles de la sensibilité, la faiblesse musculaire se manifestent surtout au niveau des extrémités. Il s'agit d'une polynévrite symétrique qui, contrairement à l'intoxication par le furaltadone, atteint rarement les nerfs crâniens. Mais, Walsh, F.B. et Hoyt, W.F. (1969) observent une **paralysie totale unilatérale du N III** avec conservation du réflexe pupillomoteur chez un homme de 60 ans qui avait subi un traitement à la Furadantine ® pendant 3 mois. La paralysie a régressé en 5 semaines après l'arrêt du traitement.

La fréquence de cette névrite périphérique est inférieure à 1 cas sur 100.000 cas traités ; en général il s'agit d'un traitement de longue durée et à doses élevées chez des personnes prédisposées dont la filtration glomérulaire est réduite.

Roelsen (1964) ajoute 2 cas de polynévrite aux 31 qu'il relève dans la littérature. En 1968, Suchenswirth, R. et coll., résument 65 cas de la littérature et en ajoutent 3.

L'arrêt du traitement dès les premières manifestations de l'intoxication amène la guérison complète.

L'intoxication prolongée entraîne des séquelles irréversibles. Aussi un traitement de longue durée est-il à proscrire en cas d'atteinte rénale.

L'apparition de paresthésies au cours d'un traitement aux nitrofurantoïnes est une raison suffisante pour interrompre le traitement.

3. **Nitrofurazones.**

Une polynévrite est signalée après traitement prolongé aux nitrofurazones (Furacin ®) utilisées comme cytostatiques en cas de tumeur des testicules (Wildermuth, Politano et coll., Szczukowski et coll., Collings, Robertson, Hayllar et coll., Karol, Westfall et coll.) (cfr. Cytostatiques).

* * *

Pathogénèse de la polynévrite due aux dérivés des nitrofuranes.

A. *Au point de vue anatomo-pathologique.*

1. Faits expérimentaux : Béhar et coll (1965), Klinghardt (1967) ont étudié l'effet toxique des dérivés des nitrofuranes sur le système nerveux des rats.
   — Béhar note des altérations structurelles et fonctionnelles au niveau des nerfs périphériques chez les rats soumis à des doses de 20 - 50 - 100 mg/kg/jour de nitrofurantoïne pendant 2 à 8 jours.
   — D'après Klinghardt (1967), la neurotoxicité des nitrofurazones et des furazolidones est moins prononcée que celle des nitrofurantoïnes chez le rat.
   La toxicité se manifeste au niveau des neurones périphériques spinaux, sensitifs et moteurs. Il s'agit d'un processus dégénératif ascendant à partir des terminaisons des longs nerfs spinaux jusqu'aux noyaux.
2. Chez l'homme, l'examen anatomo-pathologique a révélé des lésions graves des fibres nerveuses avec démyélinisation en cas de polynévrite par nitrofuranes.

B. *Sur le plan biochimique :*

1. Les dérivés des nitrofuranes ont un effet sur le métabolisme des hydrates de carbone. Ils inhibent (Paul et coll., 1954) la formation anaérobie d'acétylcholine A à partir de coenzyme A et de pyruvate. Le taux d'acide lactique et d'acide pyruvique dans le plasma et dans l'urètre est accru après administration de nitrofurazone. Le même effet métabolique est caractéristique d'une avitaminose B_1.
2. L'effet neurotoxique des nitrofuranes pourrait également s'expliquer par la formation de métabolites « carbonyl », bloquant le Pyridoxal, comme les produits chimiothérapiques tels que l'isoniazide, l'hydralazine, les I.M.A.O.

C. Un facteur toxi-allergique, invoqué par Roelsen (1964) pour expliquer les lésions nerveuses, n'a pu être confirmé par le patch-test de Smith et coll. chez des sujets atteints de polynévrite toxique après furaltadone.

ACIDE NALIDIXIQUE (Negram ®)
(1-éthyl-7-méthyl-1, 8-nafthyridine . 4 ou 3 carboxyl acide)

L'acide nalidixique est un agent bactéricide contre les organismes Gram — en particulier Proteus vulgaris, Escherichia coli, Aerobacter, Klebsiella, Pseudomonas, Salmonella, Shigella.

L'excrétion se fait principalement par les reins, d'où son intérêt en cas d'infection urinaire.

Les doses habituelles sont :

— adultes : 4 fois 2 tabl. de 500 mg/jour pendant au moins 7 jours ;
— enfants : 60 mg/kg/jour pendant 7 jours au moins.

Les effets secondaires du produit sont :

— nausées, vomissements, prurit, urticaire, dermatoses (Autio et coll., 1966) ;
— les sujets sous traitement au Négram ® doivent éviter l'exposition prolongée au soleil à cause de phénomènes de **photosensibilisation** et d'**érythème** parfois bulleux (Mathew, 1966 ; Burry et coll. 1966 ; Meyler et Herxheimer, 1968) ;
— en cas d'un dosage trop élevé le produit provoque des troubles neurologiques divers : céphalées, **troubles visuels,** agitation, confusion (Meyler et Herxheimer, 1968).

Les manifestations oculaires sont purement subjectives et transitoires :

1) **scotomes scintillants** colorés similaires aux prodromes de migraine (Green et Spencer, 1969) ;
2) Marshall (1967) interroge systématiquement 65 patients traités par le Négram ® : 6 sujets accusent des troubles de la vue, (photophobie, contours flous des objets, « flashs », lumières colorées), mais un seul se plaint spontanément.

L'acuité visuelle, le champ visuel, l'examen ophtalmoscopique et l'électro-oculogramme sont normaux. Les manifestations subjectives ont disparu chez les 6 malades malgré la poursuite du traitement.
Par contre, Henkes, H.E. (1968) cite un cas d'**œdème papillaire** par hypertension intra-crânienne au cours du traitement par le Négram ®.

Observation personnelle d'une patiente de 43 ans présentant des troubles visuels subjectifs lors d'un traitement au « Négram ® ».

V.D.B... Maria est sujette à des crises de migraine ophtalmique. Elle présente une infection urinaire et est soumise à un traitement au Négram ® à la dose de 4 fois 2 tablettes de 500 mg par jour. Le 16 mars 1971 elle consulte pour « trouble visuel » ; durant un quart d'heure après chaque prise de Négram : vision trouble, scotomes colorés scintillants. Ces manifestations comparables aux prodromes de migraine ne sont toutefois pas suivies de céphalées. L'arrêt du traitement amène la suppression des signes subjectifs.

L'examen ophtalmologique est effectué le 16 mars 1971 et le 22 mars 1971 :

— vision : 10/10 à chaque œil. Sn 1 avec + 1,25 D ;
— réflexes, motilité, sensibilité : normaux ;
— champ visuel : complet ;
— fond d'œil : papilles normales, artères fines et irrégulières, un exsudat « cotton wool » à l'œil gauche.

La réapparition des troubles visuels à chaque prise de Négram ® et la disparition après arrêt du médicament suggèrent une relation entre les phénomènes oculaires et l'administration d'acide nalidixique chez une personne prédisposée par une instabilité vasomotrice et un terrain migraineux.

BIBLIOGRAPHIE

NEGRAM

AUTIO, S., MÄKELÄ, P. et SUNILA, R. — Experience with nalidixic acid in the treatment of urinary tract infections of children. *Arch. Dis. Child.*, 1966, 41/219, 395.

BURRY, J.N. et CROSBY, R.W.L. — A case of phototoxicity to nalidixic acid. *Med. J. Austr. 53*, (II), 1966, 15, 698 (cité par Meyler et Herxheimer).

GREEN, H. et SPENCER, J. — *Drugs with possible ocular side effects.* Ed. Barrie and Rockliff, London (1969).

HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelen gebruik.* Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatchappij, N.V., Leiden, 1968.

MARSHALL, M.B. et BECLINGLEY, B.C. — Visual side effects of nalidixic acid. *The Practitioner*, 1967, 199, 222-224.

MATHEW, P.H. — Nalidixic acid. *Med. J. Aust. 53* (II), 1966, 5, 243.

MEYLER, L. et HERXHEIMER, A. — *Side effects of drugs*, vol. VI. Excerpta medica foundation, Den Haag, Nederland, Mouton et Co., 1968.

NITROFURANES

BEHAR, A., RACHMILEWITZ, E., RAHAMIMOFF, R. et DENMAN, M. — Experimental nitrofurantoïn polyneuropathy in rats. *Arch. Neurol.* (Chicago), 1965, 13, 160-163.

BELL, D.M., FREEHAFER, A.A. — Neuropathy associated with furaltadone. *J.A.M.A.*, 1961, 176, 808.

COLLINGS. — Cité par Klinghardt, G.W. (1966).

ELLIS, F.G. — Acute polyneuritis after nitrofurantoïn therapy. *Lancet*, 1962, 2, 1136-1138.

HAYLLAR et coll. — Cités par Klinghardt, G.W., (1966).

HUSSAIN, K.K. et KOILPILLAI, H. — Toxic effects of furaltadone. *Lancet*, 1960, 2, 490.

KAROL. — Cité par Klinghardt, G.W. (1966).

KLINGHARDT, G.W. — Schädigungen des Nervensystems durch Nitrofurane bei der Ratte. *Acta neuropath.* (Berlin), 1967, 9, 18-33.

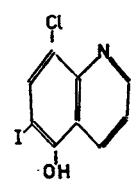
LEE, M.L.H. — Toxic effects of prolonged treatment with furaltadone. *Lancet*, 1960, 2, 374.

McLEOD, P.F. — Regarding furaltadone (medical letter). *New Engl. J. Med.*, 1961, 264, 517.
LOFTUS, L.R. et WAGNER, A.W. — New allergic reaction to furaltadone. *J.A.M.A.*, 1960, 173, 362-363.
MAST, W.H. — Neuropathy due to furaltadone. *New Engl. J. Med.*, 1960, 263, 963.
MEYLER, L. — Side effects of drugs, vol. V. *Exc. medica foundation*, 1966, pp.256-184.
PAUL, M.F., PAUL, H.E., KOPKO, F., BRYSON, M.J. et HARRINGTON, C. — *J.Biol. Chem.*, 1954, 206, 491.
POLITANO et coll. — Cité par Klinghardt (1966).
ROBERTSON. — Cité par Klinghardt (1966).
ROELSEN, E. — Polyneuritis after nitrofurantoïn (furandantin) therapy. *Acta Med. Scand.*, 1964, 174, 145-154.
RUBENSTEIN, C.J. et DURHAM, B.A. — Peripheral neuropathy caused by nitrofurantoïn. *J.A.M.A.*, 1964, 187, 647-649.
SMITH, J.L. et CREIGHTON, J.B. Jr. — Sixt nerve palsy due to furaltadone (altafur). *Arch. Ophthal.* (Chicago), 1961, 65, 61-62.
SUCHENSWIRTH, R. et DAHL, P. — Die Nitrofurantoïn - polyneuritis. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1968, 36, 100-115.
SZCZUCOWSKI et coll. — Cités par Klinghardt, G.W. (1966).
VOIGT, K. et MANZ, F. — Atypical polyneuropathy following nitrofurantoïn. *Nervenarzt*, 1969, 40, 443-445.
WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuro-ophthalmology*, vol. III. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.
WESTFALL et coll. — Cités par Klinghardt, G.W. (1966).
WILDERMUTH. — Cité par Klinghardt, G.W. (1966).
WILLETT, R.W. — Peripheral neuropathy due to nitrofuratoïn. *Neurology* (Minneap.), 1963, 13, 344-345.

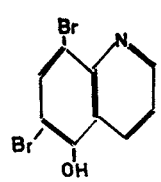
III. — ANTISEPTIQUES INTESTINAUX

LES DERIVES HALOGENES DES 8 - HYDROXYQUINOLEINES

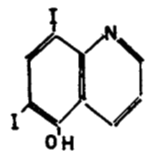
— 7 Iode - 5 chloro - 8 hydroxyquinoléine (hydroxyquinoline, dinioform, clioquinol, « Enterovioforme ® » composant du « Mexaforme ® »)



— 5 - 7 dibromo - 8 hydroxyquinoléine (broxyquinoléine, « Fenilor ® », Intestopan ®).



— 5 - 7 diïodo - 8 hydroxyquinoléine (diodoquin, Iodoxin ®), Entérosept ®).



Les dérivés halogénés des 8 hydroxyquinoléines ont un large spectre antibactérien et antiparasitaire : coques, bacilles de la dysenterie, protozoaires (en particulier les amibes), levures et mycoses.

La résorption au niveau du tractus gastro-intestinal est faible, d'où leur emploi comme antiseptique de l'intestin. Leur toxicité est peu prononcée.

La posologie habituelle de l'Iodo-chlorhydroxyquinoléine est de :
— adultes : 750 à 1.500 mg per os/jour en 3 doses ;
— enfants : 375 à 750 mg per os/jour en 3 doses.
— bébés : 375 mg per os/jour.

La diïodohydroxyquinoléine est surtout employée comme amoebicide en cures de 21 jours à une dose de 2 g par jour.

Toxicité.

En général les dérivés halogénés des hydroquinoléines sont bien supportés et donnent peu d'effets secondaires. Néanmoins dès 1966, des observations d'un **syndrome neurologique avec atteinte du nerf optique** apparaissent dans la littérature (Berggren, L. et coll., 1966 et 1968 ; Etheridge, J.E. et coll., 1966 ; Strandvik, B. et coll., 1968 ; Van Balen, A.T.H., 1969 ; Pameyer, 1969 ; Kaeser, H.E. et coll., 1970 ; Tsubaki, T. et coll., 1971).

Alors qu'en Europe et aux Etats-Unis il s'agit d'observations exceptionnelles, de cas isolés, au Japon il y a de véritables « épidémies » d'un syndrome neurologique appelé **S.M.O.N. (subacute myélo-optico-neuropathy)**.

En Europe et aux Etats-Unis les premières observations sont publiées en 1966 par Berggren L. et par Etheridge J.E.

Il s'agit de deux enfants souffrant d'acrodermatite entéropathique, affection dans laquelle les dérivés halogénés d'hydroxyquinoléine à doses élevées allant jusqu'à 3 g/jour sont le médicament de choix dès 1951.

Les deux patients avaient reçu des doses élevées (1,2 à 2 g et 3,2 à 3,6 g par jour — la dose conseillée étant 0,375 à 0,750 g/jour) pen-

dant des périodes respectives de 11 mois et 2 ans. Une atrophie optique avec **nystagmus** a été constatée, accompagnée d'un **œdème maculaire,** chez le patient d'Etheridge.

La résorption des dérivés d'hydroxyquinoléine est mise en cause. En effet Haskins W.T. et coll. en 1953 ont décelé des dérivés d'hydroxyquinoléine dans les urines du lapin. Hansson, O. en 1963, Berggren, L. et Hansson, O. (1968) ont démontré, chez l'homme, l'excrétion urinaire de dérivés sulfate et glucuronique de diodoquin et d'Entérovioforme ®, administrés par voie orale.

La résorption de diodoquin est moins prononcée que celle du iode-chlorhydroxyquinoléine (Marsden, P. en 1971). Remarquons à ce sujet que le petit patient de Etheridge a été soumis à de fortes doses avant de présenter des symptômes neurologiques.

En 1968, Strandvik, B. et coll. rapportent un syndrome neurologique caractérisé par une ataxie, une thermo-analgésie au niveau des membres inférieurs, une atrophie progressive des nerfs optiques, après une dose totale ne dépassant pas 40 g de broxyquinoléine administrée en 27 jours. La résorption accrue du médicament au niveau de l'intestin est invoquée chez ce patient atteint de gastroentérite aiguë.

En 1968, Berggren, L. et coll. rapportent un cas de névrite optique avec protanopie et diminution de l'acuité visuelle à 4/60 aux deux yeux dans un cas de colite après colostomie. Il n'y a aucune autre manifestation nerveuse chez cette patiente âgée de 47 ans qui a reçu des doses journalières de 1 g d'Entérovioforme ® pendant 3 ans.

En 1969 Pameyer et Van Balen ajoutent deux observations de névrite optique après administration de iode-chlorhydroxyquinoléine à doses de 1,2 - 1,5 g/jour pendant une période prolongée.

En 1970 Kaeser, H.E. et coll. confirment la neurotoxicité des antiseptiques intestinaux : d'une part, atteinte cérébrale aiguë avec confusion, excitation, troubles de la mémoire chez trois patients après absorption en 24 heures des doses respectives de 1,5 g - 3 g - 7,5 g d'Entérovioforme ® ; d'autre part, des paresthésies aux membres inférieurs après emploi prolongé (3 ans et 8 ans) d'Entérovioforme ® chez deux sujets. Un des deux patients présente une névrite optique avec réduction de l'acuité visuelle à 1/10. Chez cette patiente une biopsie a révélé des lésions dégénératives des nerfs, sans signes inflammatoires.

Récemment, Danis (1971) publie la première observation en Belgique.

Auteur année	*Age*	*Maladie*	*Dose totale Dose par j.*	*Durée totale*	*Symptômes ophtalmolog.*	*Autres symptômes*	*Evolution*	*Produit*
Berggren L. 1966	4 ans	Acrodermatite entéropathique	± 530 g 1,2 - 2 g/j.	11 mois	Diminution de la vue (V.2/60∞) nystagmus pendulaire. Atrophie optique (papilles pâles).		Après 3 ans la vue est restée la même. V. < 2/60 / 2/60	Iodochlorhydroxyquinoléine.
Etheridge J.E. 1966	3 ½ ans	Acrodermatite entéropathique	> ±2.336 g 3,2 - 3,6 g/j.	> 2 ans	Quatre semaines après une augmentation de la dose de 3,2 g à 3,6 g/j. : diminution de la vue. Papilles pâles, œdème maculaire avec pigmentation.	Nystagmus du type «seesaw».	Diminution de la dose résulte en une amélioration. Nouvel augmentation de la dose : rechute. V. : 1/10.	Diodoquin.
Berggren L. 1968	47 ans	Colite	± 1.095 g 1 g/j.	3 ans	V < 4/60 / 4/60 Protanopie, papilles pâles.	—		Iodochlorhydroxyquinoléine.

Strandvik B. 1968	12 ans	gastro-entérite aiguë	40 g 1,5 g/j.	27 j.	Atrophie optique à l'œil droit (N. B. : patient fortement myope), puis progressivement aux deux yeux : aveugle après 3 mois.	Ataxie, parésies des muscles extenseurs du grand orteil. Thermoanalgésie aux membres inférieurs. EEG et PL : NX Disparition des troubles neurologiques en 3 mois	Aveugle.	Dibrome hydroxyquinoléïne.
Pameyer 1969	—		± 822 g 1,5 g/j.	1 ½ ans	Névrite optique bilatérale sans amaurose.	—		Iodochlorhydroxyquinoléine.
Van Balen 1969	3 ½ ans (0-3 ½ a.)	Maladie de Hirschsprung	1.279 g ± 1,2 g/j.	3 ans	Atrophie du nerf optique. ERG normal. PEV. absents.	Nystagmus d'origine central.		Iodochlorhydroxyquinoléine.
Kaeser H.E. 1970	63 ans	« Colon irritabile » troubles digestifs	± 3.000 g 0,75 à 2,25 g/j.	8 ans	V< 1/10 1/10 Papilles d'abord normales puis pâles.	Paresthésies aux membres inférieurs.		Iodochlorhydroxyquinoléine.

Les prospections épidémiologiques de Tsubaki, T. et coll. au Japon ont ouvert les yeux sur la relation possible entre le S.M.O.N. d'origine inconnue — dont la fréquence a augmenté considérablement au cours des dernières années et l'usage très répandu d'iodochlorhydroxyquinoléine par la population japonaise.

En 1955, ils définissent le tableau clinique du S.M.O.N. : après une période de manifestations abdominales aiguës, les manifestations neurologiques s'installent : neuropathie périphérique avec paresthésies et atteinte du nerf optique (dans 40 % des cas).

Les plaintes oculaires varient d'un flou passager de la vue jusqu'à l'amaurose totale.

Le liquide céphalo-rachidien est normal.

L'examen anatomopathologique de la moelle montre des lésions dégénératives, avec très peu de réaction inflammatoire, comparables aux lésions de myélite transverse.

L'enquête épidémiologique établit que :

— parmi 171 patients atteints de S.M.O.N., 166 (96 %) ont reçu du clioquinol avant l'éclosion des symptômes neurologiques ;

— parmi 262 patients, traités à des doses de 0,6 à 1,6 g de clioquinol par jour, 44 présentent des symptômes neurologiques ;

— la relation entre la durée du traitement et la fréquence du syndrome S.M.O.N. paraît évidente :

  — sur 110 patients traités pendant plus de 14 jours : 40 patients (35,4 %) sont atteints ;

  — sur 153 patients traités pendant moins de 13 jours : 4 patients (2,6 %) sont atteints ;

— parmi 706 patients n'ayant pas reçu du clioquinol, aucun ne présente des symptômes neurologiques.

Suite à ces observations, les dérivés iodechlorquinoléines ont été interdits au Japon, par décret ministériel, en septembre 1970.

La théorie de Tsubaki, T. et coll. concernant l'étiologie du S.M.O.N. a été controversée par plusieurs auteurs et a suscité une véritable polémique.

— Inoue, Y.K. et coll. (1971) attribuent le S.M.O.N. à une infection virale.

  Ils ont isolé un virus neurotrope à partir des selles et du liquide céphalo-rachidien chez 36 sur 44 patients atteints de S.M.O.N.

Le taux des anticorps déterminé dans le sérum de patients atteints de S.M.O.N. est assez bas. L'hypothèse d'une déficience immunitaire favorisant l'infection virale est émise.

— Shimada, Y. et coll. (1971) apportent des éléments en faveur de la théorie virale par l'immuno-fluorescence. Ils ont démontré la présence d'une fluorescence spécifique au virus Inoue dans la moelle de 4 patients sur 5 atteints de S.M.O.N.

— Marsden, P. en 1971, Steinitz, H. en 1971 attirent l'attention sur l'absence de syndrome S.M.O.N. aux Etats-Unis et en Israël où le diiodohydroxyquinoléine est un amoebicide utilisé sur vaste échelle. Remarquons à ce sujet que la résorption de diodoquin (Direxiode ®, Entérosept ®) au niveau de l'intestin n'atteint que le tiers de celle de clioquinol ou Entérovioforme ® et que l'administration de l'amoebicide se fait à faibles doses et en cures répétées de courte durée.

— Gholz, L.M. et coll. (1964) ont noté des troubles de la marche chez 20 personnes sur 4.000 traitées à des doses de 750 mg par jour de clioquinol durant 1 an ½ à 4 ans. S'agit-il d'une neuropathie ?

* * *

Nos recherches bibliographiques contradictoires ne nous permettent pas de prendre position dans cette polémique.

Nous sommes frappés par le contraste entre le grand nombre d'observations au Japon où l'on peut parler de véritables épidémies et les cas sporadiques exceptionnels relevés aux Etats-Unis et en Europe.

Un facteur racial s'ajoute peut être à l'utilisation très répandue des antiseptiques intestinaux au Japon.

En Europe, les manifestations toxiques n'ont été relevées qu'après un traitement prolongé (dépassant 11 mois) à doses élevées, sauf dans le cas de Strandvik, où la relation est douteuse, et de Danis (1971). De plus il s'agit d'affections gastro-intestinales, en particulier l'acrodermatite entéro-pathique où la résorption du médicament est accrue. Retenons que ces médicaments sont souvent prescrits en Belgique et, à notre connaissance, le seul cas d'intoxication oculaire a été présenté en 1971 par Danis. Fait intéressant, les manifestations de névrite rétrobulbaire ont complètement **régressé** après interruption du traitement et administration de complexe vitaminé B.

BIBLIOGRAPHIE
(Hydroxyquinoléïne)

BERGGREN, L., HANNSON, O. — Treating acrodermatitis enteropathica. *Lancet,* 1966, 1, 52.
BERGGREN, L., HANSSON, O. — Absorption of intestinal antiseptics derived from 8 - hydroxyquinolines. *Clin. Pharmacol. Ther.,* 1968, 9, 67.
DANIS, P. — Névrite optique rétrobulbaire et clioquinol. *Bull. Soc. Belge Ophtal., 1971* (à paraître).
ETHERIDGE, J.E. Jr., STEWART, G.J. — Treating acrodermatitis enteropathica. *Lancet,* 1966, 1, 261.
GHOLZ, L.M. et ARONS, W.L. — Prophylaxis and treatment of amebiasis and shigellosis with iodochlorhydroquinoline. *Amer. J. Trop. Med.,* 1964, 13, 396.
HANSSON, O. — Cité par Berggren, G. et Hannson, O. (1966).
HASKINS, W.T. et LUTTERMOSER, G.W. — Urinary excretion of vioform and diodoquin in rabbits. *J. Pharmac. exp. Ther.,* 1953, 109, 201.
HEITE, H.J. et ODY, R. — Die Acrodermatitis enteropathica im Lichte der Haufigkeitsanalyse. *Hautartzt,* 1966, 17, 49.
HENKES, H.E. — *Ned. T. Geneeskunde 114,* Nr. 11, 1970, p. 489.
IGATA, A. — Halogenated oxyquinoline derivatives and neurological syndromes. *Lancet,* 1971, 11, 42-43.
INOUE, Y.K., NISHIBE, Y. et NAKAMURA, Y. — Virus associated with S.M.O.N. in Japan. *Lancet,* 1971, 1, 853-854.
KAESER, H.E., SCOLLO-LAVIZZARI, G. — Akute zerebrale Störungen nach hohen Dosen eines Oxychinolin-derivates. *Dtsch. med. Wsch.,* 1970, 95, 394.
KAESER, H.E., WÜTHRICH, R. — Zur Frage der Neurotoxizität der Oxychinoline. *Dtsch. Med. Wsch.,* 1970, 95, 1685.
MARSDEN, P.D., KNIGHT, R. — Halogenated oxyquinoline derivatives. *Lancet,* 1971, 1, 854.
PAMEYER. — Cité par Henkes, H.E., 1970.
STEINITZ, H. — Halogenated oxyquinoline derivatives and neurological syndromes. *Lancet,* 1971, 197, 11, 43.
SHIMADA, Y. et TSUJI, T. — Halogenated oxyquinoline derivatives and neurological syndromes. *Lancet,* Vol. II, 1971, pp. 41-42.
STRANDVIK, B. et ZETTERSTRÖM, R. — Amauroses after broxyquinoline. *Lancet,* Vol. I, 1968, p. 922.
TSUBAKI, T., HONMA, Y. et HOSHI, M. — Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet,* Vol. I, 1971, pp. 696-697.
TSUBAKI, T., TOYOKURA, Y. et TSUKAGOSHI, H. — Subacute Myelo Optico Neuropathy following abdominal symptoms. *Jap. J. Med.,* 1965, 4, 181-184.
VAN BALEN, A.T.M. — Toxische beschadiging van de nervus opticus door joodchloorhydroxychinoline (enterovioform). *Ned. T. Geneesk. 114,* 1970, Nr. 11, p. 489.
VAN BALEN, A.T.M. — Toxic damage to the optic nerve caused by iodochlorhydroxyquinoline (enterovioform). *Ophthalmol.,* 1971, 163, 1, 8.

IV. — MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX ET ANTILEPREUX

La découverte de la strepomycine par Waksman en 1944, a révolutionné le pronostic de la tuberculose.

L'éclosion de souches résistantes devait décevoir les médecins, mais d'autres médicaments sont venus s'associer à la streptomycine. A l'heu-

re actuelle, la tuberculose n'est plus traitée par un tuberculostatique, mais par une association de 2 ou 3 médicaments, éventuellement remplacés par d'autres produits en cas de résistance, d'intolérance ou de manifestations toxiques.

On dispose d'une gamme importante de tuberculostatiques.

(Le signe + indique les tuberculostatiques majeurs.)

\+ — La Streptomycine et la dihydrostreptomycine.
— L'Acide Paraminosalicylique ou P.A.S. (Aminopar P.A.S. ® - Benzacyl ® - Pasca ® - Pasphar ®).
\+ — L'Isoniazide (Rimifon ®, Nicotibine ®, Nidaton ®, Isonirit ®, Nicozide ®).
\+ — L'Ethionamide (Trécator ®) et la Prothionamide.
— La Pyrazinamide ou Tébrazid ® (Trévintix ®).
— La Cyclosérine ®.
— La Viomycine (Vionactane ®).
— La Kanamycine (Kanacyn ®, Kanamytrex ®, Kaminex ®).
\+ — L'Ethambutol (Myambutol ®).
\+ — La Rifampicine (Rifadine ®, Rimactan ®).
— La Thioisoamylcarbanilide (Isoxyl ®).
— La Capréomycine (non commercialisée en Belgique).
— La Thiosémicarbazone (non commercialisée en Belgique).

La Thiosémicarbazone n'est plus utilisée dans notre pays.

L'activité tuberculostatique peut être hiérarchisée comme suit :

1. Isoniazide.
2. Ethionamide et Prothionamide.
3. Rifamycine et Ettambutol.
4. Streptomycine.
5. Pyrazinamide.
6. Cyclosérine et P.A.S.
7. Capréomycine - Isoxyl - Viomycine.

La toxicité des bactériostatiques antituberculeux relève de 4 causes principales :

— surdosage ;
— allergie ;
— déficit enzymatique par action compétitive ;
— retard d'élimination chez les sujets dont la fonction rénale est perturbée.

* * *

§ 1. — LA STREPTOMYCINE

La streptomycine est isolée des cultures du *Streptomyces griseus* par Waksman en 1944.

En 1946 Peck et coll., puis Bartz et coll. font connaître un dérivé : la dihydrostreptomycine.

La streptomycine et la dihydrostreptomycine sont utilisées sous forme de sulfate.

Ce bactériostatique doit sa réputation à son efficacité vis-à-vis des mycobactéries acido-résistantes en particulier le Bacille de Koch. Il a révolutionné le pronostic de la tuberculose.

Le rapport présenté, en 1952, par Michiels à la Société Belge d'Ophtalmologie résume les indications et les manifestations de toxicité. Les conclusions sont encore d'actualité.

Manifestations toxiques.

L'injection de streptomycine et de dihydrostreptomycine peut être suivie d'une poussée fébrile. La somnolence et les céphalées s'observent surtout en cas d'injection intra-rachidienne. Les troubles digestifs, inappétence, nausées, vomissements sont moins fréquents depuis l'utilisation de produits purifiés.

L'association streptomycine-novocaïne expose parfois à des troubles cardio-vasculaires.

La streptomycine a un léger effet curarisant non dépolarisant qui peut exalter l'action d'autres médicaments curarisants : éther, myoplégine... (Pesce, 1964 ; Barlow et coll., 1966).

Toxicité oculaire.

1. *Réactions cutanéo-muqueuses.*

Elles sont de nature allergique : urticaire, eczéma (Nichols et Henet, 1946 ; Kufer, 1946 ; Kupperman, 1948 ; Riggi et Bruna, 1948 ; Rauchwerger et coll., 1948 ; Michiels, 1952 ; Hutfed, 1965 ; Bolgert, 1966). La dermatite eczématiforme, parfois sèche et squameuse, souvent suintante, de la région péri-orbitaire avec œdème des *paupières* s'observait surtout chez le personnel infirmier, associée ou précédée par l'eczéma des mains. Elle s'observe moins souvent depuis l'utilisation d'échantillons purifiés. En 1965, Bolgert insiste néanmoins encore sur ces manifestations allergiques du personnel infirmier.

La blépharite et la blépharo-conjonctivite associées aux réactions cutanées ont une évolution aiguë ou subaiguë. Elles s'accompagnent de **photophobie.**

La réaction cutanéo-muqueuse revêt parfois une allure plus toxique, toxico-allergique et évoque les érythrodermies et les toxicodermies : bulles hémorragiques aux mains (Schultz et Grunwell, 1949) ; éruption morbilliforme à larges macules, puis scarlatiniformes évoluant vers la vésiculation et le suintement (Weismann Nietter et Weissenzang, 1949) ; érythrodermie sévère et rebelle accompagnée d'œdème de la face, de la bourse et des extrémités (Brouet et coll., 1949) ; érythème au 9e jour, suivi d'érythrodermie au 34e jour (Fouguet et coll., 1949), bulles volumineuses qui mettent à nu la plus grande partie du derme (Cattan, 1949) ; dermatite exfoliative généralisée (McQueen, 1965).

2. *La motilité oculaire extrinsèque.*

Les troubles de la motilité oculaire extrinsèque sont le plus souvent liés aux désordres vestibulaires.

La toxicité de la streptomycine et de la dihydrostreptomycine pour l'appareil cochléaire et vestibulaire est connue.

La dihydrostreptomycine serait plus toxique pour l'audition alors que la streptomycine affecte de façon plus sélective l'appareil vestibulaire (Bernard et coll., 1950 ; Hawkins, 1952 ; Mahady et coll., 1953 ; Cohen et coll., 1953).

L'atteinte périphérique serait primitive, celle des cellules ganglionnaires et des centres nerveux serait secondaire (Lauwers, 1960).

La cytotoxicité de la streptomycine et de la dihydrostreptomycine vis-àvis des cellules sensorielles des organes de Corti est confirmée par McGee et Olzewski (1962) et Spoedlin (1966).

D'après Aubry et Pialoux (1959) l'intoxication vestibulaire évolue en 3 phases. Le début est brusque, sans prodromes :

— première phase aiguë de la « sensation vertigineuse » : elle dure de 7 à 8 jours ;
— deuxième phase, dominée par le déséquilibre et l'aréflexie vestibulaire. Durée : 2 mois ;
— troisième phase : période de récupération chez l'adulte ; après arrêt du traitement, une certaine « instabilité » persiste durant 1 à 2 ans.

Chez l'enfant, la récupération est plus rapide et, chose curieuse, se produit parfois en cours de traitement.

Les facteurs d'ototoxicité sont : la dose journalière, la durée du traitement, mais aussi la sensibilité individuelle (Podvinec et Stevanovic, 1961) en particulier la perturbation des fonctions rénales ou hépatiques (Perella, 1957).

Aubry et Pialoux situent le début des manifestations oto-vestibulaires vers la troisième ou quatrième semaine après le début du traitement, avec des écarts allant de 7 à 80 jours. A la dose journalière de 1 g, ils n'apparaîtraient qu'entre le quatrième ou le sixième mois d'après Joakko Ranter (1958).

Le **Nystagmus :** peut apparaître de façon précoce (Doucet et coll., 1948 ; Michiels, 1952 ; Aubry et Pialoux, 1959), au cours de la phase aiguë de l'intoxication vestibulaire. Il est uni ou bilatéral horizontal, jamais vertical, parfois rotatoire. Les épreuves vestibulaires mettent en évidence la bilatéralité mais souvent une légère inégalité d'atteinte des deux labyrinthes.

L'électronystagmogramme permet de déceler des altérations préclniques, comme l'audiogramme enregistre les troubles chochléaires précoces.

Les parésies et paralysies oculo motrices sont rares et généralement mentionnées chez des sujets traités pour méningite tuberculeuse. Aussi faut-il émettre des réserves dans l'interprétation des faits.

Toutefois, dès 1949, Desvignes et coll. attirent l'attention sur la paralysie de l'oculo-moteur externe comme première manifestation toxique de la streptomycinothérapie pour tuberculome de l'iris.

En 1961, Bucci et Masci rapportent deux cas de paralysie de l'oculo-moteur externe et un cas de paralysie de l'oculo-moteur commun sur 720 patients soumis à une dose pournalière de 1 g de streptomycine pour tuberculose pulmonaire sans signes méningés. La diplopie a régressé 1 mois après l'arrêt du traitement.

Les hétérophories (Doucet et coll., 1948 ; Allemand, 1949 ; Sanella, 1953), l'**asthénopie de la convergence,** et surtout l'**oscilloscopie** sont souvent associées aux signes d'intoxication vestibulaire.

Sanella (1953) estime que « les centres d'association ne sont pas informés assez rapidement du mouvement de la tête, entraînant une instabilité dans la fixation des objets ».

L'oscilloscopie, ou symptôme de Dandy, résulte d'un trouble de fixation durant deux mouvements corporels.

Ford (1963) et Walsh (1969) ont insisté sur le rôle des canaux semi-circulaires dans le contrôle de la fixation oculaire chez l'homme en mouvement.

Bucci et Masci (1961) notent l'apparition ou l'aggravation d'hétérophories préexistantes chez 86 patients sur 720 soit 12,8 %.

3. *La motilité oculaire intrinsèque.*

On a aussi accusé la streptomycine de perturber la motilité oculaire intrinsèque : **troubles pupillaires** ; anisocorie ou hippus (Allemand, 1949).

Mais c'est surtout l'**asthénopie accommodative** qui gène les malades : le retour de la vision lointaine à la vision rapprochée nécessite un temps d'accommodation atteignant parfois plusieurs minutes.

Associée à l'insuffisance de convergence, elle rend la lecture particulièrement pénible. Gassen (1949) attribuait une grande part des plaintes subjectives au désœuvrement des tuberculeux pulmonaires qui lisent à longueur de journée.

4. *Le nerf optique.*

La toxicité de la streptomycine pour le nerf optique a fait l'objet de nombreuses discussions. Il ressort des rapports de Monbrun et Lavat (1949), Michiels (1952), Voisin (1954) que si la pâleur de la papille du nerf optique doit être recherchée au cours de la streptomycinothérapie, sa signification est loin d'être univoque.

1) Elle fut surtout signalée en cas de traitement des méningites tuberculeuses où l'administration intra-rachidienne était associée à la voie intra-musculaire.

La plupart des auteurs, Voisin (1948), Halbron (1948), Allemand (1969), Beisel (1949), Benhamou et Joissin (1949), Dejean (1949), Dollfus (1949), Jacob et coll. (1949), Monbrun et Lavat (1949), Tokarev (1956) attribuent les lésions du nerf optique à des brides d'arachnoïdite, à une méningite optique, plutôt qu'au bactériostatique.

Ils conseillent de poursuivre et même d'intensifier le traitement.

2) Les observations de Hambresin (1949) et Sykowski (1951) où la névrite rétrobulbaire est apparue, avec scotome central et réduction de vision à 2/10, chez des sujets atteints de pyélonéphrite, prouvent que la streptomycine doit être administrée avec prudence en cas de tuberculose rénale, ou chez les sujets âgés, cardio-rénaux. Le trouble de l'élimination entraîne un surdosage par effet cumulatif.

3) Des troubles de **la perception des couleurs** sous streptomycinothérapie ont été rapportés par deux auteurs.

Weigelin (1949) signale le cas d'un patient soumis à de fortes doses de streptomycine, à savoir 4 g par jour, pour un abcès du pancréas. Il accuse de la **xanthopsie,** après avoir reçu 41 g de streptomycine, suivie, après 15 jours, d'autres impressions colorées principalement dans la **gamme des violets.**

Un premier examen ne révèle ni déficit visuel, ni coloration anormale du segment antérieur ou des milieux transparents. Un examen ultérieur décèle la présence d'un scotome central bilatéral de 10° pour le bleu.

Laroche (1967) étudie l'influence de traitements à court terme de streptomycine et dihydrostreptomycine, sur la vision des couleurs chez six sujets traités à des doses variant de 8 à 12 g.

Dans tous les cas, il y a un déplacement de la sensibilité maximale vers les grandes longueurs d'onde correspondant au type **deutéranope** et celà, aussi bien chez les sujets ayant initialement une vision des couleurs normale que chez deux sujets protanormaux ou deutéranormaux.

4) La streptomycine exerce des effets néfastes sur la **circulation rétinienne et choroïdienne.**

Allemand et Bonamour soupçonnent une lésion directe des centres cérébraux de la vasomotricité, proches des voies d'association oculo-vestibulaires. Schultz et Thomas accusent l'augmentation de la coagulabilité du sang.

Les travaux de Macht (1947) révèlent les mêmes propriétés thromboplastiques pour la streptomycine que pour la pénicilline.

L'effet est surtout marqué une heure après l'administration et persiste durant plusieurs heures.

D'autres auteurs rapportent des cas de **spasme artériel** au niveau de la rétine. Beauvieux, Damade, Bessières et Teullières signalent une brusque perte de vision chez un patient qui a reçu 60 g de streptomycine pour tuberculose pulmonaire. Le champ visuel est rétréci concentriquement et la papille est pâle. Les artères sont spastiques.

Bonamour et Allemand (1949) ont observé **des modifications de l'artère centrale** de la rétine « sans que rien dans l'état circulatoire local n'explique ce trouble ». Les mêmes auteurs ont également mis en évidence des variations de tension au niveau de l'artère centrale de la rétine : augmentation des valeurs chez le sujet jeune, diminution inverse chez le sujet âgé.

Schultz (1949) relate le cas d'une femme de 31 ans, traitée pour une tuberculose pulmonaire à raison de 2 g par jour en 4 doses. Après 52 jours de traitement surviennent des douleurs occipitales suivies de troubles visuels : l'acuité visuelle est normale à chaque œil mais le champ visuel est amputé de tout le secteur supérieur à l'œil droit.

Il y a scotome central pour le rouge et le vert.

L'administration de 50 mg de nitrite de sodium intra veineux associée au « massage oculaire » n'entraîne aucune amélioration.

Mais l'anesthésie du ganglion ciliaire, la paracenthèse de la chambre antérieure, le dicoumarol et la rutine entraînent la disparition des troubles oculaires. Le calibre artériel reste rétréci.

Schultz retient l'augmentation de la coagulation du sang, provoquant thrombus ou embolies.

Michiels et Delfosse (1949) citent le cas d'un homme de 40 ans atteint de choroïdite centrale avec déséquilibre vasomoteur et lésions pleuro-pulmonaires anciennes chez lequel l'injection sous-conjonctivale de streptomycine a entraîné en quelques heures une notable baisse de vision.

Ce trouble circulatoire, chez un sujet prédisposé, a pu être levé par administration de vasodilatateurs.

5) L'action défavorable de la streptomycine sur l'évolution d'**uvéites** ou de **périphlébites** (Voisin et Juge, 1956 ; Arkin et coll., 1961), de même que l'éclosion de **phlyctènes conjonctivales** (Gernez Rieux et coll., 1949) peuvent être considérés comme des ophtalmo-réactions vis-à-vis des toxines libérées par la lyse microbienne dans un foyer situé même à distance de l'œil.

Le fait est signalé pour d'autres bactériostatiques.

* * *

En conclusion, la streptomycine a un regain d'intérêt dans le traitement de la tuberculose.

L'expérience clinique de 30 ans permet d'affirmer que la toxicité pour l'appareil visuel est faible. La purification du produit, la réduction de la posologie et de la durée des cures, l'association à d'autres bactériostatiques ont contribué à réduire considérablement les inconvénients du début de la streptomycinothérapie.

Retenons toutefois, la possibilité des réactions allergiques cutanéo-muqueuses, en particulier chez le personnel infirmier. L'effet cumulatif chez les personnes âgées et en cas d'infection cardio-rénale peut conduire à des manifestations toxiques même au niveau du nerf optique.

Les malades sont surtout incommodés par le dérèglement de la vision binoculaire et l'asthénopie accommodative qui se greffent sur un état général précaire.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEMAND, P. — Les accidents oculaires de la streptomycine. *Thèse* (Méd. Lyon) n° 132, (1948-1949).

APPELMANS, M. et DE GRAEVE, A. — La streptomycine dans le traitement des manifestations oculaires de la tuberculose. *Bull. Soc. Belge d'Opht.*, 1948, 96, 593.

ARKIN, W., TRZCINSKA, DABROWSKA, Z., TOKSYCZNE DZIALANIE. — Streptomycyny na naczynia oka. *Klin. Oczna,* 1961, 31, 343.

AUBRY, M. et PIALOUX, P. — Les accidents cochléro-vestibulaires des médications antibiotiques. *Rev. Neur.*, 1959, 100, 706.

BARON, F. et COCHOIS. — Baisse brutale de l'acuité visuelle chez les malades atteints de méningite bacillaire et traités par la streptomycine. *Bull. Soc. Ophtal.*, Paris, nº 9, 1949, p. 1079.

BARLOW, M.B. et GROESBEEK, A. — Apparent potentiation of neuro muscular block by antibiotics. *S. Afr. Med. Journ.*, 1966, 40/7, 135.

BEAUVIEUX, G., DAMADE, R., BESSIERE, E. et TEULIERES, J. — L'examen ophtalmologique des malades traités à la streptomycine. *Ann. Oculist.* (Paris), 1948, 181, 10, 652.

BEISSEL, L. — Paralysie récidivante du muscle droit interne lors d'injections intra-rachidiennes. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 3, 485.

BEISSEL, L. — Les atrophies optiques chez les malades traités à la streptomycine. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 3, 481.

BENHAMOU, E. et FOISSIN, J. — Les altérations papillaires au cours des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Bull. Soc. Ophtal.*, 1949, 312.

BENHAMOU, E. et FOISSIN, J. — Streptomycine et nerf optique. *Rev. oto-neuro-ophtal.*, 1951, 23, 30-31.

BERNARD, E., PALEY, P.Y. et ARNAUD, G. — Sur l'action toxique de la dihydrostreptomycine. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1950, 66, 583.

BEHOUX, L., ISNEL, R., CAU, G. et VALOIS, J. — Cécité par atrophie optique du type primitif au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Bull. Soc. Hôp. Paris,* 1949, 45, 489.

BONAMOUR, G. et ALLEMAND, P. — Les accidents oculaires de la streptomycine. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 4, 629.

BUCCI, M.G. et MASCI, E.L. — Streptomicina ed. equilibrio muscolare oculare. *Boll. Oculist.*, 1961, 40, 209.

CHAUVIRE, M. — Conjonctivite allergique au cours d'une miase pulmonaire traitée par la streptomycine. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 2, 397.

COHEN, S.S., JOHNSEN, L., LIECHTENSTEIN, M.R. et LYNCH, W.J. — A comparative study of streptomycin and dihydrospreptomycin in pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1953, 68, 229.

DEJEAN, CH. — Les atrophies optiques chez les malades traités à la streptomycine (discussion). *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 3, 484.

DESVIGNES, P., BARON, F. et GRAS. — Tuberculome de l'iris traité par la streptomycine et pratiquement guéri. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 2, 352.

DOLLFUS, M.A. — Accidents oculaires de la streptomycine (discussion). *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 4, 634.

DOLLFUS, M.A. — Fundus lesions in tuberculous meningitis and miliary pulmonary tuberculosis treated with streptomycin. *Amer. J. Ophthal.*, 1949, 32, 821.

DOUCET, J., JULLIEN, W., BEHAGUE, P. et GARDERES, M. — Troubles visuels chez les tuberculeux pulmonaires traités par les injections intra-musculaires de streptomycine. *Bull. Soc. Opht. Paris,* 1949, 2, 63.

GASSEN, C. — Accidents oculaires de la streptomycine (discussion). *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 4, 635.

GLORIG, A. et WASHINGTON, D.C. — The effect of dihydrostreptomycin hydrochloride and sulfate on the auditory mechanism. *Ann. Otol. St Louis,* 1951, 60, 327.

GREVEN, H. — Die toxisch Wirkung von Streptomycin auf den cochlear und vestibular Apparat. *Z. Laryng. Rhinol.*, 1953, 32, 109.

HALBRON, P. — Méningites tuberculeuses (discussion). *Bull. Soc. Ophtal. Paris,* 1948, 1, 29.

HAMBRESIN, L. — Méningites tuberculeuses (discussion). *Bull. Soc. Ophtal. Paris,* 1949, 8, 817. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1949, 93, 452.

HAWKINS, J.E. et LURIE, M.H. — The ototoxicity of streptomycin. *Ann. otol. St Louis,* 1952, 61, 783.

JAAKKO-RANTA, L. — Acoustic and vestibular disturbances following streptomycin treated tuberculous meningitis in childrens. *Acta oto-laryng. Stockh.*, 1958, 49, Supp. 136.

JACOB, P., FAVORY, A. et MAILLARD. — Un cas de névrite rétrobulbaire au cours d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine. *Bull. Soc. Hôp. Paris,* 1949, 65, 712.

LAROCHE, G. — Modifications de la vision des couleurs chez l'homme sous l'action de certaines substances médicamenteuses. *Ann. Oculist. Paris,* 1967, 3, 275.

LAUWERS, P. — La toxicité de la streptomycine et de la dihydrostreptomycine vis-à-vis de l'oreille. *Rev. Méd. Liège,* 1960, 15, 706.

LEBAS et HUBERT. — Atrophie optique due à la streptomycine. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1949, 93, 450.

LOZINSKI, L., BOGDANOVA, M.T. — *Probl. Tuberk. (Moskva),* 1958, 36, 1, 115.

McDERMOT, W. — Toxicity of streptomycin. *Amer. J. Ophthal.*, 1947, 2, 491.

MAHADY, S.C.F., ARMSTRONG, F.L., BECK, F., HORTON, R. et LINCOLN, N.S. — A comparative study of streptomycin and dihydrostreptomycin in pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1953, 68, 238.

McGEE, J.M. et OLZEWSKI, J. — Experimental streptomycin sulfate and dihydrostreptomycin toxicity. *Arch. Oto-laryng.*, 1962, 75, 295.

MERCIER. — Paralysie du moteur oculaire commun dans un cas de méningite tuberculeuse : traitée par la streptomycine. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1950, 4, 290.

MICHIELS, J. — Les antibiotiques autres que la pénicilline en Ophtalmologie. Rapport S.B.O. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, février 1952, 100, 54 et 275.

MICHIELS, J. et DELFOSSE, J. — Choroïdite séreuse centrale. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 1949, 92, 195.

MONBRUN, A. et LAVAT, J. — Ophtalmoscopie des tubercules. Signes de dissémination tuberculeuse. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 11.

PERELLA, F. — Rapports des lésions cochléovestibulaires et des altérations hépatiques dues à la streptomycine : possibilités thérapeutiques par des substances hépatoprotétrices. *Arch. Tisiol.*, 1957, 12, 1087.

PESCE, A. — Antibiotici ed apparati neuro-musculare. *Gazz. int. Med. Chir.*, 1964, 69/24, 2637.

RAUCHWERGER. — Streptomycin sensitivity. *J. Amer. Med. Ass.*, 1948, 136, 614.

RIGGI, G., BRUNA, F. — Dermatosi allergica professionale da streptomicina. *Boll. oculist.*, 1948, 27, 332.

ROSEN, F.R. — Sensitivity to streptomycin. *J. Amer. Med. Ass.*, 1948, 137, 1128.

ROUSSEAU, R. — Cécité brutale due à la streptomycine. *Soc. Ophtal. Ouest France,* 25 juin 1949.

SANELLA, L.S. — An early symptom of streptomycin neurotoxicity. *Amer. J. Ophthal.*, 1953, 50, 331.

SCHULTZ, A.E. — Altitudinal hemianopia during sterptomycin therapy. *Amer. J. Ophthal,* 1949, 32, 211.

SEDALLIAN, P., MARAL, R., EXBRAYAT, CH. — Sensibilisation épidermique à la streptomycine parmi le personnel infirmier. *Soc. Méd. Travail,* Lyon **1948.**

SEDAN, J. — Accidents oculaires de la streptomycine (discussion). *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1949, 4, 535.

SOULAS, A., MOUNIER-KUHN, GUILLON, H. et ARNAUD, G. — La streptomycine en oto-rhino-laryngo-bronchologie. *Soc. Franç. oto-rhino-laryng.*, 1949, 56, 122.

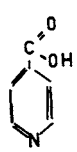
SPOENDLIN, H. — Zur Ototoxizität des Streptomyzins. *Prac. Oto-rhino-laring.* (Basel), 1966, 28/5, 305.

SPOENDLIN, H. — L'ototoxicité de la Streptomycine. *Med. Hyg.* (Genève), 1966, 24/752, 1059.

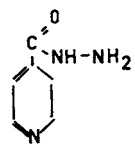
SYKOWSKI, P. — Streptomycin causing optic neuritis. *Amer. J. Ophthal.*, 1951, 34, 1446.
THOMAS, E.L. — Scotomas in conjunction with streptomycin therapy. *Arch. Ophtal.* (Chicago), 1950, 43, 729.
TODOROVITCH, K. — La streptomycine et le traitement de la méningite tuberculeuse. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 26, 3114.
TOKAREVA, B.A. — *Probl. Tuberk.* (Moskva), 34, 5, 37 (cité par Walker).
VIEL, G., BARON, F., JOINVILLE GASCHIGNARD, DELAIRE. — Considérations sur les accidents cochléovestibulaires de la streptomycine. *Rev. oto-neuro-ophtal*, 1950, 24, 625.
VOISIN, G. et JUGE, P. — Périphlébite rétinienne chez un ancien tuberculeux pulmonaire. Effet apparemment aggravant de la streptomycine puis action efficace du delta 1, déhydrocortisone (cortancyl). *Bull. Soc. Ophtal.*, 1956, 495.
VOISIN, J. et CORNU, P. — L'atrophie optique primitive des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. *Rev. neurol.*, 1954, 90, 823.
WALKER, G.F. — Blindness during streptomycin and chloramphenicol therapy. *Brit. J. Ophthal.*, Vol. 45, 1961, 8, 555.
WEIGELIN, S. — Xanthopsie durch Streptomycin-Vergiftung. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1949, 114. 266.

§ 2. — L'ISONIAZIDE (I.N.H.)

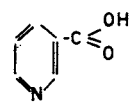
C'est l'hydrazide de l'acide isonicotinique :



acide isonicotinique



isoniazide



acide nicotinique

L'isoniazide est encore à l'heure actuelle le produit le plus fréquemment prescrit dans le traitement de la tuberculose, soit primo-infection, soit récidive.

Il est bien supporté aux doses usuelles (3 à 10 mg/kg).

Les manifestations d'intolérance sont rarement signalées :

1. Réactions allergiques : fièvre, malaise, éruptions, urticaires (Denis et coll).
2. Syndrome pellagroïde par carence en vitamine PP.
3. Lupus érythémateux (Jodassohn et coll., 1965). L'isoniazide est apparentée chimiquement à l'hydrolysine qui peut déclencher le lupus érythémateux (Ellin, 1966 ; Cannat, 1966).
4. Syndrome de Stevens Johnson (Ingle et coll.) et de Lyell (cfr. chap. XXII).

Les effets secondaires se manifestent principalement au niveau du **système nerveux central et périphérique.**

La polynévrite périphérique, signalée par Gammon, Burge et King dès 1953, est classique.

Nous en avons observé plusieurs cas et les manifestations correspondent à la description que Ott et coll. en donnent en 1959 :

Six à huit semaines après le début du traitement, les patients éprouvent une sensation d'engourdissement et de picotements au niveau des orteils et des pieds. Si l'administration du produit est interrompue à ce stade, les symptômes disparaissent en quelques jours. Si le traitement est poursuivi, les troubles prennent un caractère progressif et ascendant : les paresthésies s'étendent aux doigts et aux mains (topographie en chaussettes et en gants). Bientôt les malades ressentent des douleurs cutanées et musculaires, sensation de brûlures, exacerbées par la mobilisation.

1. **Manifestations neuro-ophtalmologiques.**

L'isoniazide entraîne une diminution temporaire du pouvoir d'**accommodation** surtout chez les sujets jeunes de sexe féminin. Honnegger et Genée (1969) l'ont noté chez 33 de leurs 95 patients (34,7 %). Bien que l'isoniazide était associé au P.A.S. et à la streptomycine, il existait un rapport évident entre la dose totale d'isoniazide administrée et l'aggravation des troubles. Mais les parésies **oculo-motrices extrinsèques et intrinsèques** sont généralement associées à des manifestations centrales. C'est à des doses dépassant 50 mg/kg qu'apparaît l'action toxique sur le système nerveux central (Simonart, 1967):

— troubles psychiques (Molina, 1962 ; Guillermand, 1963) mineurs : asthénie, anxiété, ou majeurs : stupeur, mélancolie, délire aboutissant même à des tenatives de suicide (Charper et coll., 1965 ; Dupont et coll., 1965) ;
— épilepsie, surtout chez l'enfant (Sédan, 1965 ; Steiner et coll., 1966).

Les doses de 15 à 20 g entraînent le plus souvent de la tachycardie, des convulsions généralisées et coma, parfois mortel (Sédan, 1965).

La dose de 1 g par kg de poids aboutit à la dégénérescence irréversible de la substance blanche du cerveau.

Van Oettingen (1958) signale la **mydriase,** la paralysie de l'**oculomoteur externe** et le **nystagmus.** Collas, Marissal, Sebbag (1961) signalent également des troubles vestibulaires avec nystagmus bilatéral. Si la guérison survient, des troubles psychiques (amnésie, hallucination, confusion) et des manifestations de polynévrite des membres inférieurs persistent.

Il n'y a rien d'absolu en médecine : nous avons eu l'occasion d'examiner une jeune femme de 35 ans qui a absorbé 70 comprimés de Rimifon !, soit 35 g !

Regrettant cette minute d'égarement, elle réclame le médecin.

L'examen général, neurologique, interniste, ne révèle aucune manifestation de toxicité. Aucun signe de déséquilibre psychique. Nous n'avons décelé ni trouble fonctionnel, ni lésion anatomique de l'appareil visuel !

II. **Le nerf optique.**

La **névrite optique,** imputable à l'I.N.H. est rare.

Nous n'en avons relevé que 6 cas dans la littérature et n'en avons jamais observé personnellement.

Sutton et Beattie (1955) notent une baisse d'acuité visuelle accompagnée de céphalées médio-frontales après 10 jours de traitement, à raison de 200 mg/jour. Le traitement fut poursuivi malgré les plaintes du malade et deux mois plus tard, la papille du N.O. était décolorée avec forte réduction de vision.

Keeping et Searle (1955) notent l'apparition d'un **scotome central bilatéral,** sans dyschromatopsie, après 25 jours de traitement à raison de 200 mg/jour. Le champ visuel se normalise deux mois et demi après l'interruption du traitement. Le fond d'œil est normal durant toute l'évolution.

Kass, Mandel, Cohen et Dressler (1957) ont analysé deux cas de névrite optique attribuée à l'isoniazide.

Chez le premier patient, la névrite est apparue six semaines après une augmentation de la dose administrée : passage de 300 mg (5 mg/kg) à 900 mg (16 mg/kg) et ce, malgré l'adjonction préventive de 100 mg de pyridoxine et de thiamine.

Le secteur temporal de la papille est décoloré, il y a un rétrécissement concentrique du champ visuel. Des vertiges et des paresthésies au niveau des pieds accompagnent les manifestations oculaires. Le dosage microbiologique de l'isoniazide dans le sang révèle un taux élevé de produit actif ; le patient n'inactive que lentement le médicament. Malgré la réduction à 8 mg/kg et un supplément de pyridoxine, les manifestations de névrite s'accentuent. L'arrêt du traitement est suivi de la disparition de tous les symptômes en 6 mois.

Le deuxième cas est un tuberculeux pulmonaire alcoolique qui présente une névrite optique trente jours après l'administration de 400 mg (9 mg/kg). En l'espace de quelques jours, apparaissent de vives douleurs rétro-oculaires suivies d'une cécité bilatérale avec abolition des réflexes à la lumière et œdème papillaire avec soulèvement du disque, mais sans extravasation sanguine.

L'exploration neurologique (artériographie, encéphalographie gazeuse) n'apporte aucun fait. L'arrêt du traitement et l'administration de vaso-dilatateurs n'empêchent pas l'évolution vers l'atrophie optique bilatérale de la papille aux 2 yeux. Le malade est emporté deux mois plus tard par une bronchopneumonie.

Clavel (1961) relate l'apparition d'une névrite optique chez un malade traité à l'isoniazide depuis plusieurs années.

L'acuité visuelle est réduite à 1/10. Il y un scotome central sans rétrécissement périphérique du champ visuel.

La papille du N.O. est normale. L'arrêt du traitement et l'administration de Cortancyl sont suivis de la récupération visuelle intégrale.

Une nouvelle cure ne s'est toutefois pas accompagnée de récidive.

Ahmad et coll. (1967) rapportent le cas d'une femme enceinte de deux mois qui développe une **papillite unilatérale** après un mois de traitement, à raison de 300 mg/jour d'isoniazide.

La baisse de vision s'accompagne de sensation de brûlure et de démangeaison oculaires.

Le réseau du vaisseau conjonctival est dilaté avec présence de plusieurs hémorragies.

La pupille est en mydriase relative et il y a quelques cellules dans la chambre antérieure. L'examen ophtalmoscopique caractéristique révèle la présence de suffusions sanguines en flammèche dans la rétine. L'arrêt du traitement, combiné à l'administration de corticoïdes, entraîne une amélioration notable de tous les symptômes, hormis la cycloplégie.

* * *

Kass, Mandel, Cohen et Dressler (1957) pensent qu'il s'agit d'une névrite toxique rentrant dans le cadre de la polynévrite.

Quels sont les facteurs de toxicité de l'I.N.H. ?

L'isoniazide est rapidement transformé dans le plasma et le foie. 75 à 95 % sont éliminés dans les urines endéans les 24 heures.

— 25 % à l'état pur ;

— 75 % sous forme acétylée, inactive :

  — ou scindée en acide isonicotinique et ammoniaque ;

  — ou combinée à des produits à radical cétone (acide pyruvique et cétoglutarique) pour former des hydrazines.

La toxicité de l'isoniazide relèverait de 3 causes principales :

1) carence en vitamine PP responsable du syndrome pellagroïde. Substitution compétitive de la nicotinamide par l'isoniazide, avec blocage de la réaction : Nicotinamide monunucléotide + TPN⇌ pyrophosphate + DPN.

Cette inhibition explique l'action convulsivante de l'isoniazide (Guillermand, 1963) ;

2) carence en vitamine B_6 ou pyridoxine (Bohl et Velter, 1954), qui explique les manifestations polynévritiques.
Guillermand (1963) accorde un rôle de premier plan au blocage par l'isoniazide de la phosphorylation du pyridoxal qui s'effectue normalement en présence de T.P.N. :
Pyridoxal + A.T.P. — pyridoxal phosphate + A.D.P.
Les effets métaboliques de la carence vitaminique atteignent spécialement les acides aminés, notamment l'acide glutamique (précurseur de l'acide γ aminobutyrique, métabolite cérébral) et le tryptophane (précurseur de la sérotonine qui exerce une effet sédatif au niveau du système nerveux central.
3) La décomposition du produit avec libération d'ammoniaque, toxique pour le système nerveux central.

La concentration du produit actif dans le sang est conditionnée par :

1) la posologie (Gammon et coll., 1953 ; Katz et coll., 1954 ; Biebl et Nimitz, 1954).
Les chiffres rapportés par Biebl et Nimitz (1954) sont les suivants :
à la dose de 16-24 mg/kg — 44 % de polynévrites ;
à la dose de 11-15 mg/kg — 20 % de polynévrites ;
à la dose de 6-10 mg/kg — 8 % de polynévrites ;
à la dose de 5 mg/kg — 2 % de polynévrites.
L'effet des doses élevées a été nettement ? ? ? ? par Gammon, Burge et King (1953) et Katz, Gruver et coll. (1954).

2) Un second facteur invoqué est l'administration conjointe de P.A.S. (cas de Sutton et Beattie et de Ahmad, Clark) qui semble exacerber la sensibilité d'un individu vis-à-vis de l'isoniazide. Ce fait signalé par Johnson (1954), Mandel et coll. (1956) est attribué à une compétition entre le P.A.S. et l'isoniazide dans le processus d'acétylation.

3) La mauvaise détoxication du produit et l'altération de l'état général jouent aussi un rôle important : une étude clinique à ce sujet a été faite par Molina (1963). L'insuffisance hépatique et l'éthylisme chronique sont une cause favorisante surtout par bouleversement dans le métabolisme des vitamines B : polynévrite chez 6 alcooliques sur 8 (Molina) et 1 cas de Kass, Mandel, Cohen, Dressler. Le diabète paraît également favoriser les manifestations

de l'avitaminose B (1 cas sur 5 de Molina) par isoniazide. La grossesse, enfin, augmente les besoins en vitamine B_6 (cas de Ahmad et Clark).

4) Il existe un facteur racial. Les Européens et les sujets de race noire sont des acétyleurs lents comparativement aux Japonais et aux Esquimaux.

Des considérations pathogéniques découlent quelques conclusions pratiques :

1) l'administration de vitamine B_6, conjointement à l'I.N.H., est indiquée. Mais à dose modérée !, parce que, d'une part, il y aurait action inhibitrice de la vitamine B_6 sur le pouvoir bactériostatique de l'I.N.H. (Tunnerhoff et coll., 1960), d'autre part Guillermand (1963) note l'inversion de l'effet de l'isoniazide sur la polynévrite aux doses supérieures à 150 à 500 mg/kg.

   Guillermand préconise une dose réduite au dixième de celle d'isoniazide. Khamma et coll., 1966 : 8 mg par jour.

   Simonart (1967) estime que la dose de 100 mg de pyridoxine ne nuit pas à l'activité antituberculeuse de l'I.N.H.

2) La vitamine PP ne modifie pas le pouvoir antibiotique de l'isoniazide et a été utilisée à titre curatif à des doses comprises entre 400 et 1.000 mg/jour et à titre préventif à raison de 50 à 100 mg/jour.

3) L'acide glutamique peut également être administré ; cependant les doses préconisées, qui se situent dans le rapport 10/1, nécessitent l'absorption de quantités importantes.

   D'autres acides aminés peuvent être associés : on les réserve en général aux cas d'intolérance hépatique de l'isoniazide.

   Selon Chaptal et coll. (1960), la cortisone exercerait un effet préventif et même curatif sur les manifestations cliniques de l'intoxication. Ils émettent l'hypothèse de l'intervention des corticoïdes dans le métabolisme de la pyridoxine.

* * *

En résumé, la névrite optique due à l'isoniazide est rare puisque nous n'avons relevé que 6 cas décrits dans la littérature.

L'étiopathogénie en reste mystérieuse : on a évoqué les carences vitaminiques (Vitamine B_6, PP).

Les troubles de l'accommodation sont souvent transitoires. Les nystagmus et les parésies oculo-motrices extrinsèques apparaissent associées à des troubles neuro-psychiques lors d'une concentration élevée du produit dans le sang.

BIBLIOGRAPHIE

AHMAD, I., LEE, A., CLARK, J.A. — Isoniazid hypersensitivity reaction involving the eyes. *Dis. Chest.*, 1967, 5, 112.

BIEBL, J.P. et NIMITZ, H.J. — Studies on use of high dose of isoniazid : toxicity studies. *Amer. rev. Tuberc.*, 1954, 70, 430.

BIEBL, J.P. et VILTER, R.W. — a) Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *J. Amer. Med. Ass.*, 1954, 156, 1549.
b) Effects of isoniazid on vitamin B_6 metabolism : its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc. Soc. Exper. and Med.*, 1954, 85, 389.

BÖKE, W. et JANSSEN, G. — Untersuchungen zur frage der Sehnervenschädigung durch I.N.H. *Graefes Arch,* 1957, 158, 334.

CANNAT, A. — Possible induction of antinuclear antibodies by isoniazid. *Lancet,* 1966, 1, 185.

CHAPTAL, J., JEAN, R., CRASTES DE PAULET, A., BONNET, H., PETIT, H., GUILLAUMOT, R. — Accidents provoqués par l'isoniazide au cours des traitements prolongés de la tuberculose chez l'enfant. *Pédiatrie,* 1960, 15, 623.

CHARPER, J., LALLEMAND, M., TRUPHEME, R., LAURENDEAU-GIRAUD-MICHEL, O. — Intoxication aiguë volontaire par l'isoniazide. *Rev. tub.*, 1965, 29, 105.

COLLAS, R., MARISSAL, G., SEBBAG, V. — Tentative de suicide par l'isoniazide. *Rev. Tub.*, 1961, 25, 423.

DENIS, J. et coll. — Allergie à l'isoniazide. *Rev. Tub. (Paris),* 1966, 2-8, 294.

DUPONT, V., LISSAC, J., POCITALO, J.J. et SACHS, Ch. — Sur un cas d'intoxication aiguë par l'isoniazide. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1965, 116, 613.

ELLINGS, P. — Lungetuberkulos. *Ugeskr. Laeg.*, 1966, 128, 507.

GAMMON, G.C., BURGE, F.W. et KING, G. — Neural toxicity in tuberculous patients treated with isoniazid. *Arch. neurol. and psych.*, 1953, 70, 64.

GONNARD, P. — L'isonicotyl-hydrazone de phospho-pyridoxal. Rôle coenzymatique. *C. R. Acad. Sci.*, 1958, 246, 35.

GUILLERMAND, J. — Toxicité et effets secondaires de l'isoniazide. *Rev. prat. Paris,* 1963, 13, 2277.

HONEGGER, H. et GENEE, E. — Akkomodationsstörungen bei Behandlung mit Tuberkulostatika. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 155, 371.

INGLE, V.N. et al. — Stevens-Johnson syndrome, association of a combination of isonicotine acid hydrazide and throsemionbazane. *Indian Pediat,* 1965, 2, 305.

JADASSOHN, W., PAILLART, R., LOZERON, H., MAGGIORA, A. et HUNZIKER, N. — Toxicodermie médicamenteuse donnant l'image clinique et histologique d'un lupus érythémateux chronique provoqué par médicaments. *Dermatologica,* 1965, 131, 104.

JANSSEN, G., BÖKE, W. et EISKEN, S. — Untersuchungen zur klärung der Zentralen Nebenwirkungen inbesondere der Sehnervenbeteiligung, bei der I.N.H. - und Streptomycinebehandlung der Meningitis T.B.C. *Klin. Wschr.*, 1956, 34, 433.

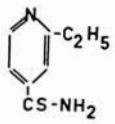
JOHNSON, W.J. — Biological acetylation of isoniazid. *Nature,* 1954, 174, 744.

KASS, I., MANDEL, W., COHEN, H. et DRESSLER, S.H. — Isoniazid as a cause of optic neuritis and atrophy. *J. Amer. Med. Ass.*, 1957, 164, 1740.

KATZ, S., GUWER, R., SCHMITH, B. et McCORNICK, G. — Peripheral neuritis due to hydrazide derivates. *Dis. Chest.*, 1954, 26, 264.
KEEPING, J.A. et SEARLE, C.W. — Optic neuritis following isoniazid therapy. *Lancet,* 1955, 269, 278.
KHANNA, B.K. et Al. — A clinical evaluation of efficacy of minimal dosage of pyridoxin in averting isoniazid - induced peripheral neuropathy. 1966, 63, 509.
MANDEL, W., COHN, M.L., RUSSEL, W.F. et MIDDELEBROOK, G. — Effects of para aminosalicylic acid on serum isoniazid levels in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, 91, 409.
MOLINA, C.L. — Les carences vitaminiques B chez les tuberculeux pulmonaires traités par les médications antibacillaires. *Sem. Hôp. (Paris),* 1963, 39, 1125.
OTT, TH., RABINOWICZ, TH. et MORAND, B. — Etude clinique et histopathologique d'un cas de polynévrite survenue au cours du traitement par l'isoniazide. *Rev. Neurol.*, 1959, 100, 103.
ROBITZAK, E.H. et SELIKOFF, I.J. — Hydrazine derivates of isonicotinic acid (Rimifon, Marsilid) in the treatment of active progressive caseous pneumonic tuberculosis (preliminary report). *Amer. J. Tuberc.*, 1952, 65, 402.
SAH, P. — Nicotinyl and isonicotinyl hydrazines of pyridoxal. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, 76, 300.
SEDAN, J. — Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse. *Ann. Oculist Paris,* 1965, 198, 212.
SIMONART, P. — *Pharmacadynamie et thérapeutique* (7e édition) 1967, Arscia Bruxelles, 627-631.
STEINER, F.A. et coll. — Beeinflussung des cerebralen Glutaminsaüre Stoffwechsel durch tuberkulostatische Hydrazide und Vitamin B_6. *Schwiz. Med. Wochenschr.*, 1966, 96, 1611.
SUTTON, P.H., BEATTIE, P.H. — Optic atrophy after administration of isoniazid with P.A.S. *Lancet,* 1955, 269, 650.
TUNNERHOFF, F.K., SCHWABE, H.K. et PETZOLD, J. — Kristische Bemerkungen zur Vitamin B_6 Anwendung in Rahmen der I.N.H. Therapia auf grund klinischen und Tierexperimenteller Beobachtungen. *Beit. Klin. Tuberk.*, 1960, 121, 618.
VAN OETTINGEN, W.F. — *Poisoning a guide to clinical diagnosis and treatment.* Ed. 2, 392. Saunders Co., Philadelphia, 1958.
VAN DER GRIENT, A.J. — *Antibacterial drugs. In : Side effects of drugs.* Vol. VI, L. Meyler and Herxheimer. Exc. Medica, Amsterdam, 1968.

§ 3. — ETHIONAMIDE

(Trecator ® - thioisonicotinamide)



L'éthionamide est, comme l'isoniazide un dérivé de l'acide isonicotinique.

Associé à l'isoniazide, il en accroît la toxicité en inhibant la réaction d'acétylation du produit (Johnson, 1954).

Actif per os, il est administré à la dose de 1g par jour pour l'adulte et 15 à 20 mg par kg et par jour pour l'enfant.

L'activité tuberculostatique est plus puissante que celle de la streptomycine. On le prescrit parfois d'emblée en cas de tuberculose aiguë ; il est plus souvent suppléant d'un tuberculostatique majeur en cas de souches résistantes.

Toxicité.

Les effets secondaires s'observent déjà à partir de 500 mg par jour. Ils rappellent ceux de l'isoniazide et nécessitent parfois l'arrêt du traitement.

1) L'éthionamide engendre un déficit en vitamine PP : acné, cheilite, **érythème des parties exposées** (Molina, 1963 ; Baran, 1966 ; Simon, 1966), **photosensibilisation cutanée** (Friedmann, 1966) ; Baran (1966) relève 4 cas d'alopécie.
2) L'hépatotoxicité est un sérieux écueil : les tests hépatiques sont perturbés dans 9 % des cas (Schwartz, 1966) avec ictère dans 1,3 à 2,7 % des cas (Pernod, 1965), surtout chez les sujets diabétiques (van der Grient, 1968).
3) Contrairement à ce qui s'observe avec l'isoniazide, la polynévrite est rare (Meyler, 1966). **La névrite optique** n'est mentionnée que par Meyler (1966) (3 cas sur 446 malades) et Henkes (1968).

L'éthionamide tend à être supplantée par un de ses dérivés :

Le Prothionamide (Trévintix ®)

— L'activité est légèrement supérieure.

— Le produit est mieux supporté. Les manifestations de toxicité cutanée et hépatique sont parfois transitoires et nécessitent rarement l'arrêt du traitement (Delaude et Albarède, 1969 ; Gerbaux et Barculard, 1965).

BIBLIOGRAPHIE

BARAN, R. — Les accidents cutanéo-muqueux de l'éthionamide. *Hôpital (Paris)*, 1966, 54, 445.

DELAUDE, A., ALBAREDE, J.L. — Les nouveaux antituberculeux. *Concours méd.*, 1969, 91, 429-435.

FRIEDMANN, H.E. — Lucite chez deux enfants traités par l'éthionamide. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1966, 73, 510-511.

GERBAUX, M.J. et BARCULARD, A. — Emploi des thiomides dans la tuberculose primaire et post-primaire de l'enfant à l'exclusion des méningites. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, 116, 1575.

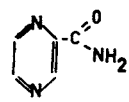
HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik*. Staflun's Wetenschappelijke uitgeversmaatschappij, Leiden, 1968.

JOHNSON, W.J. — Biological acetylation of isoniazid. *Nature, Lond.*, 1954, 174, 744-745.
MEYLER, L. — *Side-effects of drugs.* Excerpta medica foundation, 1966.
MOLINA, C. — Les carences vitaminiques B chez les tuberculeux pulmonaires traités par les médications antibacillaires. *Sem. Hôp. Paris,* 1963, 39, 1125-1131.
PERNOD, J. — Hepatic tolerance of ethionamid. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1965, 92/1, 39.
ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — Anti-tuberculosis drugs. *Pharm. Review* 1963, 15, 169-223.
SCHWARTZ, W.S. — Comparison of ethionamide with isoniazid in original treatment cases of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1966, 93/5, 685.
SIMON, E. — Tuberk. Tudöbet. (cité par Van der Grient), 1966.
VAN DER GRIENT, A.J. — *Antibacterial drugs. In : Sidde effects of drugs.* L. Meyler and A. Herxheimer. Exc. Medica Found., 1968.

§ 4. — PYRAZINAMIDE

(Pyrazine — 2 — carboxamide)

La pyrazinamide est un tuberculostatique de synthèse :



Son efficacité est intermédiaire entre celle du P.A.S. et de la streptomycine.

Il est administré per os à raison de 30 à 50 mg/kg et par jour.

Il est souvent associé à l'isoniazide qui retarde l'éclosion de souches résistantes vis-à-vis de la pyrazinamide.

Toxicité.

— L'hépatotoxicité limite l'emploi aux traitements de courte durée (Morrissey et Rubin, 1959 ; Fouquet et coll., 1965).

— Manifestations cutanées :
  — **photosensibilisation :** la peau exposée à la lumière prend une teinte rouge-brunâtre (To day's drug, 1963) ;
  — exanthème, urticaire (Fouquet et coll., 1965).

— L'hyperuricémie, les arthralgies sont peu fréquentes (U.S.P.H.S., 1959).

— Verwilghen et coll. (1965) signalent un cas d'anémie sidéroblastique.

Certains malades se plaignent d'une **sensation d'éblouissement** (To day's drugs, 1963), même à la lumière artificielle. Henkes (1968) émet l'hypothèse d'un abaissement du seuil d'excitation des bâtonnets de la rétine.

BIBLIOGRAPHIE

DELANDE, A., ALBAREDE, J.L. — Les nouveaux tuberculostatiques. *Concours Med.*, 1969, 91, 429-435.

FOUQUET, J., TEYSSIER, L., BACLE, Y. et F. CARRAT, R., LERENARD, J.L. — L'action antibacillaire, l'usage thérapeutique et les dangers du pyrazinamide. *Rev. Tuberc.*, 1965, 29, 930-949.

HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik.* Staflun's wetenschappelijke uitgeversmaatschappij, Leiden, 1968.

MORRISSEY, J.J. et RUBIN, R.C. — The detection of pyrazinamide induced liver damage by serum enzyme determinations. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1959, 80, 855-865.

ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — Antituberculosis drugs. *Pharm. review*, 1963, 15, 169-223.

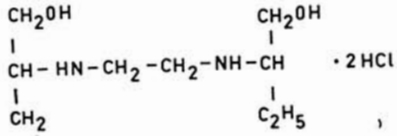
ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — To day's drugs : drugs for tuberculosis (continued). *Editorial Brit. Med. J.*, 1963, 1/5345, 1593-1594.

U.S.P.H.S. — Tuberculosis Therapy Trial : hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculosis patients. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1959, 80, 371-387.

VERWILGHEN, R., REYBROUCK, G., CALLENS, L. et COSEMANS, J. — Antituberculous drugs and Sideroblastic Anaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1965, 11, 92-98.

§ 5. — ETHAMBUTOL

L'éthambutol est l'isomère dextrogyre du dichlorhydrate de 2,2 (éthylène-diamino), 1 butanol. Sa formule chimique est la suivante :



L'activité antituberculeuse du produit a été étudiée in vitro par Karlson (1961), Delaude, Jorda, Moreau (1962).

L'éthambutol est un antituberculeux vis-à-vis duquel le Bacille de Koch ne présente pas de résistance croisée avec les autres tuberculostatiques. Une dose de 15 à 25 mg par kg et par jour assure un taux sanguin thérapeutique de 2 à 5 γ par ml de sérum.

La concentration maximale est atteinte 2 heures après l'administration orale (Pyle et coll., 1961 ; Thomas et coll., 1963 ; Place et coll., 1966).

Des souches résistantes apparaissent dès le troisième mois : 37,5 % après 3 mois pour Pyle et coll. (1965), après administration de 50 mg/kg/jour, 58 % après 6 mois, d'après Donomae et coll. (1966), si la posologie est de 1 g/kg/jour.

Aussi est-il généralement associé à d'autres tuberculostatiques.

Le Council of Drugs (1969) préconise Isoniazide + Ethambutol, associé éventuellement à un troisième tuberculostatique.

L'éthambutol préviendrait la résistance vis-à-vis de l'isoniazide (Schmidt, 1966).

L'éthambutol est éliminé par les urines sous forme active : 70 % endéans les 6 jours (Peets et coll., 1965). Aussi est-il intéressant en cas de tuberculose rénale.

Toxicité.

Le produit est bien supporté : quelques cas de rash cutané (Bobrowitz, 1966) avec prurit, des troubles neurologiques tels que céphalées, engourdissements et dysesthésies des membres inférieurs (Donomae et Yamamoto, 1966), des troubles digestifs mineurs tels que anorexie, nausées, vomissements et diarrhées (Bobrowitz,.1966 ; Donomae, Yamamoto, 1966 ; Ferebee et coll., 1966).

Les altérations **sanguines** (transaminases, acide urique, système hématopoïétique), les lésions rénales ou hépatiques sont exceptionnelles (Council on Drugs, 1969).

Nous avons vu récemment V.D. Yvette, 35 ans, soumise au traitement au Myambutol ® (25 mg/kg/jour) associé au Rimifon ® et à la Rifadine ®. Elle accuse des paresthésies périorbitaires, sensations de brûlures et de fourmillements fort gênantes. Nous ne notons aucune autre manifestation de toxicité oculaire vis-à-vis des médicaments. La suppression du Myambutol ® est suivie d'une disparition complète des paresthésies en 15 jours.

* * *

La toxicité oculaire reste en fait l'écueil principal du traitement, en particulier : la névrite optique :

I. — **Névrite rétrobulbaire périaxiale,** avec rétrécissement concentrique des isoptères périphériques et parfois quadranopsie : 2 cas de Leibold (1966), 3 cas de Pahlitzsch et Tiburtius (1969) sans diminution de vision, sans dyschromatopsie ni autres anomalies oculaires. Les altérations du champ visuel sont détectées de 46 à 186 jours après le début du traitement et ont régressé entre 19 et 116 jours, après l'arrêt du médicament.

II. — **Névrite rétrobulbaire axiale,** avec scotome central ou paracentral relatif, puis absolu (Bouzas et coll., 1970) englobant parfois la tache aveugle (Harada, 1963). C'est la forme la plus fréquente. La tache aveugle peut-être élargie. La **périmétrie statique** révèle un abaissement de la pointe maculaire avant la baisse d'acuité visuelle photopique (Pesme-Rochet, 1970).

La vision mésopique est toutefois déjà perturbée.

La toxicité pour le nerf optique semble fonction de la dose administrée.

D'après Pyle (1966), les doses inférieures à 20 mg/kg n'entraînent pas de trouble visuel. Entre 20 et 30 mg/kg, 3,1 % des sujets accusent une baisse de vision. Aux doses supérieures, l'intoxication est fréquente (Leibold). La chute de l'acuité visuelle peut aller jusqu'aux mouvements des mains avec une dose de 50 mg/kg/jour (Leibold, 1966 ; Carr et Henkind, 1960).

Par contre, le délai d'apparition des manifestations de névrite rétrobulbaire est variable et n'est pas proportionnel à la posologie : de 21 jours dans un cas de Pahlitzsch Tiburtius (1969) à 26 mois pour Place et coll. (1966) ; le plus souvent endéans les 6 premiers mois.

A **l'examen ophtalmoscopique :**

1) la papille peut être normale, malgré le déficit visuel ;
2) ou bien elle est décolorée (Harada, 1963 ; Leibold, 1966 ; Bouzas, 1970 ; Pesme-Rochet, 1970).

La décoloration de la papille est définitive même en cas de récupération fonctionnelle.

III. — **L'atteinte du nerf optique** peut se manifester sous forme d'une « **papillite** » (Carr et Henkind, 1962 ; Darken et Matson, 1966 ; Yamamoto, 1966 ; Miyata, 1969 ; Bouzas et coll., 1970 ; Pesme-Rochet, 1970). La papille est hyperhémiée, à bords estompés, les veines sont dilatées. Quelques flammèches hémorragiques apparaissent autour du disque papillaire. Elles peuvent constituer un signe prémonitoire (Miyata, 1968) de papillite.

IV. — Une quatrième manifestation toxique apparaît parfois de façon isolée (1 cas de Pahlitzsch Tiburtius, 1965), plus souvent associée à la baisse de vision et au scotome central (Bouzas et coll., 1970 ; Bobrowitz, 1966 ; Carr Henkind, 1962 ; Leibold, 1966 ; Pahlitzsch Tiburtius, 1969 ; Place et coll., 1966). C'est la **dyschromatopsie acquise pour le vert** et parfois le rouge (Bouzas).

Subjectivement (Leibold), le vert est vu blanc ou gris, le rouge est perçu rose. Parfois les objets paraissent gris (1 cas de Place, Peets et coll., 1966) ou bruns (1 cas de Pyle, Pfuetze, Pearlman, de la Huerga, Huble, 1966). Au test de Farnsworth, Pesme-Rochet a détecté une **deutéranomalie** dans un cas, et un « Farnsworth très perturbé » chez un autre malade.

Le tracé électro-rétinographique est normal (Bobrowitz, 1966 ; Carr et Henkind, 1962 ; Place et coll., 1969 ; Solè et coll., 1969).

* * *

La récupération visuelle après interruption du traitement varie en fonction de l'importance du déficit : de quelques jours, à 11 mois chez un patient de Leibold. Carr, Henkind (1962), Leibold (1966), Pahlitzsch Tiburtius (1969) signalent même une aggravation passagère du déficit visuel durant les 14 à 30 jours qui suivent l'arrêt de la thérapeutique.

L'arrêt tardif du traitement (1 mois après l'apparition de l'intoxication) n'empêche plus la détérioration progressive de la vision, comme si, à un certain stade évolutif, l'intoxication provoquait des désordres anatomiques irréversibles. Inversément, dans 2 cas de manifestations discrètes d'intoxication, Pahlitzsch et Tiburtius (1969) ainsi que Baba et Azuma (1967) ont observé la disparition définitive des scotomes centraux relatifs malgré la poursuite du traitement ; Bouzas et coll. (1970) n'ont constaté qu'une très faible progression des troubles oculaires chez des patients intoxiqués où la thérapeutique a été administrée sans discontinuité pendant une période variant entre 1 ½ et 7 mois après l'apparition des premières manifestations toxiques.

Signalons également que la reprise du traitement aux mêmes doses ou à des doses inférieures (Bobrowitz, 1966; Martino, Lamberti, 1965; Place, Peets, Buyske, Little, 1966 ; Pyle, 1966) après la disparition des signes d'intoxication n'entraîne pas nécessairement la réapparition des signes d'intoxication.

La pathogénie de la névrite optique est encore énigmatique. Les expériences sur les animaux n'ont fait que confirmer la toxicité oculaire après usage prolongé d'éthambutol, sans pouvoir en préciser la pathogénie. Chez le chien, Kaiser (1962, 1963) a constaté une décoloration du tapetum lucidum, parfois totale à des doses élevées. Schmidt (1966) a déclenché des manifestations toxiques oculaires et

neurologiques chez le singe en administrant de 800 à 1.600 mg d'éthambutol par kg.

L'examen anatomopathologique a révélé la présence de lésions dégénératives du nerf optique et du chiasma.

* * *

Nous avons suivi 761 malades traités par l'éthambutol à la clinique universitaire de Pellenberg (Louvain) depuis l'année 1968.

La posologie est de 25 mg par kg et par jour, réduite à 15 mg par kg et par jour au bout de 6 semaines.

L'éthambutol est associé à d'autres tuberculostatiques, le plus souvent l'isoniazide.

Les malades ont subi des contrôles ophtalmologiques réguliers pendant une durée moyenne de 6 mois, allant parfois jusqu'à 2 ans.

Sur les 761 malades, 14 ont accusé un trouble visuel en cours de traitement, soit 1,8 %.

1. Nous sommes frappés par le fait que, parmi les 14 malades, 4 sont alcooliques et 4 autres diabétiques ; 2 malades présentent une affection cardiaque.

Le mauvais état général, en particulier à la suite de diabète et d'alcoolisme accroît le risque d'intoxication. L'interruption du traitement n'entraîne pas une récupération visuelle intégrale chez les alcooliques.

2. Chez 4 malades, les manifestations oculaires se réduisent à un « trouble de la vision » malgré une acuité visuelle de 10/10. Il faut y être attentif.

Voici une observation :

C... Petrus, 79 ans, diabétique est atteint de tuberculose pulmonaire.

Depuis le 23 mars 1971, il reçoit une dose journalière de 1.600 mg d'éthambutol, associé à 600 mg de Rimifon.

Le 30 septembre 1971, il accuse un trouble de la vision.

L'acuité visuelle atteint 10/10 après correction de l'aphaquie à l'œil droit.

Une cataracte hypermature réduit l'acuité visuelle à la perception lumineuse à l'œil gauche.

Le champ visuel, au périmètre de Goldmann, est complet et il n'y a pas de scotome central pour les couleurs aux tests d'Ishiara. Mais la périmétrie statique révèle l'absence du pic maculaire.

La papille du nerf optique est normale. Il n'y a pas de rétinopathie diabétique.

L'interruption du traitement entraîne la disparition du trouble visuel subjectif et le pic maculaire se dessine à la périmétrie statique après 1 mois.

Il est donc important de contrôler la fonction du faisceau maculaire à la périmétrie statique chez les sujets qui accusent un « trouble visuel », même si l'acuité visuelle est normale aux optotypes et la perception des couleurs conservée.

3. Un malade, K..., alcoolique, a déjà présenté des manifestations de polynévrite au cours du traitement par l'isoniazide. Il est traité depuis 4 mois à l'éthambutol associé à l'I.N.H.

L'acuité visuelle est réduite à 1/10 à chaque œil, avec scotome central pour les couleurs et décoloration des papilles du nerf optique. Le traitement à l'éthambutol et l'isoniazide est interrompu et la vision remonte à O.D. 5/10 ; O.G. 6/10 en 1 mois.

4. N... est traité depuis 4 mois à l'éthambutol pour tuberculose pulmonaire.

Il accuse un « trouble de la vue ». L'acuité visuelle atteint 10/10 à chaque œil. Il commet de nombreuses erreurs à la lecture des tables d'Ishiara. La papille du nerf optique est normale.

Un mois après l'arrêt du traitement, la perception des couleurs est normale, mais il y a une légère décoloration de la papille.

5. La rétinographie représentée par la fig. 1 est celle de V... D... traité depuis 4 mois à l'éthambutol.

L'acuité visuelle est réduite à 3/10 et 1/10. Il y a un scotome central. La papille est décolorée à chaque œil.

6. Un malade, V..., éthylique est examiné le 132e jour de traitement pour tuberculose.

Il accuse une chute brutale de vision. L'acuité visuelle atteint 1/200 à l'œil droit et 4/10 à l'œil gauche. Il y a un déficit campimétrique homonyme gauche et une mauvaise perception des couleurs au test d'Ishiara.

L'examen ophtalmoscopique révèle une œdème de la papille avec suffusions sanguines aux deux yeux. Nous ne pouvons imputer avec certitude l'œdème de la papille à la toxicité de l'éthambutol.

L'arrêt du traitement n'a pas entraîné de modification du fond d'œil ni d'amélioration de l'acuité visuelle au bout de 4 mois, malgré l'administration de vasodilatateurs, de corticoïde et de vitamine B.

Nos soupçons reposent sur trois faits :

1) L'œdème de la papille n'existait pas au début du traitement ;
2) Il y a un scotome central pour les couleurs à l'œil gauche dont l'acuité visuelle est encore suffisante pour la perception des tests. La perception des couleurs était normale au début du traitement ;
3) L'examen neurologique, l'E.E.G., le scanning aux radio-isotopes, l'artériographie intracarotidienne, n'ont pas permis de déceler une lésion tumorale ou inflammatoire intracrânienne susceptible de déclencher l'œdème de la papille.

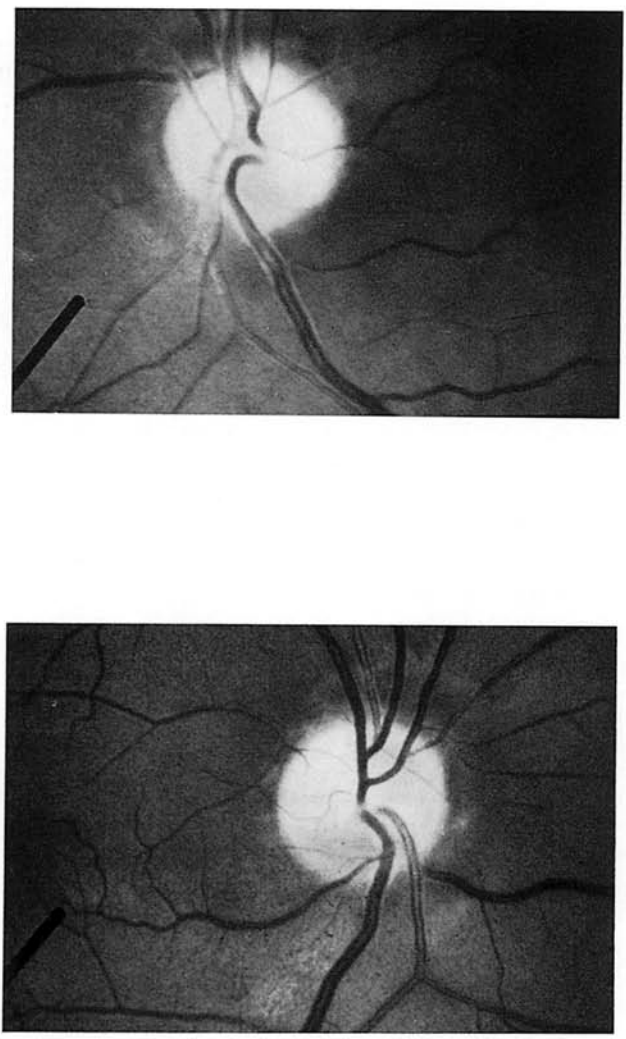


Fig. 1.
Névrite optique par éthambutol

1) La forme lévogyre du produit est moins active (Thomas, Baughn, Wilkinson, Shepaerd, 1961) et plus toxique pour l'homme que la forme dextrogyre (Carr et Henkind, 1961). Aussi le mélange racémique est-il toxique (Vérin et coll., 1971).

2) La dose journalière administrée représente le facteur le plus influent sur l'apparition de la névrite optique. Depuis l'adoption quasi universelle d'une dose journalière de 25 mg/kg, les accidents toxiques sont devenus rares (tableau 1).

Récemment, Saraux a eu l'occasion d'observer une intoxication chez un homme de 30 ans traité depuis 16 mois à la dose de 1,25 g par jour ! L'acuité visuelle est réduite à 3/10 à chaque œil. Il y a un déficit de la perception des couleurs dans l'axe rouge-vert. L'arrêt du traitement est suivi en quelques semaines d'une récupération visuelle à 10/10.

Tableau 1

Auteurs	*Dose journ. par kg*	*Fréquence*
Carr, Henkind (1962)	90-100 mg	44 % (18 cas)
Pyle et coll. (1966)	90-100 mg	60 % (15 cas)
Place et coll. (1966)	50 mg	43 % (7 cas)
Pyle et coll. (1966)	50 mg	33 % (6 cas)
Leibold (1966)	43 mg	18,5 % (59 cas)
Bobrowitz (1966)	15-30 mg	1,1 % à 2,7 % (111 cas)
Bobrowitz et coll. (1966)		
Bouzas et coll. (1970)	15-30 mg	7,7 % (180 cas)
Corpe, Blalock (1966)	15-30 mg	6 % (118 cas)
Darken, Mattson (1966)	15-30 mg	6 % (1656 cas)
Delaude, Albarede (1969)	15-30 mg	1 % (100 cas)
Donomae et coll. (1966)	15-30 mg	1,6 % (187 cas)
Ferebee et coll. (1966)	15-30 mg	2,8 % (209 cas)
Leibold (1966)	15-30 mg	3,5 % (59 cas)
Martino (1965)	15-30 mg	4,4 % (45 cas)
Miyata (1966)	15-30 mg	3,5 % (421 cas)
Pahlitzsch H. et coll. (1969)	15-30 mg	2,6 % (300 cas)
Place et coll. (1966)	15-30 mg	2,5 % (16 cas)
Pyle et coll. (1966)	15-30 mg	2,4 % à 2,7 % (143 cas)
Modave et coll. (1967)	25 mg	2,75 % (36 cas)
Pesme-Rochet (1970)	25 mg	1 % (300 cas)
Statistique personnelle	25 mg	1,8 % (761 cas)

Le taux moyen de 4,2 % sur un total de 4.125 sujets (tableau 1) traités à des doses inférieures à 50 mg est un maximum, parce que dans certaines observations les manifestations imputées à l'éthambutol

se limitent à un « trouble visuel passager » et ne tient pas compte des auteurs, tels que Corpe et coll. (1965), Solé et coll. (1969) qui n'ont observé aucun cas de manifestation toxique dans leurs séries de malades.

3. Les sujets diabétiques semblent prédisposés à la névrite optique par éthambutol. Carr, Henkind (1962), Place Peets, Buyske, Little (1966), Scialdone, Pantalone (1966) l'ont observé comme nous. Bouzas, Kokkinakis, Papadakis, Daikos (1970) pensent qu'il s'agit d'une coïncidence, car dans leur série de 180 malades, aucun des 7 diabétiques n'a été « intoxiqué » par l'éthambutol. Le fait mérite toutefois d'être souligné, à cause de la fréquence de l'association tuberculose-diabète.

Il est évident que la néphropathie des diabétiques, même infraclinique (Pyle) favorise l'accumulation de l'éthambutol dans l'organisme. Les taux sanguins sont nettement élevés si la fonction rénale est altérée (Pyle et coll., 1966).

4. L'alcoolisme (Carr et Henkind, 1962 ; Bobrowitz et Robins, 1966 ; Pyle et coll., 1966) et le tabagisme (Carr et Henkind, 1962 ; Scialdone et coll., 1966) prédisposent également à l'intoxication par l'éthambutol, Pahlitzsch et Tiburtius (1969) font le rapprochement avec la névrite alcoolique : l'éthambutol est un butanol. Comme pour l'intoxication alcoolique, il y a un facteur de sensibilité individuelle !

La névrite nicotino-alcoolique stabilisée, n'est toutefois pas aggravée par l'éthambutol. La récupération visuelle après arrêt du traitement est moins bonne chez les alcooliques que nous avons examinés.

5. Place, Peets, Buyske, Little (1966) émettent l'hypothèse d'un facteur angiospastique pour expliquer l'apparition brutale, à trois reprises, d'une importante baisse visuelle chez une de leur malade. Après récupération, le traitement, associé à 25 mg de Tolazoline par jour, a pu être repris sans récidive du trouble visuel.

6. Buyske et coll. (1966) ont émis l'hypothèse d'un effet chélateur de l'éthambutol pour le cuivre et le zinc, responsable de sa toxicité. La déperdition de ces 2 ions métalliques par les tissus oculaires d'animaux d'expérience n'a pu être recherchée chez l'homme. Toutefois, Place et coll. (1966) ont relevé une augmentation de la concentration du zinc dans les urines chez l'homme, mais pas de modifications du taux du cuivre sanguin.

7. L'analyse histo-pathologique d'un globe oculaire a révélé à Pahlitzsch et Tiburtius (1969) un œdème diffus du nerf optique, sans migration cellulaire ni prolifération gliale. Ces faits expliquent la restitution fonctionnelle après arrêt du traitement.

* * *

Notre expérience personnelle et les faits recueillis dans la littérature nous autorisent à quelques conclusions :

L'éthambutol, tuberculostatique puissant et utilisé sur une vaste échelle, est bien supporté et, aux doses thérapeutiques de 25 mg/kg, la toxicité pour le nerf optique est faible. L'exploration fonctionnelle régulière de la région centro-coecale et de la perception des couleurs est toutefois indiquée. L'interruption du traitement lors des premières manifestations de toxicité entraîne la récupération fonctionnelle intégrale. La reprise du traitement est parfois possible. Le diabète, l'éthylisme, la néphropathie et le grand âge exposent à l'intoxication.

Le mécanisme intime de l'intoxication est encore mystérieux.

BIBLIOGRAPHIE

BABA, H., AZUMA, Y., FUTAMURA, H. et MIYATA, Y. — Clinical studies of D - 2 - 2' (éthylène-diamino) di-1-butanol (éthambutol or ebutol). 2. Studies ont the side-effects. *Kekkaku,* 1967, 42 (cité par Bouzas et coll. 1970).

BOBROWITZ, I.D. — Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.,* 1966, 135, 904.

BOBROWITZ, I.D. et ROBINS, D.E. — Ethambutol-Isoniazid versus P.A.S.-Isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1966, 135, 910.

BOUZAS, A., KOKKINAKIS, K., PAPADAKIS, G. et DAIKOS, G. — La toxicité oculaire de l'éthambutol. *Ophthalmologica* Basel, 1970, 161, 361.

BUYSKE, D.A., STERLING, W. et PEETS, E. — Pharmacological and biochemical studies on ethambutol in laboratory animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1966, 135, 711.

CARR, R.E. et HENKIND, P. — Ocular manifestations of ethambutol : toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculous drug. *Arch. Ophthal.,* 1962, 67, 566.

CORPE, R.F. et BLALOCK, F.A. — Multi-drug therapy including ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis. *Ann N.Y. Acad. Sci.,* 1966, 135, 823.

CORPE, R.F. et BLALOCK, F.A. — Retreatment of drug resistent Tuberculosis at Battey State Hospital. *Dis. chest.,* 1965, 48, 305.

COUNCIL ON DRUGS. — Evaluation of a new antituberculous agent. Ethambutol hydrochloride (Myambutol). *J. Amer. Med. Ass.,* 1969, 208, 2463.

DARKEN, M.A. et MATTSON, D.H. — Myambutol (ethambutol). *Clinical summary n° 3. Medical research Section, Lederle Laboratoires* (1966).

DELAUDE, A., ALBAREDE, J.L. — Les nouveaux antituberculeux. *Concours méd.,* 1969, 91, 429.

DELAUDE, A., JORDA, M.F. et MOREAU, G. — Action de l'éthambutol sur la tuberculose expérimentale du Cobaye. *Rev. Tuberc.,* 1962, 26, 519.

DONOMAE, I. et YAMAMOTO, K. — Clinical evaluation of ethambutol in pulmonary tuberculosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1966, 135, 849.

FEREBEE, S.H., DOSTER, B.E., MURRAY, F.J. — Ethambutol : a substitute for paraaminosalicylic acid in regimens of pulmonary tuberculosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1966, 135, 910.

HARADA, I. — Two cases of neuritis retrobulbaris due to orally administred ethambutol. *Folio Ophtal. Jap.*, 1963, 14, 278.

HONEGGER, H. et GENEE, E. — Akkomodationsstörungen bei Behandlung mit Tuberkulostatika. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 155, 371.

KARLSON, A.G. — Therapeutic effect of ethambutol (dextro - 2 - 2' (éthylène diimino) di-1-butanol) on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Amer. Rev. Dis.*, 1961, 84, 902.

KAISER, J.A. — Tapetal depigmentation in dogs produced by ethylen-diamines. *Fed. proc.*, 1963, 22, 369.

KAISER, J.A. — Toxicology of Ethambutol : long term studies in dogs. *Pharmacologist*, 1962, 4, 176.

LEIBOLD, J.E. — The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 904.

MARTINO, A., LAMBERTI, O. — Effecti di un nuovo farmaco antitubercolare di sintesi (etambutolo) sull'apparto visivo. *Arch. Ottal.*, 1965, 69, 187.

MIYATA, Y. — Ethambutol ocular toxicity. Retinal hemorrhage seen in 2 cases. *J. Clin. Ophthal. Tokyo*, 1969, 23, 1427.

MODAVE, J.L., PUFFET, E., MOLA, V. et STEYAERT, J. — Essai de l'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique rebelle aux thérapeutiques antérieures. Résultats préliminaires. *Louvain Méd., 1967, 86, 7*, 415.

PAHLITZSCH, H. et TIBURTIUS, H. — Augenuntersuchungen bei Behandlung mit dem neuen Tuberkulostatikum Ethambutol-dihydrochlorid Lederle (Myambutol). *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 154, 228.

PEETS, F.A., SWEENEY, W.H., PLACE, V.A. et BUYSKE, D.A. — The absorption, excretion and metabolic fate of ethambutol in man. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1965, 91, 51.

PESME-ROCHET, D. — *Thèse*, Bordeaux, 1970.

PLACE, V.A., PEETS, E.A., BUYSKE, D.A., LITTLE, R.D. — Metabolic and special studies of ethambutol in normal volunteers and tuberculosis patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 775.

PYLE, M.H. — Ethambutol in the retreatment and primary treatment of tuberculosis : a four year clinical investigation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 835.

PYLE, M.H., PFUETZE, K.H., PEARLMAN, M.D., DE LA HUERGA, J. et HUBBLE, R.H. — A four year clinical investigation of ethambutol in initial and retreatment cases of tuberculosis. Efficacy, toxicity and bacterical resistance. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1966, 93, 428.

SARAUX, H. — Les névrites optiques par intoxications médicamenteuses. *Communicat. à la Société Méd. Vétérinaire*, 17 décembre 1970.

SCIALDONE, D., PANTALONE, T. — Comportamento dell'apparato oculare in soggetti trattati con un nuovo farmaco antitubercolare di sintesi (E.M.B.). Richerche cliniche. *Ann. ottal.*, 1966, 92, 1149.

SCHMIDT, I.G. — Central nervous system effects of ethambutol in monkeys. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 759.

SCHMIDT, L.H. — Studies of the antituberculosis activity of ethambutol in monkets. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 747.

SOLE, P., MOLINA, L., ROUHER, F. — Résultat d'une exploration systématique chez des malades traités par éthambutol. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1969, 69, 47.

THOMAS, J.P., BAUGHN, C.O., WILKINSON, R.G. et SHEPERD, R.G. — A new synthetic compound with antituberculous activity in mice.

VERIN, Ph., PESME, D., YACOUBI et MORAX, S. — Toxicité oculaire de l'éthambutol. *Arch. d'Ophtal.*, 1971, 31, 669.

WALSH, F.B. — *In clinical neuro ophthalmology*. Williams and Wilkins Co., Baltimore Md., 1957, 300-303.

YAMAMOTO, K. — Side effects following the ethambutol therapy with special reference to that in eye. *Unpublished Spec. Ref. to Loderle laboratoires*, (1966).

§ 6. RIFAMPICINE

La rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine.

Il s'agit du (méthyl - 4 - pipérazinyl - 1 - imino - méthyl - 3 - rifamycine).

Cet antibiotique possède un large spectre d'action sur les germes gram + et — et a un pouvoir bactéricide sur le bacille de Koch (Delaude, Albarède, 1969). Son activité est comparable à celle de l'isoniazide (Hofmann, 1968) grâce au pouvoir de diffusion et à la lenteur de l'excrétion par les voies biliaires.

Effets secondaires : A la dose de 15 mg/kg/jour en une seule prise, la rifampicine est remarquablement bien supportée. Quelques troubles digestifs mineurs (Delande, Albarède) ont été signalés. L'ictère est exceptionnel (Lesobre et coll., 1969 ; Sehn, 1970).

BIBILIOGRAPHIE

BICKEL, G. — Le traitement chimiothérapique de la tuberculose. *Med. et Hyg. Genève,* 1969, 27, 22.

DELAUDE, A., ALBAREDE, J.L. — Les nouveaux antituberculeux. *Concours Med.,* 1969, 91, 429.

DEZULLIAN, V., SERRAHINGA, M.G. et MAFFII, G. — Pharmacology and toxicology of rifamide. *Tox. appl. pharmacol.,* 1966, 8, 126.

HOFMANN, F. — Monotherapie chroniscer Lungentuberkulosen mit Rimactan. *Schweiz, med. Wschr.,* 1968, 98, 1363.

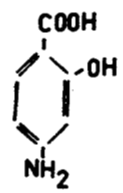
LESOBRE, R., RUFFINO, J., TEYSSIER, L., ACHARD, F. et BREFORT, G. Les ictères au cours du traitement par le rifampicine (12 observations). *Rev. tuberc. Paris,* 1969, 33, 393.

SEHN, G. — Rifampicin und Leberbeschadigung. *Prax. pneumol.,* 1970, 24, 439.

§ 7. ACIDE PARAMINOSALICYLIQUE

P.A.S.

(acide-2-hydroxy-4-aminobenzoïque)



En 1946, Lehman réalise la synthèse de l'acide paraminosalicylique ou P.A.S. Le P.A.S. présente le double intérêt de renforcer l'action antituberculeuse de la streptomycine et de retarder l'éclosion de souches streptomycino-résistantes.

L'activité bactériostatique ne se manifeste qu'à des doses élevées : 15 à 30 g par jour.

Toxicité.

La toxicité du P.A.S. est faible.

1) Depuis Tapie et coll. (1949) on sait que les manifestations les plus fréquentes sont une réaction fébrile, céphalées, urticaires fugaces. Ces malaises disparaissent dès que le traitement est interrompu.

   La **blépharite** fut la première manifestation d'une dermatie exfoliative généralisée dans un cas de Ohara (1956).

   L'**œdème des paupières et des lèvres,** est parfois associé à des manifestations générales rappelant la mononucléose infectieuse (angine, adénite, splénomégalie) avec réaction de Paul et Bunell négative, mais test cutané au P.A.S. positif (Van Ketel, 1963), Pohjola et Horsmanheimo (1966) observent un syndrome de **Stevens-Johnson** avec séquelles oculaires : xérosis ; atrésie des points lacrymaux. Lebas (1959) retient le P.A.S. comme agent responsable de **toxidermies bulleuses.**

2) En dehors des manifestations allergiques, le P.A.S. serait susceptible de **réduire le pouvoir d'accommodation** (Honneger et Genée, 1969). Le trouble se manifesterait dès le début du traitement et serait transitoire.

3) Le seul cas de **névrite optique** rapporté dans la littérature est celui de Steiner (1951) : réduction de l'acuité visuelle à ¼ avec scotome relatif pour les couleurs. Steiner attribue la neuro-toxicité au m-aminophénol, produit de décarboxylation du P.A.S. (?).

4) Quelques cas d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, d'anémie mégaloblastique, de thrombocytopénie, de méthémoglobinémie ont été attribués au P.A.S. (Palva, 1965 ; Palva et Heinivaara, 1966 ; Mastella et coll., 1966 ; Maqsudur Rahman et coll., 1966 ; Gillet et Namèche, 1967).

5) L'**hépatotoxicité** est franche chez les sujets qui présentent des manifestations d'allergie cutanée au P.A.S. (De Marinis, 1965 ; Meyler, 1966).

6) La néphrotoxicité est signalée : albuminurie, hématurie. Meyler relate le cas d'une dégénérescence amyloïde mortelle avec une accumulation de P.A.S. et de ses métabolites dans le rein.

BIBLIOGRAPHIE

Acide Paraminosalicylique

CHANDRAS. — Psychotic reaction to paraaminosalicylic acid. *J.A.M.A.*, 1963, 40, 229.

DANCEY, R.J. — Cardiac hypersensitivy to P.A.S. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1963, 87, 455.

DE MARINIS, A. — Ittero da P.A.S. *Riv. Tuberc.*, 1965, 13, 288.

HONNEGER, H. et GENEE, E. — Akkomodationstörungen bei behandlung mit Tuberkulostatika. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 155, 371.

LEBAS, P. — Les syndromes oculo-cutanés. *Rapport Soc. Belge d'Ophtalmol. n° 124*, 1959, 1.

MAQSUDUR RAHMAN, K.M. et coll. — Haemorrhages en P.A.S. therapy. *Medicus (Karachi)*, 1966, 31, 337 (cité dans Meyler et Herxheimer « Side effects of drugs », 1968).

MASTELLA, G. et coll. — Metemoglobinemia ed anemia emolitica da trattamento infusivo con acido para-amino-salicilico. *Fracastoria*, 1960, 59, 702 (cité dans Meyler et Hexheimer « Side effects of drugs », 1966).

MEYLER, L. — Side effects of drugs. *Excerpta Medica foundation*, Amsterdam 1966, p. 256.

OHARA, H. — Blepharitis squamosa occured before dermatitis exfoliativa caused by P.A.S.-Ca and streptomycin. *J. Clin. Ophthal., Tokyo*, 1956, 10, 1421.

PALICH-SZANTO, O. — Uber toxische Wirkung der Paraaminosalizielsaüre (P.A.S.). *Kl. Mbl. Augenheilk*, 1952, 120, 574.

PALVA, I.P. — Drug induced malabsorption of vitamine B_{12}. *Scand. Journ. hemat.*, 1966, 3, 149.

PALVA, I.P. et HEINIVAARA, O. — Drug induced malabsorption of vitamin B_{12}. *Scand. Journ. Haemat.*, 1966, 3, 33.

PIERCE, M.K., GOLDBERG, J.L. et BROOKS, C.J. — A direct approach for transposition of the parotid duct. *Arch. Ophthal., Chicago*, 1960, 64, 566.

POHJOLA, S. et HORSMANHEIMO, A. — Keratis sicca after erythema exsudativum multiforme caused by P.A.S. (case report). *Acta Ophthal. Kbh.*, 1966, 44, 415.

ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — Antituberculosis drugs *Pharm. Rev.*, 1963, 15, 169.

RYCROFT, B. — The surgery of ocular pemphigus. *Proc. Roy. Soc. med.*, 1961, 54, 111.

SEDAN, J. — Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse. *Ann. oculist., Paris*, 1965, 198, 212.

SIMONART, A. — *Pharmacodynamie et thérapeutique*. Ed. Arscia S.A., Bruxelles, 1967 (7e édition).

STEINER, Ch. — Un cas d'intoxication par P.A.S. et produits analogues. *Soc. Ophtal. Est France*, 1951, 527.

TAPIE, J., LAPORTE, J., MONNER, J. et BOUISSOU, H. — Réactions fébriles et manifestations d'intolérance au cours d'un traitement par l'acide paraminosalicylique. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1949, p. 1261.

TO DAY'S DRUGS. — Drugs for tuberculosis (continued). *Editorial Brit. med. J.*, 1963, 1/5345, 1593.

VAN KETEL, W.G. — Een ernstige overgevoeligheidsreactie bij het gebruik van P.A.S. en isoniazide. *Ned. t. Geneesk.*, 1963, 107, 952.

VERAN, P., GUIMBRETIERE, J., MOIGNETTEAU, Ch., COTTIN, S. et CRIQUET, R. — Découverte d'anticorps circulants spécifiques au cours de choc au P.A.S. (circonstances cliniques et intérêt thérapeutique). *Rev. tuberc. Paris*, 1962, 26, 829.

§ 8. KANAMYCINE

Extraite des cultures des Streptomyces kanamycetus, la kanamycine a un large sprectre antibiotique.

Sa formule chimique est apparentée à celle de la streptomycine. Son intérêt thérapeutique est limité par sa toxicité, comparable à celle de la néomycine.

— Manifestations allergiques : cutanées, rash maculo-papulaire ; **syndrome de Lyell** (cfr. chap. XXII).
Rarement choc anaphylactique (Bickel, 1969).

— Toxicité pour le nerf VIII. La Kanamycine a une toxicité très marquée pour la cochlée, mais respecte le vestibule (Voisin et Auvert).
La surdité est irréversible (Staudt, 1967 ; Bickel, 1969).
Finegold (1958) recommande l'arrêt du traitement dès les premiers signes de déficience de perception des sons aigus.
Les troubles vestibulaires discrets se traduisent par une démarche incertaine. Il n'y a pas de nystagmus (Standt, 1967).
L'insuffisance rénale augmente le risque d'intoxication et le produit est néphrotoxique (Gleason et coll., 1963).

— La Kanamycine a un effet **curarisant.**

— Céphalées, agitation peuvent s'accompagner de **« sensations visuelles bizarres »** sans manifestations objectives (Finegold, 1958 ; Staudt, 1969).

BIBLIOGRAPHIE

BICKEL, G. — Le traitement chimiothérapique de la tuberculose. *Méd. et Hyg., Genève,* 1969, 27, 22.

FINEGOLD, S.M. — Kanamycin *Arch. Intern. Méd.,* 1959, 504, 15-28.

FINEGOLD, S.M., WINFIELD, M.E., ARONSOHN, R.B., HEWITT, W.L. et GUZE, L.B. — Clinical experience with kanamycin. *Ann. N.Y. Acad. Sc.,* 1958, 76, 318.

GLEASON, D.M., GIRGIS, A.S. et LATTINIER, J.K. — Effects of kanamycin on genito-urinary tuberculosis : results with a low dosage regimen. *J. Urol. (Baltimore),* 1963, 90, 102.

MEYLER, L. — *Side effects of drugs.* Excerpta Medica Foundation, Amesterdam, 1966.

MOREL, L., CALVET, J. et COLL, G. — Accidents avec la kanamycine. *Poumon,* 1964, 19, 83.

REAM, G.R. — Respiratory and cardiac arrest after intravenous administration of kanamycin with reversal of toxic effects by neostigmine. *Ann. Intern. med.,* 1963, 59, 384.

SIMONART, A. — *Pharmacodynamie et thérapeutique.* Arscia éd., Bruxelles, 1967.

STAUDT, N. — Uber Vestibularisschäden nich Behandlung mit Prëparaten der Streptomycesgruppe. *H.N.O. Berl.,* 1967, 15, 139.

TO DAY'S DRUGS. — Drugs for tuberculosis (continued). *Editorial Brit. med. J.,* 1963, 1, 1593.

§ 9. VIOMYCINE

Extraite des cultures des Streptomyces puriceus, la viomycine a une toxicité comparable à celle de la streptomycine, avec une efficacité légèrement inférieure vis-à-vis du Bacille de Koch (Robson et Sullivan, 1963). Résistance croisée avec la Kanamycine.

Toxicité.

— Manifestations allergiques : urticaire, éosinophilie, **syndrome type Lyell** (chap. XXII).

— Toxicité cochléaire et vestibulaire entre le 40e et le 80e jour de traitement (Aubry et Pialoux, 1959).

Les troubles de l'audition ne régressent que partiellement après interruption du traitement. Les troubles vestibulaires sont réversibles.

L'adoption de la posologie de 2 fois 1 g tous les 3 jours a réduit la fréquence des manifestations cochléo-vestibulaires (Robson et Sullivan, 1969).

— Le produit est toxique pour le rein.

BIBLIOGRAPHIE

Annotation : Viomycin. *Brit. med. J.*, 1959, 2, 291.
AUBRY, M. et PIALOUX, P. — Les accidents cochléo-vestibulaires des médications antibiotiques. *Rev. Neur.*, 1959, 100, 706.
BICKEL, G. — Le traitement chimiothérapique de la tuberculose. *Méd. et hyg., Genève*, 1969, 27, 22.
ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — Antituberculosis drugs. *Pharm. review*, 1963, 15, 169-223.
TO DAY'S DRUGS. — Drugs for tuberculosis (continued). *Editorial Brit. med. J.*, 1963, 1, 1593.

§ 10. LA CYCLOSERINE

(D_4 - aminooxazolidine - 3 - one)

La cyclosérine est un antibiotique à large spectre isolé du Streptomyces orcheidaceus.

Elle est facilement résorbée par le tractus digestif.

La posologie est de 250 mg, 2 à 3 fois par jour.

Le produit est prescrit en cas de souches résistantes vis-à-vis des tuberculostatiques majeurs (Robson et Sullivan, 1963).

Toxicité.

Toxicité.

Les effets secondaires sont fréquents (31 % des cas) et nécessitent l'interruption du traitement dans 8 % des cas (Meyler, 1966).

Système nerveux central (Storey et Mc Lean, 1957) : aux doses inférieures à 500 mg par jour : céphalées, somnolence, amnésie, **hallucinations visuelles** et auditives, confusion mentale aboutissant parfois à des tentatives de suicide.

Aux doses supérieures à 500 mg : agitation, crises épileptiformes associées à des **« troubles visuels »** (Walsh) et même coma.

L'ingestion d'alcool précipite les accidents nerveux.

D'après Honegger et Genée (1969), on aurait signalé des cas de **parésie d'accommodation** et même d'**atrophie optique.**

Les troubles vestibulaires sont fréquents à partir du 10e jour de traitement, mais ils sont discrets et souvent noyés dans le cortège de manifestations neurologiques. Ils se traduisent par une démarche ébrieuse, sans nystagmus (Aubry et Pialoux, 1969).

Poulet et Gubler (1957) ont toutefois observé deux cas de vertiges gyratoires qui ont nécessité l'interruption de la cure.

Les manifestations de polynévrite périphérique sont rares. Bariéty et coll. (1960), Verwilghen et coll. (1965) signalent la possibilité d'anémie sidéroblastique au cours du traitement associant la cyclosérine à la streptomycine et l'isoniazide.

BIBLIOGRAPHIE

AUBRY, M. et PIALOUX, P. — Les accidents cochléo-vestibulaires des médications antibiotiques. *Rev. neurol.*, 1959, 100, 706.

BARIETY, M., CHEVALIER, H., CROSNIER, J., HAMBURGER, J., MEYER, A., SIGNIER, F. — Confrontation thérapeutique : les accidents de l'antibiothérapie antituberculeuse. *Press med.*, 1960, 68, 1257.

HONEGGER, H. et GENEE, E. — Akkomodationsstörungen bei Behandlung mit Tuberkulostatika. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 155, 371.

MEYLER, L. — *Side-effects of drugs.* Excerpta medica foundation, 1966.

POULET, J. et GUBLER, J.P. — Résultats et accidents observés au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par la cyclosérine. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1957, 21, 1181-1214.

ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — Antituberculosis drugs. *Pharm. Rev.*, 1963, 15, 169-223.

STOREY, P.B. et McLEAN, R.L. — Some considerations of cycloserine toxicity. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1957, 75, 514-516.

TO DAY'S DRUGS. — Drugs for tuberculosis (continued). *Editorial Brit. med. J.*, 1963, 1/5345, 1593-1594.

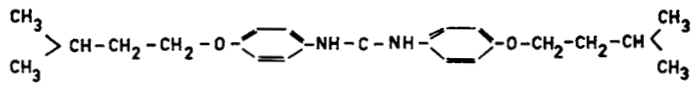
VERWILGHEN, R., REYBROUCK, G., CALLENS, L. et COSEMANS, J. — Antituberculous drugs and Sideroblastic Anaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1965, 11, 92-98.

WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuro-ophthalmology.* The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.

§ 11. DIISOAMYLOXYTHIOCARBANILAMIDE

Thioisoamylcarbanilide - (Isoxyl ®)

Généralités : L'isoxyl est un dérivé de la thiourée dont la formule est la suivante :



L'action tuberculostatique est relativement faible. Elle est utilement associée à de l'isoniazide pour retarder l'éclosion de souches résistantes.

Effets secondaires : L'isoxyl est un produit très bien supporté malgré l'importance des doses administrées (entre 100 à 200 mg/kg/jour).

Aucun accident sérieux n'a été rapporté sauf quelques cas isolés de neutropénies et de tendances hypoglycémiques (Delaude, Albarède, 1969). La fonction thyroïdienne semble épargnée bien que le thiocarbanilamide appartienne au groupe de la thiourée.

BIBLIOGRAPHIE

DELAUDE, A., ALBAREDE, J.L. — Les nouveaux antituberculeux. *Concours Med.*, 1969, 91, 429.

FAVEZ, VULLIEMOZ, BREAUD. — Comparaison de trois programmes thérapeutiques anti-tuberculeux comprenant l'isoniazide avec l'isoxyl, la streptomycine et le Benzoïl-P.A.S.-calcique. *Acta tuberc. pneumol. Bel.*, 1963, 54, 103.

§ 12. LES SULFONES

Parmi les nombreux produits expérimentés, c'est la diaminodiphénylsulfone ou sulfone mère au D.D.S. qui est la plus active. Le spectre antibiotique est large, mais l'intérêt réside dans l'activité anti-mycobactérienne vis-à-vis du bacille de Koch et surtout du bacille de Hansen, grâce à son antagonisme vis-à-vis de l'acide paraminobenzoïque (Simonart, 1967).

L'importance des effets secondaires a limité l'emploi à la lutte contre la lèpre. En Belgique, seul le Diatox® ou sulfone argentique est parfois prescrit dans le traitement de la tuberculose.

Toxicité.

Retenons :

1) Surtout la toxicité sanguine (Sedan, 1965 ; Meyler, 1966), la méthémoglobinémie avec cyanose, l'anémie hémolytique, l'agranulocytose, les leucopénies.

2) Syndrome du type Lyell (cfr. chap. XXII).
3) L'hépatotoxicité (Zimmerman, 1964).
4) Quelques cas de psychoses (Meyler, 1966).

Simonart (1967) mentionne l'apparition occasionnelle de **« troubles visuels ».**

BIBLIOGRAPHIE

BROWNE, S.G. — Desensitization for dapsone dermatitis. *Brit. med. J.*, 1963, 2, 662.
MEYLER, L. — *Side effects of drugs.* Excerpta medica foundation, Amsterdam, 1966.
SEDAN, J. — Pathologie oculaire d'origine médicamenteuse. *Ann. oculist., Paris,* 1965, 198, 212.
SIMONART, A. — *Pharmacodynamie et thérapeutique.* Arscia éd., Bruxelles, 1967.
ZIMMERMAN, H.J. — Drugs and the liver.*Disease amonth,* 1964.

§ 13. THIOSEMICARBAZONE

En 1940, Domagk observe les propriétés antibactériennes du 4 acétyl-aminobenzaldéhyde, thiosémicarbazone ou Conteben ® ou Tb 1/698.

Ce produit n'est plus utilisé en Belgique. Nous en résumons les effets toxiques, parce qu'il est l'objet d'un regain d'intérêt dans certains pays. Son activité antibacillaire se situe entre celle de la streptomycine et du P.A.S.

Il est administré à la dose de 2 mg/kg/jour (De Witte, Robson et Sullivan, 1963).

Toxicité.

— Manifestations allergiques : exanthèmes, **conjonctivite** (Cremer, 1949 ; Simonart, 1967).
— Manifestations sanguines : anémie, leucopénie, agranulocytose (Michels, 1952; Meyler, 1966 ; Bathia, 1969).
— Action diabétogène par nécrose de cellules β des îlots de Langerhans (Paganoni et Manuelli, 1962).
— Hépatotoxicité, parfois nécrose hépatique aiguë (Meyler, 1966).
— Au niveau de la **rétine :** œdème rétinien diffus avec congestion des vaisseaux choroïdiens, surtout en périphérie de la rétine et aboutissant à des lésions comparables à celles de la dégénérescence pigmentaire de la rétine (Paganoni et Manuelli, 1962).

Paganoni et Manuelli ont réussi à reproduire ces lésions chez le lapin. L'analyse histo-pathologique des globes révèle que les lésions de la rétine affectent surtout les fibres de Müller. Les capillaires rétiniens sont intacts.

BIBLIOGRAPHIE

BATHIA, J.C. et BAL, H. — Agranulocytosis due to thiacetazone. *Ind. J. tub.,* 1969, 16, 27.
DE WITTE, P. — L'utilisation des antibiotiques et la chimiothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Méd., Louvain,* 1950, 21, 321 ; 1950, 22, 337 ; 1950, 23, 353.

MEYLER, L. — *Side effects of drugs.* Excerpta medica foundation, Amsterdam, 1966.
PAGANONI, C., MANUELLI, G. — Considerazioni sulle alterazioni retiniche indotte dal Ditizone. *Ann. Ottal.,* 1962, 88, 185.
ROBSON, J.M. et SULLIVAN, F.M. — Antituberculosis drugs. *Pharm. rev.* 1963, 15, 169, 223.
SIMONART, A. — *Pharmacodynamie et thérapeutique.* Arscia éd, Bruxelles, 1967.

§ 14. CAPREOMYCINE

(non commercialisé en Belgique)

Isolée des cultures du streptomyces capreolus, la capréomycine est un tuberculostatique dont l'activité se situe entre celle de la Kanamycine et de la Viomycine.

— Résistance croisée avec la streptomycine, la viomycine et la kanamycine.
— Le produit semble bien supporté. On signale toutefois, comme pour la kanamycine, une toxicité oto-vestibulaire et rénale.

BIBLIOGRAPHIE

BICKEL, G. — Le traitement chimiothérapique de la tuberculose. *Méd. et Hyg., Genève,* 1969, 27, 22.
DELAUDE, A., ALBAREDE, J.L. — Les nouveaux antituberculeux. *Concours med.,* 1969, 91, 429.

B. — ANTIBIOTIQUES

L. DRALANDS (Louvain)

— Pénicillines et céphalosporines.

— Chloramphénicol ;

— Les oligosaccharides (les dérivés glucidiques de structure simple) :
  — streptomycine
  — kanamycine, néomycine, framycétine, paranomycine, gentamycine.

— Les macrolides, (les dérivés glucidiques du groupe des macrolides) :
  — érythromycine, spiramycine (Rovamycine ®), oléandomycine.

— Les rifamycines.

— Les polymyxines :
  — polymyxine B
  — polymyxine E (colistine)

— Les tétracyclines :
  — tétracycline
  — chlortétracycline
  — oxytétracycline
  — ralitétracycline
  — déméthylchlortétracycline
  — méthacycline (Rondomycine ®)
  — doxycycline (Vibramycine ®).

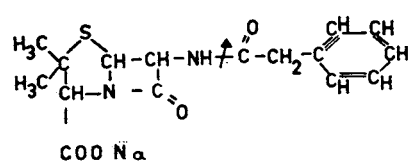
— Autres antibiotiques :
  — bacitracine
  — acide fusidique
  — novobiocine (Albamycine ®)
  — virginimycine
  — pristinamycine
  — tyrotricine
  — vancomycine
  — lincomycine.

I. LES PENICILLINES ET LES CEPHALOSPORINES

Les pénicillines et les céphalosporines sont des dérivés d'acide 6 - aminopénicillanique et d'acide 7 - aminocéphalosporamique.

PENICILLINES.

— La pénicilline G (benzylpénicilline) est le prototype des pénicillines.



En administration par voie orale la plus grande partie est inactivée au niveau du tractus gastro-intestinal.

— La phénoxyméthylpénicilline ou pénicilline V et la plupart des dérivés semi-synthétiques de l'acide 6 - aminopénicillanique résistent à l'acidité gastrique :

a) Les — phénéthicilline
— propicilline
— clométocilline.

b) Les — oxacilline
— cloxacilline
— dicloxacilline
— méthicilline (injection)
} ont l'avantage d'être résistants à la pénicillinase, mais leur spectre d'action est étroit.

c) — l'ampicilline
— la carbénicilline (injection)
} ont un spectre plus large mais sont inactivés par la pénicillinase.

— L'action de la pénicilline G en injection I.M. ne dure que 3 heures. En 2 heures 60 % du produit sont excrétés par les urines (par excrétion tubulaire).
L'administration de probénécid a un effet inhibiteur sur l'excrétion de la pénicilline par action compétitive, ce qui accroît les taux sanguins.

— Des pénicillines retards sont employées actuellement séparément ou en combinaison avec la pénicilline G.
L'action de la pénicilline-procaïne s'étale sur 8 à 24 heures. La benzathine pénicilline G, l'antihistamine-pénicilline G, la bénétamine pénicilline, le phénetamatum sont d'autres produits à action prolongée.

La pénicilline diffuse rapidement dans tous les tissus à l'exception du S.N.C., le corps vitré, les os, les articulations. La pénétration dans le L.C.R. et les liquides endoculaires exige une concentration plasmatique élevée.

La posologie habituelle est de 1.000.000 U. Pénicilline G/jour combinée à une dose de 600.000 à 1.000.000 U. de pénicilline retard.

Effets secondaires.

1) Un effet neurotoxique a été constaté après doses élevées : 20 à 30 millions U./jour de pénicilline G. ou après injection intrathécale de 50.000 U de pénicilline G.

Cet effet neurotoxique a été rapporté pour le première fois par Johnson H.C. et Walker A.E. en 1945 : une injection intra-ventriculaire de 50.000 U de pénicilline a provoqué des convulsions et un état comateux chez un enfant de 22 mois.

— Oldstone, M.B. (1966) décrit un syndrome neurologique de confusion, d'hallucinations avec myoclonies après doses de 30 millions U./jour pendant 29 jours chez un patient dont la fonction rénale est perturbée.
Il établit une corrélation entre les symptômes neurologiques et le taux de pénicilline dans le sang et le L.C.R.

— New et coll. (1965) rapportent l'observation de deux patients soumis à des doses très élevées de pénicilline. Chez un patient des crises épileptiformes, après 80 millions U. I.V. en 30 heures, sont suivies d' **hallucinations visuelles** et auditives. Le fond d'œil est normal.
Un autre patient présente un trouble des **mouvements conjugués des yeux** après doses totales de 100 millions U. I.V. en 60 heures.

2) Voisin et Auvert citent un cas de **paralysie de l'accommodation** chez un enfant de 8 ans traité à doses modérées de pénicilline.

3) Les réactions allergiques peuvent être redoutables. La symptômatologie varie de la simple réaction cutanée fréquente jusqu'au shock anaphylactique mortel (Sonnet, J., 1967) qui, aux Etats-Unis, est d'une fréquence de 1 sur 10.000 sujets traités à la pénicilline (Feinberg, 1965). La pénicilline peut déclencher des affections supposées auto-immunitaires telles que l'anémie hémolytique (Petz et coll., 1966) ou le **syndrome de Lyell** (cfr. chap. XXII).

4) La réaction toxi-emboligène aiguë ou **syndrome de Hoigné** est plus fréquente que le choc anaphylactique après administration de pénicilline-procaïne, antihistamine-pénicilline.
La fréquence moyenne de cette réaction est de 0,2 à 0,3 % lors de l'administration d'une dose d'au moins 600.000 U. de pénicilline-procaïne.

Syndrome de Hoigné.

Le tableau clinique est caractérisé par :
— une agitation ;
— des **hallucinations visuelles** et auditives ;
— une anxiété prononcée avec sensation de mort imminente.

Les symptômes apparaissent endéans la minute qui suit l'injection I.M. et persistent durant 5 à 30 minutes.

Les manifestations toxiques ont été décrites pour la première fois, en 1950, par Batchelor et coll., qui rapportent 8 cas.

En 1957, Lewis et coll., rapportent 4 cas et 3 cas de réaction toxique et anaphylactique combinée.

Björnberg et Selstam rapportent 9 cas en 1957, 33 cas en 1960.

Randazzo et coll. ont observé 5 cas en 1959.

Hoigné et coll. rapportent une totalité de 28 cas en diverses publications (1959, 1962, 1964).

Dennig et coll. ajoutent 4 cas en 1963.

Utley et coll. en 1966 sont les premiers auteurs américains à rapporter ce syndrome (6 cas).

Au point de vue oculaire retenons :

— **les hallucinations :** allant d'une simple impression d'environnement coloré jusqu'à la perception de tableaux entiers,
— **vision floue** et même **amaurose transitoire** (Björnberg, 1957 et 1960 ; Dennig, 1963 ; Utley, 1966),
— **diplopie,**
— **mydriase** (Björnberg et coll., 1957).

L'absence de collapsus circulatoire, les épreuves cutanées négatives à la procaïne, la pénicilline, la pénicilline-procaïne et surtout l'absence de réaction après répétition des injections distinguent ce tableau clinique des réactions anaphylactiques. Réactions anaphylactiques et toxiques peuvent toutefois être associées (Lewis, 1957 ; Hoigné, 1964).

Pathogénie du syndrome de Hoigné.

1) Dans tous les cas il s'agit d'une injection I.M. de pénicilline-procaïne en solution aqueuse, la dose administrée variant de 600.000 U. à 2.400.000 U.
2) Les patients ont déjà reçu antérieurement de la pénicilline ou de la pénicilline-procaïne.
3) On incrimine l'injection intravasculaire accidentelle : l'apparition des manifestations cliniques est brutale pendant ou immédiatement après l'injection. Un mécanisme toxi-emboligène est invoqué.

I. Emboligène.
   a) La pénicilline-procaïne n'est pas un mélange de procaïne et de pénicilline mais une suspension aqueuse de particules de pénicilline-procaïne de dimension de 5-20 microns en moyenne.

b) Ces particules ne se dissolvent pas avant d'atteindre le réseau capillaire (Hoigné et coll., 1962).

c) Le même syndrome toxi-emboligène s'observe après injection I.V. accidentelle d'antihistamine-pénicilline (Hoigné, 1959).

II. En plus du facteur mécanique, l'effet toxique par concentration locale élevée doit être envisagé.

Quel est le composant toxique ?

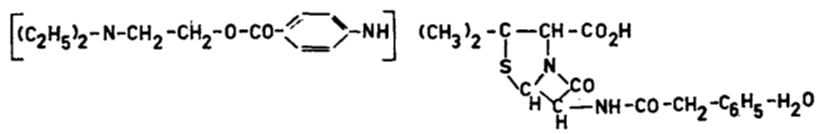
— la pénicilline ?

— la procaïne ?

— la pénicilline-procaïne ?

La majorité des auteurs mettent en cause la procaïne ou la pénicilline-procaïne.

a) La pénicilline-procaïne est une substance dont la toxicité n'est toutefois pas prouvée, si elle est administrée par voie I.V. Plutôt que d'une association de deux médicaments il s'agit d'une nouvelle substance chimique à propriétés physiques et pharmacologiques vraisemblablement différentes :



b) On sait que la procaïne est toxique pour le système nerveux central (Buff, 1950 ; Foldes et coll., 1960), mais il n'y a pas de procaïne libre dans la préparation. La libération de la procaïne à partir des particules de pénicilline-procaïne n'est pas prouvée.

De plus, Hoigné (1962) note 4 cas de syndrome similaire à celui dû à la pénicilline-procaïne après injection I.M. d'antihistamine-pénicilline. Björnberg (1959) décrit des hallucinations après traitement au Probécillin ® (pénicilline et probénécid) (cfr. infra). Ces constatations infirment, sans toutefois exclure de manière absolue, l'action toxique de la procaïne à elle seule.

c) La pénicilline : l'administration intraveineuse de doses très élevées de pénicilline G. (20 à 60 millions U. par jour) est toxique pour le système nerveux central. Le tableau clinique comporte outre les hallucinations visuelles, des crises épileptiformes et des convulsions (cfr. p. 392).

La dose relativement faible de pénicilline-procaïne (600.000 à 2.400.000 U.) déclenchant le syndrome de Hoigné n'exclut pas une concentration locale élevée au niveau du S.N.C. par un mécanisme emboligène.

Il n'y a que la pénicilline qui est le facteur commun dans le tableau clinique constaté en cas d'administration d'antihistamine-pénicilline (Hoigné, 1962) et de Probécillin ® (Björnberg, 1959).

En conclusion, aucune des trois substances ne peut être exclue formellement comme facteur déclenchant le syndrome de Hoigné.

* * *

Probénécid-pénicilline.

L'excrétion rapide de pénicilline par les reins est inhibée par l'administration de probénécid.

Björnberg, A. en 1959, décrit l'effet **hallucinogène** de probénécid-pénicilline (Probécillin ®) : tabl. de 250.000 U.I. de benzylpénicilline + 0,5 g de probénécid). Les réactions ressemblent aux réactions psychotiques aiguës constatées après injection I.M. de pénicilline-procaïne. Les tests cutané au probénécid, à la pénicilline G. et à la Probécilline ® pratiqué chez un sujet est resté négatif.

Chez deux adultes l'ingestion de 2 tabl. de Probécilline ® à plusieurs reprises est suivie en ½ à 1 ½ heure d'hallucinations visuelles et auditives avec anxiété et nausées. La crise dure de 3 à 6 heures. L'administration d'une seule tablette ne déclenche pas de réaction. Chez le troisième patient, une fille de 11 ans, 1 tablette de 100.000 U. de pénicilline avec 0,25 g de probénécid est inoffensive, tandis que l'administration de 2 tablettes est suivie après ½ heure d'anxiété, d'agitation, d'hallucinations visuelles pendant 45 minutes.

Pathogénèse.

— L'action toxique sur le S.N.C. est retenue.
— Une réaction allergique est improbable (absence de réaction lors de l'administration ultérieure d'une dose moins élevée, négativité des tests cutanés).

* * *

LES CEPHALOSPORINES.

Ce sont des produits semi-synthétiques préparés à partir de l'acide 7 - aminocéphalosporamique isolé des cultures de céphalosporium :

céphalothine (Keflin ®), céphaloridine (Céphalorin ®, Kéflodin ®, néphrotoxique), céphalexine (Keforal ®).

Il s'agit d'antibiotiques à large spectre d'action comme l'ampicilline.

Elles ne sont pas dissociées par les pénicillinases.

La posologie est de 0,5 g, 4 à 6 fois par jour en I.M. Elles ne sont pas résorbées par le tractus digestif. Il n'y a pas d'allergie croisée avec les pénicillines. Elles n'entraînent pas d'effets secondaires au niveau des yeux.

BIBLIOGRAPHIE

BATCHELOR, R.C.L., HORNE, G.O. et ROGERSON, H.L. — An unusual reaction to Procaïne Penicilline in aqueous suspension. *Lancet,* 1951, 2, 195.

BELL, R.C. — Sudden death following injection of Procaïne Penicilline. *Lancet,* 1954, 1, 13.

BJÖRNBERG, A. et SELSTAM, J. — Acute psychotic reaction after injection of Procaïne Penicilline. *Acta derm. venereol.,* 1957, 37, 50-58.

BJÖRNBERG, A. — Hallucinatory reactions in association with oral administration of Probenecid Penicillin. *Acta Med. Scand.,* 1959, 165/3, 207-210.

BJÖRNBERG, A. et SELSTAM, J. — Acute psychotic reaction after injection of Procaïne Penicillin. Report of 33 cases. *Acta Psychiat. Scand.,* 1960, 35/2, 129.

BUFF, I.E. — (Cité par Lewis, G.W.). *Amer. Practit.* (Philad.), 1950, 1, 347.

DENNIG, H. — Acute Procaïne poisonnig following the use of depot penicillin. *Deutsch. Med. Wschr.,* 1963, 88, 532.

FEINBERG, S.M. — Acute hypersensivity reactions. *Disease-a-month Year book medical publishers,* June 1965.

FOLDER, F.F., MALLORY, R., Mc NALL, P.G. et KONKAL, L.R. — Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *J.A.M.A.,* 1960, 172, 1493.

HOIGNE, R. et SCHOCH, K. — Anaphylactischer Schock und akute nicht allergische Reaktionen nach Procaïn-Penicillin. *Schweiz. Med. Wschr.,* 1959, 89, 1350-1356.

HOIGNE, R. — Akute Nebenreaktionen auf Penicillinpräparate. *Acta Med. Scand.,* 1962, 171/2, 201-108.

HOIGNE, R. et KREBS, A. — Simultaneous allergic (anaphylactic) and embolic-toxic reaction by accidental intravascular injection of Procaïne Penicillin. *Int. Arch. Allergy,* 1964, 24, 48.

KLINE, C.L. et HIGHSMITH, L.S. — Toxic psychosis resulting from Penicillin. *Ann. Intern. Med., 1948,* 28, 1457.

LEWIS, G.W. — Acute immediate reactions to Penicillin. *Brit. Med. J.,* 1957, 1, 1153.

NEW, P.S. et WELLS, C.E. — Cerebral toxicity associated with massive intravenous Penicillin therapy. *Neurology (Minneap.),* 1965, 15, 1053-1058.

OLDSTONE, M.B. et NELSON, E. — Central nervous system manifestations of Penicillin toxicity in man. *Neurology (Minneap.),* 1966, 16, 693-700.

PETZ, L. et FUDENBERG, H.H. — Coombs positive hemolytic anemia caused by Penicillin administration. *New. Eng. Journ. Med.,* 1966, 274, 174.

RANDAZZO, S.D. et DI PRIMA, G. — Psicosi allucinatoria acuta da penicillinia-procaïna in sospensione acquosa. *Minerva Derm.,* 1959, 34, 422-427.

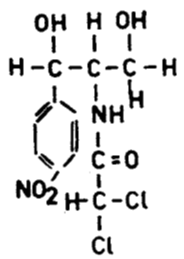
SONNET, J. — Allergie à la pénicilline. *Louv. Méd.,* 1967, 86, 17.

UTLEY, P.M., LUCAS, J.B. et BILLINGS, T.E. — Acute psychotic reactions to aqueous Procaïne Penicillin (G.). *Southern. Med. J.,* 1966, 59, 1271-1274.

VOISIN et AUVERT. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Opht. de France*, Rapport 1965.
WALKER, A.E. et JOHNSON, H.C. — *Arch. surg*, 1945, 50, 69 (cité par Björnberg, A. et Selstam, J.).

II. CHLORAMPHENICOL

Le chloramphénicol est un antibiotique bactériostatique isolé du Streptomyces venezuelae en 1947, par Burkholder et coll. Actuellement il est obtenu par synthèse.



C'est un antibiotique à large spectre actif contre :
— les microbes Gram positifs ;
— les bactéries Gram négatives ;
— les rickettsioses.

Le mode d'action : le chloramphénicol inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique des bactéries.

La résorption par voie orale est excellente et la pénétration dans les tissus est rapide à cause de sa liposolubilité.

L'élimination : le chloramphénicol est inactivé au niveau du foie par conjugaison à l'acide glycuronique et est éliminé par les reins et la bile.

Posologie : la dose moyenne est de 30-50 mg/kg/jour en 4 fois. Il est conseillé de ne pas dépasser les 2 g/jour et de ne pas poursuivre le traitement au-delà de 10 jours.

Effets secondaires.

— Une intolérance digestive peut se manifester à des doses élevées.
— Une entérite à staphylocoques est une complication plus grave, se manifestant 3 à 4 jours après le début du traitement.
— Chez les nouveau-nés et les prématurés le chloramphénicol est l'antibiotique à large spectre provoquant le plus grand nombre de complications.

Auteurs	*Sexe et âge*	*Nature de l'infection*	*Durée du traitement*	*Posologie globale (g) et/ou posologie mg/kg*	*Délai d'apparition des troubles visuels*	*Manifestations oculaires*	*Evolution*	*Remarques*
Gewin 1951	M 22 ans	Endocardite bactérienne subaiguë	66 jours	190,5 g (3 g/j.)	66 jours	Baisse de l'acuité visuelle, xanthopsie. Œdème papillaire, augmentation de la tache aveugle.	Guérison en 39 jours (vit. AB CD)	signes associés : névrite périphérique, hépatite, « rash », lésions buccales.
Wallenstein et Snyder 1952	F 24 ans	Rectocolite ulcéreuse	6 mois 171 jours	427,5 g (2,5 g/j.)	5 ¾ mois	Baisse de l'acuité visuelle $V.< \frac{20/200}{20/100}$ papille floue, turgescente, hyperhémiée, néo-vaisseaux, scotome central bilatéral.	Guérison en 6 semaines. Vit. B. $V.< \frac{1}{1}$	Névrite périphérique associée.
Lasky 1953	M 36 ans	Endocardite subaiguë à staphylococces dorés	1½ mois	252 g (6 g/j. !)	1 ½ mois	Cécité ! Papilles pâles et floues, hémorragies rétiniennes ++, abolition du réflexe photomoteur (suffusion maculaire O.G.)	Amélioration partielle, scotome central persistant.	Anémie, éruption cutanée. (S'agit-il d'une embolie ou d'une intoxication ?)
Cole 1957	M 44 ans	Endocardite bactérienne subaiguë	7 ½ mois	323 g (1,5-2 g/j.)	6 mois2/3 199 jours	Baisse de l'acuité visuelle mais $V.< \frac{10/10}{10/10}$ œdème papillaire bilatéral, dilatation veineuse, scotome péri-central bilatéral + rétrécissement des champs visuels	Guérison en 30 jours après arrêt (Vit. B_1, B_{12}).	Paresthésies aux pieds et urticaire

Prevatt 1957	M 32 ans	Melioïdose	21 mois puis pendant 4 ans traitement interrompu)	1.600 g 3,200 kg en 6 ans (3 g/j.)	2 épisodes	Baisse de l'acuité visuelle et amaurose brusque. Vision floue (3e fois). Champs visuels normaux, fond d'œil normal.	Deux fois guérison rapide après arrêt V. 20/20 < 20/20	Bourdonnements d'oreilles simultanés.
Walker 1961	M	Ostéite lépreuse	5¼ mois	294 g (2 g/j.)	5 mois	Baisse de l'acuité visuelle en 2 semaines. Scotome central bilatéral.	Guérison en 2 ½ mois V. 6/9 < 6/9 Doses massives de Vit. B complexe.	
Wilson 1962	F 37 ans	Pyélonéphrite chronique	11 mois (intermittent)	500 g	9 mois	Vision floue, baisse de la vue V. 6/36 < 6/24 Œdème papillaire. Scotome paracentral. Puis pâleur de la papille.	Amélioration, persistante de pâleur et du scotome V. 6/6 < 6/6	Névrite périphérique associée.
	F 31 ans	Pyélonophrite chronique	8 mois	480 g	6 mois	Baisse de vision V. 1/60 < 1/60 scotome central bilatéral, légère pâleur de la papille, aspect myopique banal.	Amélioration partielle V. 2/60 < 2/24	Paresthésies, diminution des réflexes et stomatite angulaire.
Dennig 1963	6 ans	Muco-viscidose	50 mois	50 mg/kg	42 mois	Baisse de vision (3/60), papilles pâles 8 mois après début des symptômes.	Amélioration : V. :6/6.	pâleur résiduelle de la papille.
	10 ans	Muco-viscidose	14 mois	50 mg/kg	12 mois	Baisse de vision (6/60). Œdème papillaire.	Pas d'amélioration, atrophie optique.	

Auteurs	*Sexe et âge*	*Nature de l'infection*	*Durée du traitement*	*Posologie globale (g) et/ou posologie mg/kg*	*Délai d'apparition des troubles visuels*	*Manfestations oculaires*	*Evolution*	*Remarques*
	8 ans	Muco-viscidose	30 mois(?)	50 mg/kg	30 mois	Baisse de vision (1/60). Œdème papillaire + hémorragies rétiniennes.	Amélioration : V. : 6/12, atrophie optique	
	11 ans	Muco-viscidose	51 mois	50 mg/kg	48 mois	Baisse de vision (6/36). Bords papillaires flous avec veines tortueuses (3 mois après le début des plaintes oculaires).	Pas d'amélioration. Papilles pâles.	
Joy 1960	M 20 ans	Mélioïdose chronique	5 ¼ mois	422 g (3 g/j.)	144 jours	Vision floue et troubles de l'accommodation ; papillite modérée, vaisseaux tortueux et dilatés; scotome central et rétrécissement périphérique et agrandissement de la tache aveugle.	Amélioration après arrêt.	Névrite périphérique persistante. Leucopénie résolutive.
Keith 1964	F 3 ans	Muco-viscidose	16 mois	425 g (1 g/j.) 50 mg/kg/j.	10 mois	Baisse de vision V. $< \frac{6/60}{6/60}$ strabisme divergent O.G. Premier examen au bout d'un mois : F.O. : normal. 4 mois plus tard atrophie primaire et scotome central.	Récupération nulle. Vision : 1/36.	Atrophie optique. On a continué le chloramphénicol après le début des troubles visuels.

LIETMAN 1964	M 2 ans 10 mois	Muco-viscidose	2 ans	274 g (375 mg/j.) 27 à 53 mg/kg/j.	2 ans	Baisse de vision non précisée.	Guérison en 1 mois après arrêt du traitement. Vision : 20/25. C. Visuel Nl.	
	M 4 ans 9 mois	Muco-viscidose	6 mois	116 g (750 mg/j.) 59 mg/kg/j.	5 mois	Baisse de vision, engorgement veineux; atrophie optique	Amélioration lente en 13 mois	Mort à 6 ans. Examen anatomopathologique : absence de la couche ganglionnaire et démyélisation du nerf optique jusqu'au chiasma. E.R.G. : Nl.
	M 5 ans 9 mois	Muco-viscidose	8 mois	180 g (750 mg/j.) 40 mg/kg/j.	8 mois	Baisse de vision V. < 1/10 / 1/10 vaisseaux tortueux, bords papillaires flous, pâleur bilatérale des segments temporaux de la papille. Scotome central.	L'acuité visuelle se normalise en 3 mois après l'arrêt du chloramphénicol. V. < 1 / 1	Pâleur résiduelle de la papille.
	M 6 ans	Muco-viscidose	9 mois	203 g (750 mg/j.) 41 mg/kg/j.	7 ½ mois	Baisse de vision V. < 2/3 / 2/3 vaisseaux sinueux, engorgés, œdème papillaire, scotome central.	Guérison en 15 jours après l'arrêt du traitement V. < 1 / 1 F.O. Nl.	Mort à 7 ans.
	F 6 ans 8 mois	Muco-viscidose	8 mois	180 g (50 mg/kg/j.)	4 ½ mois	Baisse de vision V. < 1/60 / 2/60 veines dilatées et sinueuses, bords papillaires flous et surélevés.	Pas d'amélioration.	Le traitement au chloramphénicol n'a pas été interrompu. Mort à 8 ans 8 mois. Examen anatomopathologique : absence de la couche ganglionnaire et démyélisation du nerf optique jusqu'au chiasma. E.R.G. : Nl.

Auteurs	*Sexe et âge*	*Nature de l'infection*	*Durée du traitement*	*Posologie globale (g) et/ou posologie mg/kg*	*Délai d'apparition des troubles visuels*	*Manfestations oculaires*	*Evolution*	*Remarques*
	M 6 ans 9 mois	Muco-viscidose	3 ½ mois	87 g (750 mg/kg/j.) 45 à 60 mg/kg/j.	1 mois	Baisse de vision, vaisseaux sinueux, papilles floues, congestives, légèrement saillantes, hémorragies péri-papillaires.	Guérison en 3 mois après l'arrêt du traitement V. : 20/25 F.O. : Nl.	
Pippa et Steidl 1965	M 19 ans	Ostéïte	4 mois	?	4 mois	Baisse brutale de vision en 24 h. 1/20 V.< 1/20 papillite, scotome central.	Guérison en 1 semaine. 20/25 V.< 20/25	
Voisin J. et Auvert B. 1965	F 19 ans	Spondylarthrite typhique	5 mois	300 g	5 mois	Baisse brutale de la vision 2/10 V.< 2/10 large scotome central, léger flou des bords papillaires.	Guérison en 1 mois. 8/10 V.< 8/10	
Cocke 1966	F 9 ans	Muco-viscidose	4 ½ mois	135 g	4 ½ mois	Baisse de vision progressive en quelques semaines. Vision : 1/400, œdème papillaire, veines engorgées, quelques hémorragies péri-papillaires ; scotome central.	Amélioration partielle en 7 mois. 20/50 V.< 20/50	

Huang 1966	14 ans	Muco-viscidose	146 jours	157 g	5 mois	Difficulté lors de la lecture. Vision : 1/20, œdème papillaire, dilatation veineuse, hémorragies rétiniennes.	Amélioration rapide sous chloramphénicol. Vision : 6/10	Le chloramphénicol n'a pas été interrompu. Administration de vit. B_1.
	10 ans	Muco-viscidose	245 jours	283 g	7 ½ mois	Vision floue. Vision : 1/20, œdème papillaire et dilatation veineuse.	Amélioration spontanée sous chloramphénicol Vision : 6/9.	Le chloramphénicol n'a pas été interrompu.
	6½ ans	Muco-viscidose	195 jours	195 g	6 ½ mois	Baisse de vision, $V. < \frac{1/20}{6/90}$ dilatation des veines de la rétine. Papille nette.	Aucune amélioration (décédé).	
	9 ans	Muco-viscidose	137 jours	164 g	4 ½ mois	Baisse de vision à 6/120, papilles floues, hémorragies punctiformes. Scotome central.	Persistance de la baisse de vision (décédé après 1 mois).	
	7 ½ ans	Muco-viscidose	252 jours	244 g	8 mois	Vision floue d'apparition rapide. $V. < \frac{1/20}{1/10}$ papilles foues, dilatation veineuse, scotome central.	Guérison en 6 semaines. $V. < \frac{1}{1}$	
	9 ans	Muco-viscidose	107 jours	107 g	4 mois	$V. < \frac{1/20}{1/10}$ papilles hyperhémiées, distention veineuse ; scotome central bilatéral.	Guérison en 3 semaines. $V. < \frac{6/9}{6/9}$	

Auteurs	*Sexe et âge*	*Nature de l'infection*	*Durée du traitement*	*Posologie globale (g) et/ou posologie mg/kg*	*Délai d'apparition des troubles visuels*	*Manfestations oculaires*	*Evolution*	*Remarques*
	9 ans	Muco-viscidose	81 jours	81 g	2 2/3 mois	Vision floue mais examen ophtalmologique normal.	Guérison en quelques heures	
	8 ans	Muco-viscidose	103 jours	103 g	3 ½ mois	Difficulté de la vision de loin. Vision : 1/20 papilles normales scotome central.	Récupération partielle en 7 mois. 1/20 V. < 1/10	
	14 ans	Muco-viscidose	104 jours	104 g	3 ½ mois	Vision floue. Vision : 1/20 papilles hyperhémiées, hémorragies, scotome central.	Récupération partielle en 5 mois. 1/20 V. < 1/10	Crampes des pieds, des mollets.
Chang 1966	F 5 ans	Muco-viscidose	6 ½ mois	136 g (750 mg/j.) 57 mg/kg/j.	6 ½ mois	Troubles évidents de la vue. V. : ± 1/100 œdème papillaire, veines dilatées et tortueuses.	Guérison partielle en 6 mois, amélioration après 4 mois. 5/10 V. < 5/10	
	F 17 ans	Muco-viscidose	16 mois	675 g (1,5 g/j.) 49 mg/kg/j.	16 mois	Photophobie et baisse de vision progressive en 3 mois (20/60). Papilles normales, vaisseaux normaux, scotome central.	Guérison en 8 mois. 1 V. < 1	
Fellouse J. CL. 1967	M 20 jours	Ostéomyélite	42 jours	8,4 g	42 jours	Nystagmus, troubles apparents de la vision. Atrophie bilatérale des papilles, vaisseaux normaux.	Guérison en 2 mois.	

Lamba P.A. 1968	F 18 jours	« Enteric fever »	16 jours	19,5 g	10 jours	Vision floue et baisse de vision, neurorétinite aiguë avec hémorragie dans la macula.	Guérison partielle. Vision : 2/60.	Névrite périphérique associée.
Cocke, J.G. 1967 (continue l'histoire de la patiente de 1966)	F 12 ans	Muco-viscidose		265 g 40 mg/kg/j. après 47 g baisse de vision	(?)	Baisse de vision : 20/70. Papille temporale soulevée. C.V. rétréci.	Amélioration Vision : 20/30.	Reprise de chloramphénicol (+ hautes doses de vit. B_6 et B_{12}) : pas de récidive.
Kittel V. 1969	M 2 ans	Bronchite	337 jours	115,50 g 150 à 750 mg/j.	8 mois	Œdème papillaire avec hémorragies. Vision : 5/7.	Amélioration en 14 jours. F.O. : normal après 9 mois.	
	8 ans F	Pyélonéphrite (avec rein atrophique)	7 mois	1 g/jour	7 mois	Baisse de vision à la lecture 5/35 V. < 1/20 veines dilatées, papilles Nles. Scotome central relatif. Perturbation de la vision des couleurs (deutéranopie).	Amélioration Vision : Nl.	Papilles pâles.
Harley Huang 1970	4 jours	Muco-viscidose		540 g 60-70 mg/kg/j.	201 jours	Vision : 6/60 œdème papillaire, veines dilatées, scotome central.	Arrêt chloramphénicol : vision récupérée, puis nouvelle baisse de vision, suivie d'une nouvelle récupération partielle.	Mort à 7 ans : examen avant la mort, œdème papillaire + veines dilatées. Vision : 6/15.
	8 jours	Muco-viscidose		174 g ± 40 mg/kg/j.	174 jours	Baisse de vision à 6/ 120, œdème papillaire, veines dilatées, scotome	Arrêt chloramphénicol : la vision remonte lentement.	Dernier examen : Vision : 6/7. Mort à 8 ½ ans.

Auteurs	*Sexe et âge*	*Nature de l'infection*	*Durée du traitement*	*Posologie globale (g) et/ou posologie mg/kg*	*Délai d'apparition des troubles visuels*	*Manfestations oculaires*	*Evolution*	*Remarques*
	8 ans	Muco-viscidose		1183 g 20-50 mg/kg/j.	252 jours	Baisse de vision 6/120 V.< 6/60 bords papillaires flous, veines dilatées, scotome central.	Arrêt du chloramphénicol et multivitamines doublés : Vision récupère lentement. V.< 1/1	Papilles pâles, veines dilatées scotome temporal persistent. Mort à 13 ans.
	9 ans	Muco-viscidose	362 jours	234 g ± 20 mg/kg/j.	242 jours	Vision : 6/120 œdème papillaire, veines dilatées, hémorragies rétiniennes, scotome central.	Arrêt du chloramphénicol (1 semaine) puis reprise : rechute après 6 mois. Arrêt chloramphénicol : vision remonte rapidement (6/9) en 4 semaines; 10/10 en 4 mois.	Examen ultérieur papilles pâles temporales. Vision : 6/6.
	7 ans	Muco-viscidose	2243 j.	1548 g 40 mg/kg/j.	1513 j.	Baisse de vision 6/22 V.< 6/30 œdème papillaire, veines dilatées, scotome central.	Après arrêt de chloramphénicol, vision Nle en 7 mois. Vision : 6/6 Fond d'œil normal.	
	6 ans	Muco-viscidose	251 jours	198 g 46 mg/kg/j.	251 jours	Vision : 6/60, œdème papillaire, scotome central.	7 mois après l'arrêt du chloramphénicol : V.< 6/9 6/12	Pâleur temporale de la papille.

8 ans	Muco-viscidose	450 jours	338 g 35 mg/kg/j.	450 jours	6/120 V.< 6/200 œdème papillaire, scotome central.	Arrêt du chloramphénicol : la vision s'améliore après 8 semaines Vision : 6/6. Fond d'œil normal.	
6 ans	Muco-viscidose	393 jours	328 g 55 mg/kg/j.	393 jours	6/60 V.< 6/30 œdème papillaire, veines dilatées, scotome central.	Arrêt du chloramphénicol : vision normale après 1 an. Vision : 6/6.	Pâleur temporale de la papille.
4 ans	Muco-viscidose	132 jours	99 g 45 mg/kg/j.	132 jours	6/120 V.< 6/60 œdème papillaire, scotome central.	Arrêt du chloramphénicol : vision normale en 2 mois. Fond d'œil normal.	
7 ans	Muco-viscidose	382 jours	382 g 60 mg/kg/j.	382 jours	Vision : 6/12 veines dilatées.	Arrêt du chloramphénicol : la vision se normalise en 2 mois. Vision : 6/7.	Légère pâleur temporale de la papille.
7 ans	Muco-viscidose	549 jours	422 g 30-50 mg/kg/j.	309 jours	Vision : 6/120 pas d'examen du fond d'œil.	Arrêt du chloramphénicol : la vision s'améliore 6/7 V.< 6/60	Pâleur temporale de la papille.
5 ans	Muco-viscidose	104 jours	104 g 100 mg/kg/j.	104 jours	Vision : 6/12 (vision floue) œdème papillaire, veines dilatées.	Arrêt du chloramphénicol : vision non améliorée 6/60 V.< 6/120	Pâleur temporale de la papille, crampes des pieds et des mollets.
8 ans	Muco-viscidose	103 jours	103 g 100 mg/kg/j.	103 jours	Vision : 6/120 œdème papillaire, veines dilatées.	Arrêt du chloramphénicol : vision non améliorée. 6/60 V.< 6/120	Pâleur temporale de la papille.

Auteurs	*Sexe et âge*	*Nature de l'infection*	*Durée du traitement*	*Posologie globale (g) et/ou posologie mg/kg*	*Délai d'apparition des troubles visuels*	*Manfestations oculaires*	*Evolution*	*Remarques*
Nakagawa 1965 (2 cas)					15 à 20 semaines	Névrite rétrobulbaire.		1) avant les symptômes oculaires : névrite périphérique ; 2) Baisse de l'accommodation ; 3) On constate une déficience en résorption de vit. B_6.
Walsh 1969				hautes doses	plusieurs semaines	Névrite optique bilatérale.		

Le « grey baby syndrome » (météorisme, cyanose, collapsus vasculaire) est souvent fatal et peut s'installer après doses thérapeutiques de 50 mg/kg/jour.

La toxicité plus grande chez l'enfant est la conséquence de l'élimination plus lente. C'est surtout la déficience en glycuronyl-transférase au niveau du foie immature qui est en cause. La jonction du chloramphénicol à l'acide glycuronique est indispensable pour l'élimination.

— Un traitement prolongé peut provoquer des altérations fatales de l'hématopoïèse. A côté de l'aplasie médullaire globale on peut avoir l'atteinte isolée de la ligne érythro- ou leucopoïétique.

L'agranulocytose irréversible à évolution fatale, l'anémie aplastique (fréquence 1/58.000 à 1/75.000 - 1/12.000 aux Etats-Unis, 1969) est une réaction d'hypersensibilité, indépendante de la dose et apparaissant surtout au cours des traitements fractionnés.

— Bourlond et Lachapelle (1963) décrivent des lésions dermatologiques associées au syndrome anémique : pétéchies sur les membres et taches érythémateuses dans le visage.

— Des réactions anaphylactiques, des perturbations psychiques avec parfois hallucinations visuelles (Michiels, J., 1952), et la polynévrite ont été observées au cours du traitement par le chloramphénicol.

La cytotoxicité ne relève vraisemblablement pas d'un mécanisme immunologique mais plutôt d'une action toxique directe comparable à celle du benzol. Le mécanisme biochimique le plus probable est l'inhibition de l'élaboration des acides nucléiques (Yunis et Harrington, 1960 ; Bataille et coll., 1967).

Effets toxiques sur l'œil.

— Les **hémorragies rétiniennes** sont parfois le signe révélateur de l'aplasie médullaire.

— Le chloramphénicol peut altérer **la vision des couleurs** (Laroche, 1970).

— Le chloramphénicol est parfois à l'origine d'une **névrite optique bilatérale** surtout chez l'enfant traité pour fibrose cystique du pancréas.

Gewin, H.M. (1951) et Wallenstein, L. (1952) sont les premiers à attirer l'attention sur la toxicité du chloramphénicol pour le nerf optique. Depuis lors 53 cas ont été publiés (tableau p. 398 et suiv.).

1) Les doses administrées sont souvent élevées : la dose totale atteint en moyenne 200 g, allant de 8,4 g chez un nourrisson (Fellouse, J. Cl., 1967) à 1.600 g (Prevatt, A.Z., 1957).

2) Le délai d'apparition est en moyenne entre 4 et 8 mois (28 de 53 cas rapportés) avec des extrêmes de 10 jours (Lamba, P.A., 1968) à 50 mois (Denning, C.R., 1963).

3) C'est au cours d'affections chroniques, nécessitant un traitement de longue durée que la névrite optique s'installe : mucoviscidose (34 cas), endocardite subaiguë (3 cas), pyélonéphrite chronique (3 cas), ostéite (3 cas), spondylarthrite (1 cas), rectocolite (1 cas), mélioïdose (2 cas), bronchite (1 cas), « enteric fever » (1 cas).

4) Tableau clinique : il s'agit le plus souvent d'enfants. Chez les nourrissons, le nystagmus est parfois le signe d'alarme. Chez les petits enfants c'est le strabisme qui attire l'attention. Les adultes se plaignent d'une baisse de vision, de xanthopsie, d'amaurose brutale. L'examen ophtalmologique révèle une baisse de l'acuité visuelle aux deux yeux. On décèle souvent un scotome central bilatéral, parfois un scotome paracentral ou même un rétrécissement concentrique du champ visuel. L'image ophtalmoscopique est polymorphe : papilles normales, papilles floues, papilles pâles, œdème papillaire ou péripapillaire, dilatations veineuses, suffusions sanguines sur la papille ou dans le voisinage de celle-ci.

5) Evolution : le pronostic est le plus souvent favorable. Après l'arrêt du traitement, la vision s'améliore progressivement et se normalise en 1 à 2 mois en moyenne (avec des extrêmes d'une semaine à un an) malgré la pâleur de la papille.
Chez 16 patients la récupération est partielle ou nulle.

6) Les signes associés sont : des paresthésies au niveau des membres inférieurs, des crampes au niveau des mollets et des pieds, des bourdonnements d'oreille, une leucopénie transitoire.
Fait intéressant, l'aplasie médullaire n'a jamais été signalée associée à la névrite optique, ce qui laisse soupçonner un processus pathogénétique différent pour ces deux aspects de la toxicité.

Pathogénèse.

Si la congestion veineuse et le flou papillaire peuvent, dans certains cas, être attribués aux lésions pulmonaires de la mucoviscidose, la névrite est bien d'origine toxique.

Le bilan établi par Harley et coll (1970) est instructif.

Parmi tous les enfants atteints de mucoviscidose, seuls ceux qui reçoivent du chloramphénicol (98 cas) présentent des troubles visuels sérieux. Ils précisent l'influence de la posologie et de la durée du traitement.

Nombre de malades	*Doses mg/kg/jour*	*% de névrite optique*
Posologie :		
19	10-25	5,2
71	25-50	12,7
8	> 50	37,5
	Durée en mois	
Durée :		
11	3	0
26	3-6	11,5
61	> 6	16,5

Le mécanisme de la toxicité pour le nerf optique.

Deux hypothèses sont émises : l'allergie et la toxicité par carence vitaminique.

1) Un processus allergique, invoqué pour l'aplasie médullaire, n'est pas retenu pour la névrite optique.
2) L'hypothèse de la carence en vitamine B semble plus séduisante : l'administration simultanée de fortes doses du complexe vitaminique B exerce un effet protecteur (Woolington, 1956). Nakagawa (1965) décèle une déficience de résorption de la vitamine B_6 chez ses malades.

L'analyse anatomo pathologique (Lietman, 1964 ; Wong, 1965 ; Harley, 1970) révèle une dégénérescence de la couche ganglionnaire de la rétine et une démyélinisation du nerf optique — en particulier du faisceau papillo-maculaire —, s'étendant jusqu'au chiasma.

En conclusion : le chloramphénicol est toxique pour le nerf optique à des doses supérieures à 25 mg par kg et par jour, administrées pendant au moins trois mois (Harley et coll., 1970). L'arrêt du traitement et l'administration de fortes doses de vitamines B s'imposent dès l'éclosion des premières manifestations de toxicité oculaire ou de polynévrite périphérique.

BIBLIOGRAPHIE

BATAILLE, G., DEMARET, J., SOKAL, G. et LEINEN, E. — L'aplasie médullaire due au chloramphénicol. Revue de la question et présentation de quinze observation. *Louv. Méd.*, 1967, 86, 149.

BOURLOND, A. et LACHAPELLE, J.M. — Réaction toxi-allergique au chloramphénicol, suivie d'anémie aplastique. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1963, 70, 365.

BRUCE, G.M., DENNING, C.R. et SPALTER, H.F. — Ocular findings in cystic fibrosis of the pancreas. *A.M.A. Arch. Ophth.*, 1960, 63, 391.

BURKHOLDER, P.R., EHRLICH, J., BARTZ, Q.R., SMITH, R.M. et JOSLYN, D.A. — Chloromycetin, new antibiotic from Soil actinomycete. *Science*, 1947, 106, 417.

CHANG, N., GILES, C.L., GREGG, R.H. — Optic neuritis and chloramphenicol. *Amer. J. Dis. child.*, 1966, 112, 1, 46.

COCKE, J.G. Jr., BROWN, R.E. et GEPPERT, L.J. — Optic neuritis with prolonged use of chloramphenicol : case report and relationship to fundus changes in cystic fibrosis. *J. Pediat.*, 1966, 68, 27.

COCKE, J.G. Jr. — Chloramphenicol optic neuritis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114/4, 424.

COLE, J.G., COLE, H.G. et JANOFF, L.A. — A toxic ocular manifestation of chloramphenicol therapy. Report of a case of optic neuritis. *Amer. J. Ophthal.*, 1957, 44, 18.

DENNING, C.R., BRUCE, G.M. et SPALTER, H.F. — (1963) cité par Keith C.G. et coll. (1966).

FELLOUSE, J. Cl. — *La névrite optique due au chloramphénicol.* Thèse d'ophtalmologie de la faculté de médecine de Paris, 1967.

FAARBOEK, A.O. — Bilateral opticus neuritis efter behandling met chloramphenicolum. *Et. tilfaelde og en oversight Ugeskr. Lacq.*, 1968, 130, 1309.

GEWIN, H.M. et FRIOU, G.J. — Manifestations of vitamin deficiency during aureomycin and chloramphenicol therapy of endocarditis due to staphylococcus aureus. *Yale J. Biol. Med.*, 1951, 23, 332.

HARLEY, R.D., HUANG, N.N., MACRI, C.H., GREEN, N.R. — Optic neuritis and optic atrophy following chloramphenicol in cystic fibrosis patients. *Trans. Amer. Ac. Ophthal., Otolaryng.*, 1970, 74/5, 1011.

HUANG, N.N., HARLEY, R.D., PROMADHATTAVEDI, V. et SPROUL, A. — Visual disturbances in cystic fibrosis following chloramphenicol administration. *J. Ped.*, 1966, 68, 32.

JOY, R.J.T., SCALETTAR, R. et SODEE, D.B. — Optic and peripheral neuritis : probable effect of prolonged chloramphenicol therapy. *J.A.M.A.*, 1960 173, 1731.

KEITH, C.G. — Optic atrophy induced by chloramphenicol. *Brit. J. Ophthal.*, 1964, 48, 567.

KEITH, C.G., DE HALLER, J. et YOUNG, W.F. — Side effects to antibiotics in cystis fibrosis. *Arch. Dis. Child.*, 1966, 41, 262.

KITTEL, V. et CORNELIS, C. — Sehnervenschädigung durch chloramphenicol. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1969, 155/1, 83.

LAMBA, P.A., SOOD, N.N. et MOORTHY, S.S. — Retinopathy due to chloramphenicol. *Scot. Med. J.*, 1968, 13/5, 166.

LASKY, M.A., PINCUS, M.H. et KATLAN, N.R. — Bilateral optic neuritis following chloramphenicol therapy. *J.A.M.A.*, 1953, 151, 1403.

LIETMANN, P.S., di SANT'AGNESE, P.A. et WONG, V. — Optic neuritis in cystic fibrosis of the pancreas : role of chloramphenicol therapy. *J.A.M.A.*, 1964, 189, 924.

NAKAGAWA, T. (1965) cité par FISCH, L.J. — Side effects of drugs with particular reference to the eye. *Clinical Trials Journal*, 1966, 549.

PIPA, E. et STEIDL, M. — Névrites optiques après traitement au chloramphénicol. *Union Med. Canad.*, 1965, 94/8, 1061.

PREVATT, A.L. et HUNT, J.S. — Chronic systemic melioidosis : review of literature and report of a case with note on visual disturbance due to chloramphenicol. *Amer. J. Med.*, 1957, 23, 810.
SPALTER, H.F. et BRUCE, G.M. — Ocular changes in pulmonary insufficiency. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.*, 1964, 68, 661.
VOISIN et AUVERT. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Opht. de France*, Rapport 1965.
WALKER, G.F. — Blindness during streptomycin and chloramphenicol therapy. *Brit. J. Ophthalm.*, 1961, 45, 555.
WALLENSTEIN, L. et SNYDER, J. — Neurotoxic reaction to chloromycetin. *Ann. Intern. Med.*, 1952, 36, 1526.
WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuro-ophthalmology*. IIIrd Ed. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.
WILSON, W. — Toxic amblyopia due to chloramphenicol. *Scot. Med. J.*, 1962, 7/2, 90.
WONG, V.G. et COLLINS, E. — Optic atrophy in cystic fibrosis of the pancreas. *Amer. J. Ophthal.*, 1965, 59, 763.
WOOLINGTON, S.S., ADLER, S.J. et BOWER, A.G. — Five years experience with chloramphenicol. *Antibiotics ann.*, 1956-1957, p. 365.
YUNIS, A.A. et HARRINGTON, W.T. — Patterns of inhibition by chloramphenicol of nucleic acid synthesis in human marrow and leukemic cells. *J. Lab. Clin. Med.*, 1960, 56, 831.

III. LES OLIGOSACCHARIDES OU AMINOGLYCOSIDES

La neuro- et l'ototoxicité des oligosaccharides tels que :
— la streptomycine et la dihydrostreptomycine (cf. antituberculeux) ;
— la kanamycine (cf. antituberculeux) ;
— la néomycine, la framycétine (Soframycine ®) ;
— la paromomycine ou aminosidine (Gabbromycine ®) ;
— la gentamycine (Géomycine ®) ;
est connue.

Leur spectre s'étend sur les microorganismes Gram + et Gram — et les mycobactéries.

Ce sont des curarisants compétitifs : un syndrome myasthéniforme avec arrêt respiratoire et aréflexie pupillaire après néomycine par voie intrapéritonéale ou intrapleurale est rapporté par Ferrara et coll. (1957), par McCorckle (1958), par Stechishin et coll. (1959).

La gentamycine et la paromomycine provoquent des troubles vestibulaires sans manifestations oculaires (Meyler et Herxheimer, 1968).

IX. LES MACROLIDES

L'Erythromycine, la spiramycine (Rovamycine ®), l'oléandomycine ont le spectre de la benzylpénicilline. Il n'y a pas d'effet toxique connu sur l'appareil visuel.

En 1970, Laroche J. et coll. notent même la tendance à une **meilleure discrimination des couleurs** lors de l'administration de spiramycine à doses thérapeutiques chez 3 sujets.

V. LES RIFAMYCINES

Les rifamycines sont obtenues dans les cultures de Streptomyces méditerranei. Ce sont les dérivés semi-synthétiques de rifamycine B qui sont utilisés : rifamycine SV (Rifocine ®) et rifampicine (Rimactan ®, Rifadin ®). Ces médicaments sont envisagés avec les antituberculeux.

VI. LES POLYMYXINES

Polymyxine B (Polymyxine B ®).

Polymyxine E ou colistine p.o. (Colimycine ® est le sulfate de colistine).

Colistine methanesulfonate (les groupes « amno » sont méthansulfonés).

Les polymyxines sont des polypeptides cycliques à action bactéricide.

Le spectre d'action est réduit aux bactéries Gram —. Ils sont actifs contre le Pseudomonas aeruginosa.

Il n'y a pas de résorption par voie orale.

Par voie parentérale l'excrétion se fait par filtration glomérulaire.

Aussi sont-ils indiqués pour :

1. **Infections intestinales :** la dose recommandée est 4 fois 75 à 100 mg/jour ;
2. **Infections urinaires** par Pseudomonas : dosage : pendant 3 à 5 jours 2,5 mg/kg/jour en I.M. divisé en quatre doses.

Toxicité.

Administrées par voie parentérale les polymyxines ont une néphro- et **neurotoxicité** qui est plus prononcée pour la polymyxine B que pour la colistine.

Ce sont des médicaments du type **curarisant** dépolarisant. Ils déclenchent un syndrome myasthéniforme réversible qui ne semble pas en rapport avec la dose et qui peut être exalté par l'anesthésie générale (surtout à l'éther), par des agents curarisants ou en cas d'altération de la fonction rénale (Mery, 1966, Pohlmann, 1966).

Les tracés électro-myographiques de McQuillen et coll. (1968) révèlent un bloc neuromusculaire. Par contre Gold et Richardson (1966) ne trouvent pas d'anomalies de la transmission neuromusculaire.

Le syndrome myasthéniforme rapproche les polymyxines des antibiotiques oligosaccharides (sf. supra) avec la différence que l'effet neutralisant de la néostigmine ou de l'édrophonium (Tensilon ®) est inconstant.

Manifestations oculaires.

— *Polymyxine B :* Pohlmann (1966) rapporte un syndrome myasthéniforme associé à une **vision floue** après administration intraveineuse journalière de 100 mg de polymyxine B chez une femme de 52 ans avec atteinte rénale. L'auteur ne précise pas l'origine de la vision floue. Ne s'agit-il pas d'une diplopie par « curarisation » des muscles extrinsèques de l'œil ?

— *Colistine :* un **syndrome myasthéniforme** a été décrit par de nombreux auteurs (Wolinsky et coll., 1962 ; Perkins, 1964 ; Gold, 1965 et 1966 ; Parisi et coll., 1964 ; McGuillen et coll., 1968 ; Koch-Weser et coll., 1970).
Nous retenons les auteurs qui notent l'altération de la motilité oculaire extrinsèque.

— Wolinsky et coll. (1962) décrivent l'effet neuro- et néphrotoxique réversible de colistine chez 3 adultes dont la fonction rénale est altérée, et chez un enfant de 13 ans ayant reçu une dose 10 fois plus forte que la dose conseillée (23 mg/kg/j. I.M. au lieu de 2,5 mg/kg/j.). Un des adultes présentait, outre l'ataxie sévère, **un nystagmus horizontal bilatéral.**

— L'observation de Gold et coll. (1965) est intéressante. Ils constatent plusieurs épisodes de **ptosis** et de faiblesse musculaire après doses normales (75 mg/12 h.) de colistiméthate sodique chez une patiente avec intégrité de la fonction rénale.

— En 1966, Gold et coll., donnent une description détaillée d'un cas de syndrome myasthéniforme avec ptosis et **diplopie** après administration de 150 mg/jour de colistiméthate sodique chez une patiente atteinte de syndrome de Sjögren.

— McGuillen et coll. (1968) ont observé une parésie des muscles oculaires avec diplopie, un ptosis, une **mydriase** avec aréflexie pupillaire dans le cadre d'un syndrome myasthéniforme généralisé après administration de colisteméthate sodique (2 fois 150 mg/jour

I.M.), kanamycine (2 fois 500 mg I.M), sulfadiazine (4 fois 1 g/ jour p.o.).

Pathogénèse.

Nord, N.H. et Hoeprich, P.D. (1964) invoquent « une interaction des polymyxines avec les membranes anioniques riches en lipides, interaction qui résulte en une diminution de la tension de surface des cellules bactériennes et humaines. Chez l'homme les neurones sont particulièrement vulnérables. »

BIBLIOGRAPHIE

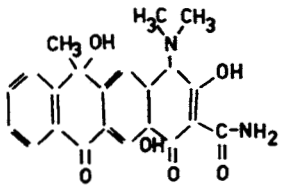
McCORCKLE, R.G. — Neomycin toxicity : a case report. *Arch. Ped.*, 1958, 75, 439.
FERRARA, B.E., PHILLIPS, R.D. — Respiratory arrest following administration of intraperitoneal neomycin. *Amer. Surg.*, 1957, 23, 710.
GOLD, G.N., RICHARDSON, A.P. — Myasthenic reaction to colistimethate. *J.A.M.A.*, 1965, 194, 1151.
GOLD, G.N., RICHARDSON, A.P. — An unusual case of neuromuscular blockade seen with therapeutic blood levels of Colistin methanesulfonate. *Amer. J. Med.*, 1966, 41, 316.
KOCH-WESER, J. — Adverse effects of sodium colistimethate. *Ann. Int. Med.*, 1970, 72, 857
LAROCHE, G. et LAROCHE CH. — Action de quelques antibiotiques sur la vision des couleurs. *Ann. Pharmac. franç.*, 1970, 28/5, 333.
MEYLER, L. et HERXHEIMER, A. — *Side effects of drugs.* Vol. VI. Excerpta medica foundation, Mouton et Co., Den Haag, Nederland, 1968.
NORD, N.M. et HOEPRICH, P.D. — Polymyxin B and colistin. *New England J. Med.*, 1964, 270, 1030.
PARISI, A.F., KAPLAN, M.H. — Apnea during treatment with sodium colistimethate. *J.A.M.A.*, 1965, 194, 184.
PERKINS, R.L. — Apnea with intramuscular colistin therapy. *J.A.M.A.*, 1964, 190, 421.
POHLMANN, G. — Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymyxine B sulfate. *J.A.M.A.*, 1966, 196, 181.
Mc QUILLEN, M.P., CANTOR, H.E., O'ROWKE, J.R. — Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch. Neurol. Chicago,* 1968, 18, 402.
STECHISHIN, O., VOLOSHIN, P.E. et ALLARD, C.A. — Neuromuscular paralysis and respiratory arrest caused by intrapleural Neomycin. *Canad. Med. Assoc., J.*, 1959, 81, 32.
WOLINSKY, E., HINES, J.D. — Neurotoxic and nephrotoxic effets of colistin in patients with renal diseases. *New Engl. J. of Med.*, 1962, 266/15, 759.

VII. LES TETRACYCLINES

Les premières tétracyclines sont isolées en 1948 à partir de Streptomyces aureofaciens.

L'oxytétracycline est isolée en 1950, la tétracycline en 1952, la déméthylchlortétracycline en 1959. La structure, le spectre, les effets secondaires et les indications cliniques sont comparables.

Formule de tétracycline :



Le spectre antibiotique est très large et comporte des micro-organismes Gram + et Gram —, rickettsies et néorickettsies, quelques grands virus (entre autres du groupe lymphogranuloma venereum, PPLO, trachoma), amibes.

Leur activité est insuffisante contre Proteus vulgaris et Pyocyaneus aeruginosa.

L'action est bactériostatique (exceptionnellement bactéricide) et repose sur l'inhibition du métabolisme des acides aminés, d'où inhibition de la synthèse des protéïnes dans les ribosomes.

La résorption au niveau de l'intestin est rapide, mais partielle.

Une grande partie est éliminée dans les selles. La concentration maximale dans le sang est atteinte une demi-heure après l'ingestion.

La pénétration dans tous les tissus et liquides de l'organisme est rapide (salive, cornée, sclère, vitré, iris, humeur aqueuse), et l'excrétion se fait par la bile, les urines (filtration glomérulaire).

La posologie est : 250 mg toutes les 6 heures ou 15 à 30 mg/kg/j.

Effets secondaires.

— Une réaction anaphylactique est rare (choc anaphylactique après injection I.V.).
— Les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) sont fréquents mais bénins.
— L'altération de la flore intestinale, buccale, vaginale, favorise la surinfection par mycoses.
— La photosensibilisation, en particulier avec la déméthylchlortétracycline (Maibach et coll., 1967) et la coloration des dents résulteraient d'un dépôt des tétracyclines.

Toxicité oculaire.

1) Les **réactions allergiques** sont peu fréquentes. Exceptionnellement on peut déceler des anticorps vis-à-vis des tétracyclines dans le sérum des sujets hypersensibles (Feilner et Baer, 1966).

2) L'**hypersensibilité des conjonctives** et des **paupières** est signalée après application locale ou administration générale.

3) Un syndrome de **Stevens-Johnson et de Lyell** a été décrit (Evans, 1959) (cfr. chap. XXII).

4) Une **myopie transitoire** est signalée.
— Edwards (1963), Capperucci (1964) :

Cas de Edwards :

Une femme de 35 ans avec infection urinaire a présenté en 15 mois quatre épisodes de réduction de vision 1 jour après le traitement aux tétracyclines à dose de 4 x 250 mg/j.

Lors de la quatrième injection un examen ophtalmologique révèle une myopie de 5D. aux deux yeux, avec chambre antérieure peu profonde, opthalmotonus élevé (25,8 mm Hg au Schiotz) et tonographie pathologique.

Deux jours après l'arrêt des tétracyclines la myopie a diminué :
— 1,00D à l'œil droit ;
— 1,75D. à l'œil gauche,
avec opthalmotonus de 12 à 15 mm Hg.

Après 8 jours, l'acuité visuelle atteint 20/20 à chaque œil sans correction.

Une nouvelle administration de 4 x 250 mg pendant 1 jour est suivie d'une myopie de — 2,25D. avec ophtalmotonus de 13 et 11 mm Hg.

En 55 h. la réfraction s'est normalisée.

Cas de Capperucci :

Un homme de 35 ans reçoit 3 x 250 mg de chlortétracycline pour une cystite aiguë. Le lendemain, il accuse une baisse de vision.

L'examen oculaire révèle une myopie de — 4,5D. aux deux yeux avec un opthalmotonus normal (16 mm Hg Schiotz).

La chambre antérieure, le critallin, l'angle irido-cornéen sont normaux. Après l'arrêt du traitement aux tétracyclines la myopie régresse et disparaît en 8 jours.

Dans les deux cas le rôle des tétracyclines est évident. Ces deux observations sont à rapprocher des cas de myopie constatés après l'administration de : sulfamidés, pénicillamine, dichlorphénamide, les hydralazines et d'autres ganglioplégiques, de tranquillisants tels que la prochlorpérazine, l'acétazolamide, le bleu de méthylène, les novarsénobenzols, la digitaline, le phénergan.

L'absence de réaction lors d'une première administration de tétracycline et la dose peu élevée suggèrent un œdème allergique du corps ciliaire avec relâchement de la zonule de Zinn (Capperucci, 1964).

Rappelons à ce sujet l'observation de Schachne (1958) d'une myopie de 5D. avec ophtalmotonus augmenté chez une malade dont le terrain allergique est évident.

5) En 1970, Laroche G. et coll. ont étudié l'effet sur la **perception des couleurs** lors de l'administration d'antibiotiques à doses habituelles.

La tétracycline et l'oxytétracline se sont montrés inoffensifs, tandis qu'un traitement à la chlortétracycline (auréomycine) engendre un trouble de la perception de couleurs.

6) Gellis, S. (1956) et Millichap, J.G. en 1959, notent la possibilité d'une **hypertension intracrânienne** après administration d'oxytétracycline. L'hypertension intracrânienne avec « fontanelle bombée » lors de l'administration de tétracycline chez les nourrissons est bien connu des pédiatres, bien qu'un nombre restreint de cas soit publié :

Fields, J.E. (1961) : 2 patients ; Rouques, L. (1961) reprends les cas de Fields ; Opfer, K. (1963) : 6 patients ; Ben Brahem, R. (1964) : 1 cas ; O'Doherty, N.J. (1965) : 1 cas ; Wilson et Dally (1966) : 1 cas.

Le délai d'apparition des manifestations d'hypertension intracrânienne varie de 5 heures à 4 jours après le début du traitement aux tétracyclines.

L'arrêt du traitement normalise la tension intracrânienne, parfois en quelques heures.

Opfer, K. a constaté la réapparition du syndrome lors d'une nouvelle administration (après 6 jours) de tétracyclines.

Il n'y a pas de relation entre la dose administrée et la durée du traitement d'une part et l'apparition de l'hypertension intracrânienne d'autre part.

O'Doherty l'observe même après une dose unique de 75 mg (11,5 mg/kg) et Opfer après une dose de 20-30 mg par kg/jour.

Dans les 5 cas où le résultat d'un examen ophtalmoscopique a été rapporté, les papilles du nerf optique étaient normales.

Nous avons eu l'occasion d'observer personnellement un cas de « fontanelle bombée » chez un nourrisson de 6 mois (H. Veerle) traité pour bronchite.

La dose administrée était 150 mg/jour (25 mg/kg/jour).

— L'enfant avait reçu des tétracyclines auparavant.

— L'arrêt du traitement a entraîné une régression rapide de l'hypertension intracrânienne.

L'examen ophtalmoscopique révélait des papilles à bords nets.

* * *

L'absence d'œdème papillaire en cas d'hypertension intracrânienne chez le nourrisson n'a rien d'étonnant.

Chez l'adulte, au contraire, l'hypertension intracrânienne provoque un **œdème papillaire.** C'est exceptionnel. Nous devons à Koch-Weser, J. (1967) l'observation unique d'hypertension intracrânienne chez l'adulte au cours d'un traitement aux tétracyclines.

Un homme de 24 ans présente un état fébrile, avec érythème cutané après ingestion de 6 doses de 250 mg de tétracyclines en 24 heures.

L'augmentation de la dose à 4 x 500 mg par jour est suivie de céphalées fronto-pariétales, de photophobie, de vision floue, d'œdème sous-orbitaire.

L'interruption du traitement aux tétracyclines après 6 jours, entraîne la régression progressive des céphalées, de la fièvre, de l'exanthème. Quatre jours plus tard, seules des éclipses visuelles passagères persistent et amènent le patient chez l'oculiste, qui constate l'œdème papillaire bilatéral avec soulèvement de 2 dioptries. L'examen général neurologique et les analyses biochimiques éliminent la plupart des causes d'hypertension intracranienne connues.

Hormis l'œdème papillaire et l'étalement de la tache aveugle l'examen ophtalmologique ne révèle rien de particulier.

18 jours après l'arrêt du traitement, les papilles du nerf optique sont normales.

* * *

La pathogénèse du syndrome de l'hypertension intracrânienne après tétracyclines n'est pas élucidée. S'agit-il d'une action toxique, ou d'une réaction allergique ?

L'œdème cérébral d'origine allergique n'est pas exceptionnel.

L'absence de relation entre les doses administrées, parfois très faibles, et la réapparition immédiate de l'hypertension intracrânienne chez deux nourrissons recevant une nouvelle dose de tétracyclines, enfin le tableau clinique d'allergie accompagnant le syndrome neurologique chez le patient de Koch-Weser, évoquent une origine allergique.

Toutefois la fréquence plus grande du syndrome chez le nourrisson résulte-t-elle d'une sensibilité particulière à la toxicité du médicament ? On l'ignore. On ne sait pas si chez l'enfant comme chez le lapereau nouveau-né les tétracyclines s'accumulent avec prédilection dans le tissu cérébral (Meyler et Herxheimer, 1968).

BIBLIOGRAPHIE

Tétracyclines

BEN BRAHEM, R. — Les accidents thérapeutiques dus aux tétracyclines chez le nourrisson. *Tunisie Med.*, 1964, 42, 609-615.

CAPPERUCCI, G. — Su di un caso di miopia transitoria da tétracyclini. *Annal. oftal e clin. ocul., 1964,* 12, 891-900.

EDWARDS, T.S. et JACKSONVILLE, F. — Transient myopia due to tetracycline. *J.A.M.A.*, 1963, 186, 69-70.
FEILNER, M.J. et BAER, R.L. — Immunologic studies in a patient sensitive to tetracycline and penicillin. *Arch. Klin. Exp. Derm.*, 1966, 224/2, 157.
FIEDS, J.E. — Bulging fontanel : a complication of tetracycline therapy in infants. *J. Pediat.*, 1961, 58, 74-76.
GELLIS, S. — Editional comment in year book of pediatrics 1956-57, Chicago III : *Year book publishers*, p. 40.
KOCH-WESER, J., GILMORE, E.B. — Benign intracranial hypertension in an adult after tetracycline therapy. *J.A.M.A.*, 1967, 200/4, 345-347.
LAROCHE, G. et LAROCHE, CH. — Action de quelques antibiotiques sur la vision des couleurs. *Ann. Pharmac. franç.*, 1970, 28/5, 3.
MAIBACH, H.J., SAMS, M. et EPSTEIN, J.H. — Screening for drug toxicity by wavelenghts greater than 3100 A°. *Arch. Derm.*, 1967, 95/1, 12.
MILLICHAP, J.G. — Benign intracranial hypertension and otitic hydrocephalus. *Pediatrics*, 1959, 23, 257.
O'DOHERTY, N.J. — Acute benign intracranial hypertension in an infant receiving tetracycline. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1965, 7, 677-680.
OLSON, C.A. et RILEY, H.D. Jr. — Complications of tétracycline therapy. *J. Ped.*, 1966, 68, 783-791.
OPFER, K. — The bulging Fontanel. *Lancet*, 1963, 1, 116.
ROUQUES, L. — L'hypertension intracranienne incident inattendu des traitements par la tétracycline chez les nourrissons. *Presse. Méd.*, 1961, 69, 1231.
SCHACHNE, L. — Allergic swelling of lens with transient myopia. *Amer. J. Ophthal.*, 1958, 45, 454.

* * *

Parmi les autres antibiotiques n'appartenant à aucun groupe précis, citons :

— la **virginimycine** (Staphylomycine ®), une peptide macrocyclique qui selon les études de Laroche, J. et coll. à dose thérapeutique (1 à 2 g/jour) engendrerait un trouble de la perception des couleurs ;

— la **novobiocine** (Albamycine T ®) :
  — a une hépatotoxicité avec coloration ictérique de la peau et des conjonctives (Simonart, 1962) ;
  — est responsable d'un syndrome de **Stevens-Johnson** (Beaty et Petersdorf, 1966 ; Schindel, 1966).

BIBLIOGRAPHIE

BEATY, H.N. et PETERSDORF, R.G. — Iatrogenic factors in infectious diseases. *Ann. Intern. Med.*, 1966, 65/4, 641.
LAROCHE, G. et LAROCHE, CH. — Action de quelques antibiotiques sur la vision des couleurs. *Ann. Pharm. franç.*, 1970, 28/5, 333.
SCHINDEL, L.E. — Klinisch beobachtete Nebenwirkungen neuerer Antibiotika. Novobiocin - Polymyxin. *Ther. Umschr.*, 1966, 23/8, 341.
SIMONART, A. — La novobiocine. *Rev. Méd. Louv.*, 1962, 5, 152.

C. — FUNGISTATIQUES

L. DRALANDS (Louvain)

GRISEOFULVINE

— Grisovin F.P. ®.
— Fulcin ®.
— Griséofulvin® forte.

La griséofulvine est un antibiotique fungistatique extrait des cultures de Penicillium griseofulvum en 1939.

Il s'accumule sélectivement au niveau des tissus kératinisés en se fixant dans les cellules basales de l'épiderme.

L'administration se fait par voie orale à doses de 0,5 g à 1 g par jour en quatre prises, pendant 3 semaines.

Le médicament est en général bien supporté. Il y a toutefois un effet psychotrope avec réduction de la vigilance et même **hallucinations visuelles.**

Un traitement prolongé déclenche parfois des céphalées, (Simonart, 1962), de l'insomnie, des troubles gastro-intestinaux, des exanthèmes (urticaire, éruptions morbilliformes, œdèmes angioneurotoxiques) (Meyler et Herxheimer, 1968 ; Henkes, 1968).

Le médicament est photosensibilisant (Baer et Harber, 1961). En 1968, Anderson et coll., ont 2 cas d'éruption comparable au lupus érythémateux avec « L.E. test » positif dans un cas.

Manifestations oculaires.

Elles sont rares :

— En 1963 Delman et coll. rapportent le cas d'un patient qui après ingestion de 250 mg/jour de griséofulvine pendant 10 jours, se plaint de **vision floue** et de **chromatopsie (chloropsie)** à l'œil droit. L'examen ophthalmoscopique révèle un **œdème maculaire** avec migration pigmentaire discrète à l'œil droit. L'œil gauche est normal. L'arrêt du traitement n'ayant pas d'effet favorable après 10 jours, l'administration de corticoïdes entraîne la disparition des signes objectifs et subjectifs en une semaine.
— En 1964, Duverne, J. et coll., constatent à deux reprises des **hallucinations visuelles** avec anxiété chez une petite fille de 4 ans traitée par la griséofulvine (2 co.) pendant 28 jours. Les symptômes disparaissent aussitôt après l'arrêt du traitement.
— En 1969, Walsh et Hoyt citent un cas de pseudotumeur intracrânienne avec **œdème papillaire** après l'administration de griséofulvine. L'œdème papillaire disparait après cessation du traitement.

AMPHOTHERICINE B

L'amphothéricine B est un antibiotique fungistatique et fungicide actif contre les blastomycoses, les coccidiomycoses.

Le médicament n'est pas résorbé, s'il est administré par voie orale.

L'administration intraveineuse est réservée aux cas indispensables à cause de la grande toxicité de l'amphothéricine B. La dose est 0,25 mg/kg en 6 heures à 1 mg/kg en 6 heures jusqu'à une dose totale de 2 à 3 g.

Andriole (1962) décrit les céphalées, l'anorexie, la diarrhée, une néphrotoxicité comme manifestations d'ordre général. La dépression de la moelle osseuse engendre l'anémie (Tynes, 1965).

Utz (1963) et Henkes (1968) notent un cas de réduction de l'acuité visuelle lors du traitement à l'amphothéricine B sans pouvoir en préciser la cause.

NYSTATINE

Nystatine ® : drag. 500.000 U.

La nystatine est un antibiotique fungicide et fungistatique qui n'est que très peu ou pas résorbé au niveau de l'intestin. La nystatine est active contre les « Candida » par inhibition du métabolisme de glucose.

La dose orale habituelle est 3 fois 1 à 2 dragées de 500.000 U. par jour.

Une névrite optique avec réduction de vision de 1/10 à chaque œil est attribuée par Saraux (1970) à l'administration de 6 dragées de nystatine par jour pendant plus d'un an chez un jeune homme de 19 ans. Après arrêt du traitement l'acuité visuelle remonte à 3/10.

PIMARICINE (Pimafucin ®)

La pimaricine a un effet fungicide.

Le produit n'est pas résorbé.

TRICHOMYCINE (Trichomycine ®)

La trichomycine est un antibiotique fungicide qui est utilisé uniquement en application locale.

* * *

BIBLIOGRAPHIE
(Griséofulvine)

ANDERSON, W.A. et coll. — Griseofulvin and lupus erythematosus. *J. Med. Sc. N. J.*, 1966, 63/5, 161.
BAER, R.L. et HARBER, L.C. — Photosensitivity to drugs. *Arch. Derm.*, 1961, 83, 7.
DELMAN, M. et LEUBUSCHER, K. — Transient macular edema due to griseofulvin. *Amer. J. Ophthal.*, 1963, 56, 658.
DUVERNE, J., BONNAYME, R., VOLLE, H. et DEMILLY, J. — Accidents hallucinatoires répétés chez un enfant traité par la griséfuline pour dermatophyties multiples. *Lyon Méd.*, 1964, 211, 1773-1775.
GIVNER, I. — Iatrogenic pathology of interest to the ophthalmologist. *Survey of Ophth.*, 1961, 6/4, 301.
HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik.* Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij N.V., Leiden (1968).
SIMONART, A. — La griséofulvine. *Rev. Méd. Louv.*, 1962, 6, 157.
WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical Neuro-ophthalmology*. Vol. III. The Williams and Wilkins Co., Baltimore (1969).

(Autres fungistatiques)

ANDRIOLE, V.T. et KRAVETZ, H.M. — The use of amphotericin B in man. *J.A.M.A.*, 1962, 180, 269.
SARAUX, H. — La névrite optique par intoxication médicamenteuse. *Communication Soc. Méd. Milit.*, 17 décembre 1970.
TYNES, B.S. — The clinical use of amphotericin B. *G. P. (Kansas)*, 1965, 32/3, 97.
UTZ, J.P. — Current concepts in therapy. Chemotherapeutic agents for the systemic mycoses. *New Engl. J. Med.*, 1963, 268/17, 938.

D. — LES ANTIPROTOZOAIRES

L. DRALANDS (Louvain)

I. **Trichomonas.**

Le médicament le plus efficace est le *métronidazol* (Flagyl ®) qui est actif en application locale aussi bien qu'en administration perorale. Des nausées, des céphalées, de l'insomnie, des paresthésies, de la faiblesse, l'ataxie, une réaction du type « Antabuse ® » vis-à-vis de l'alcool sont notées (Simonart, 1966 ; Meyler et Herxheimer, 1968 ; The medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

II. **Amibes.**

— L'*iode-oxyquinoléine* (Yatren ®), l'*iode-chlorhydroxyquinoléine* (Entero-Vioforme ®, ou produits combinés, Mexaforme ® et Fénilor ®) et la *diiodehydroxyquinoléine* (Direxiode ®) (cf. chap. XVII/A/III), sont très peu résorbées. Elles agissent sur les formes « minuta » et les kystes au niveau de l'intestin.

— L'*émétine* (cf. chap. XVII/F), le *diphosphate de chloroquine* (Résochine ®) et le *sulfate de chloroquine* (Nivaquine ®) (cf. chap. VII), la *niridazole* (Ambilhar ®) (cf. chap. XVII/F) sont vite résorbés et exercent une action amoebicide contre les formes « hémolytiques » intra-tissulaires.

III. **Giardia lamblia.**

Le *chlorhydrate de quinacrine* est le médicament de choix (cf. chap. XVII/E).

E. — MEDICAMENTS EFFICACES VIS-A-VIS DE DIVERS PARASITES SANGUINS ET TISSULAIRES

1. **Leishmaniose.**

Le *sodium gluconate d'antimoine* (Triostam ®, Pentostam ®) est efficace vis-à-vis de Leishmania donovani (Kala azar), Leishmania tropica, Leishmania braziliensis. Sa toxicité est la même que celle du Stibophène (cf. XVII/F) (The Medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

D'Amino (1931) publie un cas de **cécité** avec **œdème papillaire,** mydriase et aréflexie pupillaire chez un homme traité au *tartrate d'antimoine* pour Kala-azar. Il y a eu une récupération partielle avec pâleur résiduelle de la papille du nerf optique.

Des diamidines telles que la *pentamidine,* la *stilbamidine,* l'*hydroxystilbamidine* (cf. chap. XVIII) peuvent être efficaces en cas de Leishmaniose. La *stilbamidine,* un inhibiteur de la cholinestérase, employée en cas de Leishmaniose viscérale a provoqué des névralgies et des paresthésies persistantes pendant des mois ou des années dans le **territoire du Nerf V.**

2. **Trypanosomiase.**

Les diamidines et particulièrement la *pentamidine* (Lomidine ®) sont utilisées en cas de trypanosomiase (The medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

Tryparsamide (cf. arsénicaux, chap. XI).

La *Suramine* (Germanin ®) active contre le Trypanosoma rhodesiense, provoque les effets secondaires suivants : vomissements, prurit, urticaire, paresthésies, hyperesthésies des pieds et des mains, **photophobie,** névrite périphérique, lésions rénales, shock, dyscrasie sanguine (The medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

3. **Toxoplasmose.**

La *pyriméthamine* (Daraprim ®) est beaucoup utilisée en ophtalmologie pour le traitement des lésions de chorio-rétinite toxoplasmique. Le produit n'est pas nocif pour l'appareil visuel.

Les manifestations toxiques sont d'ordre hématologique : anémie, leucopénie et thrombocytopénie avec diathèse hémorragique (Cassady, 1957 ; Kaufman, 1960 ; Ten Pas et Abraham, 1965 ; Jackson, 1965 ; Canamucio et coll., 1963 ; Mc Gowan et coll., 1964 ; Giles, 1964 ; Weissbach, 1965 ; Grisham, 1962 ; Ghosh et coll., 1965 ; Weinich et Michels, 1964 ; Weiland, 1968).

Ces altérations sanguines sont réversibles.

Les autres manifestations d'intolérance sont plus rares et moins sérieuses : sensation de fatigue (Kaufman et Geisler, 1960), malaises généraux (Kaufman et Geisler, 1960 ; Cassady, 1957 ; Ghosh et coll., 1965), anorexie (Cassady, 1957), nausées.

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, on note des convulsions généralisées (Guignard, 1965 ; Taylor, 1964).

La pyriméthamine a des propriétés abortives (Ghosh et coll., 1965) et tératogènes (Sand et Shanedling, 1963 ; Anderson et Morse, 1966).

4. **Les Antimalariques.**

Ce groupe de substances comprend :

A. Des antimalariques naturels (Quinine).

B. Des antimalariques de synthèse.

A. La quinine

M. WATILLON (Liège)

La *quinine* est le plus ancien antimalarique connu, c'est le principal des trente alcaloïdes de l'écorce du quinquina.

Extraite en 1820 par Pelletier et Caventou, la quinine est stable, soluble dans l'eau ; résorbée par voie digestive, 90 % sont excrétées en 24 heures, d'où la nécessité d'une administration fréquente. Ses propriétés antimalariques en font un médicament très actif contre les accès de fièvre du paludisme sans en empêcher les rechutes. En malariathérapie, elle détruit les formes asexuées de toutes les espèces de Plasmodium qui ne sont pas toutes également sensibles à la quinine. A titre curatif, elle est administrée à des doses de 600-700 mg par jour ; en-dessous d'un gramme, la quinine déclenche une augmentation des leucocytes et de la résistance de l'organisme ; au-delà, l'effet est inverse (Dallemagne, 1961).

La dose de prophylaxie suppressive par voie orale est de 0,50 à 0,60 g par jour.

La quinine est administrée sous forme de sulfate ou de chlorhydrate.

La quinine a des propriétés biochimiques d'inhibition de certains systèmes enzymatiques. La D-aminoxydase, la diaphorase, la déshydrogenase lactique, la lipase pancréatique, et la catalase ; elle est en fait un poison enzymatique (Dallemagne, 1961).

La quinine a des actions cliniques multiples ; elle est :

— antipyrétique ;
— anesthésique local ;
— stimulante du SNC aux doses thérapeutiques ; dépressive du centre bulbaire respiratoire aux doses toxiques ;
— stimulante du vague et dépresseur du myocarde ;
— inhibitrice de la transmission neuro-musculaire ;
— irritante de la muqueuse intestinale ;
— sclérosante de la paroi vasculaire ;
— stimulatrice des contractions utérines.

Depuis l'apparition des dérivés de la 4 - amino-quinoline, l'utilisation de la quinine a fortement diminué.

a) *Effets secondaires généraux.*

Aux doses thérapeutiques, les incidents généraux sont rares. Citons, à titre mineur, l'intolérance digestive, une hématurie microscopique par idiosyncrasie, des troubles de l'audition et des bourdonnements d'oreille par congestion du tympan. Une hémoglobinurie massive peut être provoquée par hémolyse des hématies fragilisées par le paludisme.

Les effets toxiques graves généraux se rencontrent surtout actuellement par intoxication volontaire avec intentions suicidaires ou abortives bien connues. La dose de 15 g est mortelle chez l'adulte, mais les doses de 2,5 à 4 g provoquent déjà des troubles graves suivant la sensibilité individuelle. Hommer (1968) estime que 0,1 g par kilo de poids corporel peut amener une intoxication avec troubles visuels.

Le sujet intoxiqué qui peut passer par une phase d'inconscience ou d'excitation physique, ou encore d'état épileptoïde (surtout chez l'enfant, Monbrun et coll., 1949), présente une surdité par congestion et hémorragies des tympans, et une cécité bilatérale transitoire.

b) *Effets secondaires oculaires.*

Une obscuration visuelle transitoire peut être observée chez des patients après traitement prolongé, ou ingestion d'une dose d'un gramme, en cas de sensibilité particulière à la substance.

L'**amaurose quininique** complique l'intoxication presque toujours volontaire, ou le surdosage thérapeutique chez l'enfant. Elle est connue de longue date, décrite déjà par Berandi (1829), Giacomini (1841).

La description de l'évolution clinique et des séquelles de cette amaurose ont fait l'objet de très nombreuses publications parmi lesquelles on peut citer plus récemment : Braveman et coll., 1948 ; Dekking, 1949 ; Monbrun et coll., 1949 ; Le Grand et coll., 1960 ; Saudax, 1961 ; Thomas, 1961 ; Bessière et coll., 1963 ; Bonamour et coll., 1963 ; Pinchon et coll., 1963 ; Bard et coll., 1964 ; Bonnet et coll., 1964 ; Voisin et coll., 1965 ; Antoine, 1966 ; François et coll., 1966 ; Kreuzer, 1966 ; Hommer, 1968.

Cette évolution est toujours à peu près identique ; quelques heures après l'absorption d'une dose excessive de quinine, en plus des symptômes généraux d'intensité variable, une cécité bilatérale totale ou quasi totale affole le patient, s'il n'est pas comateux. L'acuité visuelle est nulle ou réduite à la perception lumineuse, les pupilles sont en mydriase et aréflexiques à la lumière. A ce moment, l'examen du fond d'œil est le plus souvent normal, puis après 12 à 24 heures ou plus, il révèle le tableau d'une **ischémie rétinienne** grave avec œdème généralisé, vaisseaux rétiniens spasmés et image fovéolaire rouge cerise. Dans les semaines et les mois qui suivent, l'acuité visuelle centrale est restaurée en tout ou en partie, le champ visuel s'élargit. Les séquelles définitives sont quasi constantes ; le champ visuel reste plus ou moins rétréci concentriquement, les vaisseaux rétiniens restent grêles et la **papille pâle,** de **type atrophique.**

Knox (1966) et Knox et coll. (1966) ont décrit une **séquelle irienne atrophique** avec modification de la pigmentation. Dekking (1949), décrit un aspect de **rétinite pigmentaire** typique comme séquelle tardive dans un cas resté unique dans la littérature.

Richardson (1936) et Mc Kinna (1966), ont observé des cas de cécité congénitale avec hypoplasie des nerfs optiques, parfois bilatérale, chez des enfants dont la mère avait ingéré, en vain, des doses toxiques de quinine dans un but abortif.

La pathogénie de la toxicité rétinienne est généralement attribuée à une action toxique sur les éléments nerveux et sur les vaisseaux (François et coll., 1966).

Les examens histologiques de la rétine sont rares, des travaux anciens de Druault (1900 et 1902) et de Daban (1921) cités par Voisin et coll. (1965), et plus récemment, de Giannini (1934), de Marconcini

(1952) et de Carpencea (1959) sur l'animal décrivent une dégénérescence des cellules ganglionnaires. Appelmans et coll. (1968) n'ont pas trouvé d'atteinte de la myéline des fibres nerveuses chez le lapin soumis à des doses toxiques. Cet animal semble présenter une accoutumance à la quinine, puisque Caffi et coll. (1966) voient des lésions rétiniennes régresser après 20 à 30 jours de doses toxiques.

L'étude de l'**ERG** dans l'intoxication quininique a fait l'objet d'études expérimentales parmi lesquelles on peut citer celles de Schultz et coll. (1967) ; Hommer (1968) ; Hommer et coll. (1964 et 1968) ; Jünemann et coll. (1968) ; Von Lutzow-Kafka (1968) ; et d'études cliniques : Vainio-Mattila et coll (1954) ; Berggren et coll. (1955) ; Samson-Dolfuss et coll. (1961) ; Chabot et coll. (1963) ; Ricci et coll. (1964) ; Auvert et coll. (1965) ; François et coll. (1966) ; Algvere (1968) ; Behrman et coll. (1968) ; Descamp (1969) et Vancea et coll. (1969).

Les premiers enregistrements ERG pratiqués par Vainio-Mattila et coll. (1954) et par Berggren et coll. (1955) ont apporté des éléments très intéressants aux diverses phases de l'évolution.

1) A la période de début, au moment de l'amaurose aiguë, le tracé ERG est peu modifié — fait compatible avec une atteinte localisée aux cellules ganglionnaires.
2) Plus tardivement, mais avant l'apparition des lésions vasculaires, l'ERG est altéré, parfois même après une brève augmentation d'amplitude de l'onde b.
3) L'ERG s'améliore ultérieurement alors que la constriction vasculaire persiste ; il y a amélioration successive de la fonction visuelle, puis de l'ERG.

François et coll. (1966) font des constatations analogues, le maximum de détérioration de l'ERG se situe vers le vingtième jour, il intéresse surtout l'onde b.

Tous ces auteurs admettent une action toxique rapide sur les éléments nerveux des couches internes de la rétine, cellules bipolaires et ganglionnaires, provoquant l'amaurose sans altération de l'ERG, puis une phase toxique vasculaire, plus tardive, entraînant des lésions des cellules réceptrices avec détérioration de l'ERG alors que la vision centrale se restaure.

Les **potentiels oscillatoires** semblent liés à l'intégrité vasculaire de la rétine. Dollfus et coll. (1962) et Algvere (1968) les trouvent éteints ou

réduits lorsqu'ils les ont recherchés dans leurs cas de rétinopathie quininique au stade de sténose vasculaire.

Behrman et coll. (1968) ont comparé l'ERG et l'EOG enregistrés simultanément à cinq reprises, dans des délais de dix jours à dix mois. L'**EOG** au stade précoce est très anormal, impliquant une perte fonctionnelle des récepteurs et de l'épithélium pigmentaire ; il revient à la normale après dix mois. L'EOG à la lumière retourne progressivement à la normale après dix mois, indiquant un fonctionnement normal des récepteurs rétiniens, mais la composante du potentiel récepteur de l'ERG est à ce moment diminuée, ce qui suggère à ces auteurs, deux processus pathologiques distincts au niveau des récepteurs rétiniens.

Jünemann et coll. (1968), par l'étude sur le lapin, trouvent que l'inversion sélective de l'onde c qu'ils enregistrent très précocement et pendant quelques heures est due à une action toxique sur l'épithélium pigmentaire, d'où part l'onde c, suivant les travaux de physiologie de Noell (1951). Pour ces auteurs, il y a alors analogie certaine entre l'atteinte toxique par la quinine et la chloroquine.

L'action toxique de la quinine sur la rétine n'est donc pas encore complètement élucidée. On admet une toxicité vasculaire et une toxicité nerveuse. Pour certains, l'action toxique sur les éléments nerveux intéresse surtout la rétine interne, cellules ganglionnaires et bipolaires ; pour d'autres, elle intéresse les éléments récepteurs, peut-être même par plusieurs processus pathologiques distincts.

La thérapeutique de la rétinopathie quininique est classiquement vasodilatatrice. Cette vasodilatation peut être obtenue par des substances médicamenteuses administrées par voie générale ou par voie rétrobulaire (Jünemann, 1965 et 1967 ; Mayer et coll., 1965).

Redslob et coll. (1946) et plus récemment, Mc Lenachan (1963), Stuart (1963), ont préconisé les infiltrations bilatérales du ganglion stellaire par un anesthésique.

Dans l'interprétation de résultats thérapeutiques brillants, il faut surtout tenir compte de ce que la rétinopathie quininique s'améliore pratiquement toujours ou guérit spontanément sans grand déficit de l'acuité visuelle, malgré la persistance d'un certain degré d'atrophie papillaire et de vasoconstriction des vaisseaux rétiniens. La persistance d'un rétrécissement plus ou moins marqué du champ visuel est très fréquente.

B. Les antimalariques de synthèse

L. DRALANDS (Louvain)

Parmi ceux-ci il faut distinguer :

a) Les dérivés de la quinoléine :
   — les 8 - aminoquinoléines : Primaquine - Pentaquine - Isopentaquine - Pamaquine (Plasmochine, Praequine) - Plasmocid sont abandonnées à cause de leur grande toxicité.
   — Les dérivés de l'acridine : Quinacrine (Mépacrine ®, Atébrine) sont plus intéressants comme vermifuges que comme antimalariques.
   — les 4 - aminoquinoléines : Chloroquine (Résochine ®, Nivaquine ®), Hydroxychloroquine (Plaquenil ®), Amodioquine (Camoquine ®, Miaquine) ont supplanté les précédents et sont utilisées en thérapeutique anti-inflammatoire (chap. VII).

b) La Chlorguanidine (Proguanil, Paludrine ®) et la pyriméthamine (Daraprim ®) sont deux antimalariques de synthèse de nature chimique semblable qui n'ont pas de noyau « quinoléine ».

a) LES DERIVES DE LA QUINOLEINE

Les 8 - aminoquinoléines.

— La Primaquine (Primaquine ®) est la substance la moins toxique et la plus efficace des 8 - aminoquinoléines. C'est le seul produit de ce groupe encore utilisé comme traitement préventif de la malaria. Les effets secondaires sont : troubles gastro-intestinaux, signes de neurotoxicité, hypertension, arythmies, anémie hémolytique ou méthémoglobinémie chez des personnes qui ont une déficience en glucose - 6 - phosphate - déhydrogénase dans leurs globules rouges (The medical letter on drugs ond therapeutics, 1969).

— La Pentaquine et l'Isopentaquine. Chez l'homme la toxicité pour le sang prédomine. Des lésions des noyaux oculomoteurs, constatées chez les animaux de laboratoires, n'ont pas été observées chez l'homme.

— La Pamaquine (Plasmochine, Aminoquine) est très toxique. Un cas de **baisse de la vue** a été publié. L'autopsie a révélé des lésions dégénératives des **noyaux oculomoteurs** (Loken, 1949).

— Chez les animaux de laboratoires (singes, chiens) des lésions dégénératives au niveau des noyaux du N III, N IV, N VI ont été démontrées après administration de Plasmocid (Schmidt, 1948, Moe, 1949, Grant, 1962), Pamaquine, Pentaquine et Isopentaquine. Le Plasmocid lèse aussi les noyaux cochléaires et vestibulaires, avec ataxie et nystagmus.

— Chez l'homme, le Plasmocid, médicament le plus toxique des 8-aminoquinoléines, peut provoquer une névrite optique (Askalonowa, 1937; Heintz, 1966). De fortes doses de Plasmocid entraînent une baisse brusque de la vue avec mydriase, aréflexie pupillaire, scotome central. La récupération est rare. Une insuffisance de convergence, l'ataxie, une polynévrite sont signalées.

Les dérivés de l'acridine.

La Quinacrine, la Mépacrine ®, l'Atébrine, trop toxiques, ont perdu leur intérêt comme antimalariques. Ils sont utiles comme vermifuge en cure de courte durée (Taenia Solium, Saginata, Hymenolepsis nana, Gardia Lamblia) et comme anti-inflammatoire (L.E., P.C.P.).

Les effets secondaires sont : céphalées, vomissements, psychoses, dyscrasie hématologique (méthémoglobinémie) nécrose hépatique, urticaire, dermatite exfoliative grave avec atteinte des paupières, pigmentation bleue ou noire des ongles, **coloration jaune de la peau et des sclérotiques** (The medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

Toxicité oculaire : outre la coloration jaune des sclères, les effets secondaires suivants sont rapportés :

— **Xanhopsie, chloropsie, cyanopsie :** après ingestion d'Atébrine ou après contact avec les poussières de ce produit (Kaplan, 1936 ; Lapidus, 1936 ; Chamberlain, 1946 ; Reese, 1946 ; Blumenfeld, 1947).

— Perception de **halos colorés autour des lumières,** sans photophobie et sans altération de la vision, après contact avec la poussière d'Atébrine. Des particules jaunes et brunâtres, semblables aux dépôts provoqués par des dérivés de la 4 - aminoquinoléine, en seraient responsables (Mann, 1947).
Les lésions sont réversibles en quelques mois.

— Une coloration grisâtre de la couche basale de **la conjonctive,** des plis semilunaires et de la caroncule.

— Un **œdème cornéen** réversible en 1 à 2 semaines, sans dépôts, sans augmentation de l'ophtalmotonus, a été observé par Reese (1946), chez 3 patients après doses de 0,2 g/jour pendant une période prolongée.

— Deux cas de **névrite optique** ont été rapportés, mais un patient recevait en même temps de la Pamaquine (Ferrera, 1943), l'autre de la quinine (Panzardi, 1945).

— Dame (1946) note un agrandissement de la tache aveugle après des doses de 0,1 g/jour.

La quinacrine accroît la toxicité des 8 - aminoquinoléines.

b) AUTRES PRODUITS

La chlorguanidine (Proguanil, Paludrine ®) et la pyriméthamine (Duraprim ®) (cfr. XVII/E/3) sont prescrites à titre prophylactique dans la malaria.

BIBLIOGRAPHIE
(Quinine)

ALGVERE, P. — Clinical studies on the oscillatory potentials of the human electroretinogram with special reference to the scotopic b-ware. *Acta Ophthal.*, 1968, 46, 993.

ANTOINE, M.C. — Contribution à l'étude de l'amaurose quininique. A propos de quatre observations. *Thèse* Paris 1966.

APPELMANS, M., GRILLET, G. — Tolérance du lapin vis-à-vis du chlorhydrate de quinine et du diphosphate de chloroquine. *Bull. Soc. belge ophtal.*, 1966, 143, 658.

BARD, L.A., GILLIS, P.J. — Quinine amblyopia *Arch. Ophthal. Chicago,* 1964, 72, 328-331.

BEHRMAN, J., MUSHIN, A. — Electrodiagnostic findings in quinine amblyopia. *Brit. J. Ophthal.,* 1968, 52, 925-928.

BERGGREN, L., RENDAHL, I. — Quinine Amblyopia. *Acta ophthal.,* 1955, 33, 217-228.

BESSIERE, ED., AGENOS, B., VERIN., P. — Symptômes cliniques et électrorétinographiques de l'amaurose quininique. *Bull. Soc. Ophtal. fr.,* 1963, 63, 75-79.

BONAMOUR, G., MONTIBERT, J. — A propos de 2 observations d'amaurose quininique. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1963, 63, 230-231.

BONNET, J.L., RAVAULT, M.P., ISTRE. — Aspects cliniques et E.R.G. de l'intoxication à la quinine. *Bull. Soc. Ophthal. Fr.,* 1964, 64, 829-832.

BRAVEMAN, B.L., KORANSKY, D.S., KULVIN, M.M. — Quinine amaurosis. *Am. J. Ophthal.,* 1948, 31, 731-733.

CAFFI, M., RAPIZZI, A. — Sull'intossicazione sperimentale da chinino. Ricerche sperimentali istologiche ed istochimiche sulla retina e sul nervo ottico di coniglio. *Minerva oftal.,* 1966, 8, 65-68.

CHABOT, J., VERIN, P., BOUCHARD, J. — L'ERG dans l'intoxication par la quinine. A propos d'un cas. *Bull. Soc. ophtal. Fr.,* 1963, 351-357.

DALLEMAGNE, M.J. — Pharmacodynamie biochimique. *Sciences et lettres* ed. Liège, 1961, 660-666.

DEKKING, H.M. — Dégénérescence pigmentaire de la rétine après intoxication par la quinine. *Ophtalmologica,* 1949, 118, 743-745.

DESCAMP, F. — Dangers de certaines thérapeutiques en ophtalmologie. Surveillance et prévention. *Clin. Ophtal. Paris,* 1969, 4, 101.

FRANÇOIS, J., VERRIEST, G., DE ROUCK, A. — Etude des fonctions visuelles dans deux cas d'intoxication par la quinine. *Bull. Soc. belge Ophtal.,* 1966, 143, 677, 685.

GIANNINI. — *An. di Ott.,* 1934, 1069.

HOMMER, K., FREY, R.G. — Einzelreiz-und Flimmer-ERG im akuten Stadium der Chininvergiftung. *Documenta ophthal.,* 1964, 18, 392-401.

HOMMER, K. — Die Wirkung des Chinins, chloroquins, lodacetats und chlorodiazepoxids auf das E.R.G. der isolierten Kaninchennetzhaut. *Graefes Arch. Ophthal.,* 1968, 175, 111.

HOMMER, K. — Über die Chininvergiftung der Netzhaut. *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1968, 152, 785-805.

HOMMER, K., ULRICH, W.D., WUNDSCH, L. — Direkte und indirekte Beeinflussung des E.R.G. durch Antimalariamittel. *Graefes Arch. Ophthal.,* 1968, 175, 121.

JÜNEMANN, G. — Zur Klinik und Therapie der sogenanntenn Chinin Amblyopie. *Klin. Mbl. Augenheilk,* 1965, 147, 609.

JÜNEMANN, G. — Über die Wirkung der Anthozyanoside auf die Hemeralopie nach Chininintoxikation. *Klin. Mbl. Augenheilk,* 1967, 151, 891-896.
JÜNEMANN, G., SCHULZE, J. — Electroretinographische Untersuchungen zur Entstehung der Chinin bzw. Resochin Retinopathie. *Klin. Mbl. Augenheilk,* 1968, 152, 562-566.
KNOX, D.L. — Defects in the iris pigment epithelium wich occured in two patients who had quinine amblyopia. *Amer. J. Ophthal.,* 1966, 62, 169.
KNOX, D.L., PALMER, C.A.L., ENGLISH, F. — Iris atrophy after quinine amblyopia. *Arch. Ophthal. Chicago,* 1966, 76, 359-362.
KREUTZER, W. — Chininvergiftung. *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1966, 148, 441.
LE GRAND, J., DEHAZE, Mme, LECOMTE, Mme. — L'amaurose quininique. *Bull. Soc. belge Ophtal.,* 1960, 125, 965-975.
LUTZOW-KAFKA, A., von. — Die Ableitung des E.R.G. von der isolierten umströmten Warmblüternetzhaut. *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1968, 152, 274-275.
MARCONCINI. — *An. di ott.,* 1952, 83.
MAYER, R., MEYKADEH, F. — Intoxication à la quinine (à propos de deux cas). *Rev. méd. Suisse rom.,* 1965, 85, 714-720.
Mc KINNA, A.J. — Quinine induced hypoplasia of the optic nerve. *Canad. J. Ophthal.,* 1966, 1, 261-266.
Mc LENACHAN, J. — Quinine amblyopia treated by stellate ganglion block. *Brit. J. Ophthal.,* 1963, 47, 62-63.
MONBRUN, A., POTIER, R. — Cécité complète et paludisme chez un enfant par la quinine. *Arch. d'ophtal.,* 1949, 9, 592-595.
NOELL, W.K.J. — *Cell. Comp. Physiol.,* 1951, 37, 283. (cité par JÜNEMANN et coll., 1968).
PINCHON, S., SAMSON-DOLLFUS, D., PERDRIEL, G., LANGLIOS, J. — Rapport entre l'intoxication quininique et certains formes de dégénérescences tapéto-rétiniennes. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1963, 63, 708-719.
REDSLOB, E., WARTER, J., ISCH, F. — Intoxication par la quinine. Traitement de la surdité et de l'amaurose consécutives par des infiltrations stellaires. *Ann. ocul.,* 1946, 179, 218-220.
RICCI, A., MAYER, R., YOUNESSIAN, S. — L'importance de l'ERG pour l'interprétation pathogénique des troubles visuels dans l'intoxication à la quinine. *Rev. Oto-neuro-ophtal.,* 1964, 36, 230-236.
RICHARDSON, S., 1936. — Cité par Berggren, L. et Rendhal, I., 1955.
SAMSON-DOLLFUS, D., PERDRIEL, G., PINCHON, S. — L'électrorétinographie clinique. Quelques exemples d'intérêt pratique. *Bull. Soc. ophtal. Fr.,* 1961, 61, 550.
SAUDAX, E. — A propos d'un cas d'amaurose quininique. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1961, 61, 64-65.
SCHULZ, J., JÜNEMANN, G. — Ein elektroretinographischer Beitrag zum Problem der Chininamblyopie. *Klin. Mbl. Augenheilk,* 1967, 150, 126-127.
STUART, P. — Quinine Blindness : the value of stellate ganglion block. A case report. *Brit J. Anaesth.,* 1963, 35, 728-730.
THOMAS, L. — Manifestations oculaires au cours de l'intoxication par la quinine. *Thèse* Toulouse 1961.
VAINIO-MATTILA, B., ZEWI, M. — Quinine amblyopia and the ERG. *Acta* ophthal. Kbh, 1954, 32, 451-461.
VANCEA, P., TACORIAN, D. — La valeur ERG dans l'interprétation et la prognose de l'intoxication quininique. In FRANÇOIS, J., « *Occupational and medicative hazards in ophthalmology* ». S. Karger Edit. Basel 1969, 653-660.
VOISIN. J., AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. Rapport annuel. *Bull. Soc. Opht. Fr.,* 1965, 39-46.

BIBLIOGRAPHIE

(antiprotozoaires et autres antiparasitaires)

AMA. — Council on Pharmacy and Chemistry. *J.A.M.A.,* 1956, 161, 1384.
ANDERSON, S., MORSE, L. — The influence of solvent on the teratogenic effect of folic and antagonist in the rat. *Exp. Molec path.,* 1966, 5, 134.

ASKALONOWA. — Die Einwirkung normaler und toxischer Plasmoziddosen auf der Netzhaut. *Vestn. Oftalm.*, 1937, 10, 91.
— Die Wirkung von therapeutischen und toxischen Gaben von Plasmozid auf der Netzhaut. *Vest. oftalm*, 1938, 13, 26.
Abstr. Zbl. f.g. Ophthal. 38, 551.
Zbl. f.g. Ophthal. 43, 345

BLUMENFELD, N.I. — Staining of the conjunctiva and cornea. *Soviet. Vestn. Oftalm*, 1946, 25, 39. - *Abstr. Am. J. Ophthtal.*, 1947, 30, 646.

CANAMUCIO, C., HALLETT, J. et LEOPOLD, I. — Recurrence of treated toxoplasmosis uveitis. *Am. J. Ophthal.*, 1963, 55, 1035.

CASSADY, J. — Toxoplasmic uveitis. *Arch. Ophthal.*, 1957, 58, 259.

CHAMBERLAIN, W.P., et BOLES, D.J. — Edema of the cornea precepitated by quinacrine (atabrine). *Arch. Ophthal.* (Chicago), 1946, 35, 120.

DAME, L.R. — Effects of atabrine on the visual system. *Am. J. Ophthal.*, 1946, 29, 1432.

D'AMINO, D. — Considérazioni sopra un caso di cecità instantanea bilaterale da avvelenamento per tartaro stibiato nella cura del Kala-azar. *Lett. Oftalm.*, 1931, 8, 474.

FERRERA, A. — Optic neuritis from high doses of atabrin. *Rass. ital. Otall.*, 1943, 12, 123.

FISH, L.J. — Side effects of drugs with particular reference to the eye. *Clin. Trials J.*, 1966, 549.

FORSYTH, D.M., Visual disturbances associated with trivalent antimony salts. *Brit. Med. J.*, 1958, 2, 1272.

GHOSH, M., LEVY, P., LEOPOLD, I. — Therapy of toxoplasma uveitis. *Am. J. Ophthal., 1965, 59,55.*

GILES, C. — The treatment of toxoplasma uveitis. *Am. J. Ophthal.*, 1964, 58, 611.

Mc GOWAN, I., LUPOVITCH, M., KATASE, R. — Daraprim : a folic acid antagonist, the detection of early toxicity. *Am. J. Ophthal.*, 1964, 58, 608.

GRISHAM, R. — Central Nervous System toxicity of pyrimethamine (Daraprim) in man. *Am. J. Ophthal.*, 1962, 54, 1119.

GUIGNARD, J. — Intoxication aiguë accidentelle par la pyriméthamine. *Ann. de Pédiatrie*, 1965, 12, 120.

HEINTZ, R. — *Erkrankungen durch Arzneimittel*, p. 495, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966.

JACKSON, N. — Some effects of pyrimethamine on the hormone treated chick, with special reference to blood picture and the inhibition oviduct growth. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1965, 154, 171.

KAPLAN, J.D. — Über die Wirkung des Akrichins. *Soviet. Vestn. Oftal.* 1936, 8, 73 - *Abstr. Zbl. f. ophthal.*, 1936, 36, 434.

KAUFMAN, H., GEISLER, P. — The hematologic toxicity of pyrimethamine (Daraprim) in man. *Arch. Ophthal.*, 1960, 64, 140.

LAPIDUS, A. — Grünsehen infolge Akrichinintoxikation.. *Soviet Vestn. Oftalm.* 1936, 8, 79. - *Abstr. Zbl. f. g. Ophthal.*, 1936, 36, 518.

LEOPOLD, I.H. — Ocular complications of drugs - visual changes. *J.A.M.A.*, 1968, 205:9, 631.

LOKEN, A.D. et HAYMAKER, W. — Pamaquine poisoning in man with a clinicopathologic study in one case. *Am. J. Trop. Med.*, 1949, 29, 341.

MANN, I. — Blue halos in atabrine workers, *Brit. J. Ophthal.*, 1947, 31, 40.

THE MEDICAL LETTER ON DRUGS AND THERAPEUTICS. — *Drugs* for parasitic infections, 1969, (21 mars), 11/6, 21.

MEIER-RUGE, W. — Zur Pathologie arzneimitteltoxischer Nebenwirkungen am Auge. *Med. Welt.*, 1967, p. 1601.

MEYLER, L. et HERXHEIMER, A. — Side effects of drugs. Vol. VI *Excerpta medica foundation*, 1968, Ed. Mouton et Co. Den Haag, Nederland.

MOE, G.K., PERALTA, B. et SEEVERS, M.H. — Central impairment of sympathetic reflexes by 8 - aminoquinoline. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 1949, 95, 407.

PANZARDI, D. — Su di un caso di amaurosi da preparato antimalarico. *Boll. Ocul.*, 1945, 24, 204.
REESE, F.M. — Edema of the corneal epithelium caused by atabrine. Observations on three patients. *Bull. Hopkins Hosp.*, 1946, 78, 325.
SAND, B., SHANEDLING, P. — Teratogenesis from Daraprim. *Am. J. Ophthal.* 1963, 51, 1011.
SCHMIDT, I.G. et SCHMIDT, L.H. — Neurotoxicity of the 8-aminoquinolines. I. Lesions in the Central nervous system of the Rhesus monkey induced by administration of Plasmocid. *J. Neuropath. and Exper. Neurol.*, 1948, 7, 368.
SCKRÖTER, R. — Lebensbedrohliche Blütung nach Toxoplasmosebehandlung mit Daraprim und Supracid. *Deutsch. Gesundh.*, 1966, 21, 12.
SIMONART, A. — Nitroïmidazols et nitrofuranes. *Rev. Méd. de Louvain*, 1966, 85/10, 342.
TAYLOR, R. — Experiences with pyrimethamine in Kenia. *Brit. Med. J.*, 1953, 2, 285.
TENPAS, A., ABRAHAM, J. — Hematological side effects of pyrimethamine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am. J. Med. Sci.*, 1965, 249, 448.
WANG SHENG - MIAO et coll. — Treatment of clonorchiasis sinensis with hexachloroparaxylol in oil. *Chin. Med. J.*, 1965, 84/11, 748.
WEILAND, R., OTTO, F.M.G. — Schädigungen nach Kombinierter Therapie bei Toxoplasmose im Kindesalter. *Deutsch. Gesundh.*, 1968, 23, 830.
WEINICH, J., MICHELS, K. — Nachweis der toxischen Wirkung von Daraprim auf die Hämopoiese im Reexpositionsversuch. *Deutsch. Gesundh.*, 1969, 24, 2370.
WEISSBACH, G. — Hämatologische Befunde nach Behandlung der Kindlichen Toxoplasmose mit Daraprim (pyrimethamine) und Supronal. *Med. Klin.*, 1965, 60, 22.
WOLFE et coll. — Suppressive management of urinary schistosomiasis with antimony dimercaptosuccinate (T.W. sb.) in Ghana. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1966, 69/10, 217.

F. — LES ANTHELMINTHIQUES

L. DRALANDS (Louvain)

Le traitement anthelminthique a pour but d'intoxiquer le parasite et de l'éliminer du tube digestif. Les anthelminthiques ont une action plus ou moins élective vis-à-vis des différents parasites. Actuellement, dans nos régions, les médicaments de choix sont (Simonart, A., 1966 ; The medical letter on drugs and therapeutics, 1969) :

— Contre les ténias : les extraits purifiés de fougères, la quinacrine, l'étain, le dichlorophène, la niclosamide, l'hexylrésorcinol (il n'est efficace que contre le *Taenia nana*).
— Contre les oxyures : la pipérazine et ses dérivés, le pyrvinium, le violet de gentiane, la thiabendazole, l'oxytétracycline.
— Contre l'ascaris : la pipérazine et ses dérivés, l'hexylrésorcinol, le béphénium, la dithiazanine, la thiabendazole.
— Contre l'ankylostome : le béphénium, l'hexylrésorcinol, le tétrachloréthylène, la thiabendazole.

— Contre le trichocéphale : la dithiazanine, l'hexylrésorcinol.

L'hétérogénéité du groupe des anthelminthiques ne permet pas de classification suivant la nature chimique des produits.

Une subdivision des médicaments suivant leur activité vis-à-vis des divers groupes de parasites serait confuse : le même produit peut être efficace contre plusieurs helminthiases.

Aussi une classification par ordre alphabétique nous a-t-elle paru plus pratique.

Le *béphénium* (béphénium hydroxynaphthoate ou Alcopar ®), actif contre l'ascaris, l'ankylostome et le Necator americanus, est bien toléré. Des nausées, des vomissements, la diarrhée sont les seules manifestations secondaires (Simonart, A., 1966).

Le *bithionol,* employé aux Etats-Unis en cas d'infection par *Paragonimus Westermani,* provoque des vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales, de l'urticaire, une réaction de **photosensibilisation au niveau de la peau** (Medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

Le *bêta-Naphtol :* employé antérieurement contre l'ankylostome est abandonné. Van der Hoeve (1901 et 1913) a obtenu — par introduction de α et β naphtol dans l'organisme (par injection, ingestion, friction) — des altérations du cristallin et de la rétine chez le lapin adulte. L'intoxication de la mère a provoqué des lésions rétiniennes et des cataractes chez les lapins nouveaux-nés.

Le même auteur a observé 20 malades en traitement par un onguent naphtolé et a constaté une opacité du pôle postérieur du cristallin, des opacités vitréennes, une hyperémie rétinienne, des petits foyers rétiniens blancs ou pigmentés avec baisse de vision chez deux patients.

Le *dichlorophène :* (Didroxane ®, Parabis ®, dihydroxychlorodiphénylméthane.) est actif contre les ténias.

Le ténia est digéré par les ferments digestifs ; la libération d'œufs qui échappent à l'action du dichlorophène risque de provoquer la cysticercose s'il s'agit du *Taenia Solium.* Comme autres effets secondaires citons : une fatigue, des nausées, des vomissements, des coliques, un urticaire fugace.

La *diéthylcarbamazine* (Carbilazine ®, Hetrazan ®), un dérivé de pipérazine, est active contre l'ascaris, l'ankylostome, les filarioses (*Wuchereria bancrofti, Loa loa, Onchocerca volvulus*). La dose est 3 - 10 mg/Kg, 3 fois par jour pendant 6 à 10 jours. Une **réaction allergique** importante peut se produire par libération de toxines des microfilaires morts (surtout d'*Onchocerca volvulus*). En cas de localisations oculaires de l'Onchocercose une vive réaction locale peut aboutir à

la **cécité** (Grant W.H., 1962; Meyler et Herxheimer, 1968). L'encéphalite réactionnelle est signalée.

Une alopécie totale avec **perte des sourcils et des cils** est notée par Gray (1965) après ingestion de 90 tablettes de diéthylcarbamazine.

La *dithiazanine* (Delvex ®, Telmid ®), une matière colorante bleue, est le produit de choix contre *Trichuris trichiura* et *Strongyloïdes intestinalis.*

Le produit est administré en capsules entérosulubles à doses de 3 fois 100 mg/jour le premier jour, 3 fois 200 mg/jour pendant les trois jours qui suivent.

Des nausées, des vomissements, de l'inappétence, de la diarrhée s'observent chez un tiers des patients. L'urticaire, la fiévre, l'albuminurie sont des complications rares.

Le médicament produit une coloration bleue des selles avec parfois **coloration bleue de la peau et des sclérotiques** qui persiste quelques jours après la cure (Simonart, A., 1966). Cette coloration est un signe d'alarme. Il y a eu quelques cas d'intoxication mortelle. L'examen anatomopathologique révéle la coloration verdâtre du cœur, des reins et du foie.

L'*écorce de grenadier* (Cortex granati), dont la substance active est la pelletiérine ou punicine est efficace contre les cestodes. La résorption du médicament au niveau du tractus gastrointestinal provoque des vertiges, des vomissements, de la diarrhée, une excitation du système nerveux central avec convulsions suivies d'une paralysie du type « curare ». Le produit n'est plus prescrit.

Au niveau des yeux une **mydriase,** une **amaurose transitoire** avec persistance d'une **pâleur papillaire** et d'un **rétrécissement du champ visuel** et spasmes des vaisseaux rétiniens sont observées (Grant,W.M., 1962).

Heydenreich (1966) a constaté une **pseudonévrite optique** avec **hémorragies rétiniennes.**

Asshauer, E. (1969) mentionne des parésies des muscles oculo-moteurs. Le **ptosis,** la **diplopie,** la **mydriase** ou le **miosis** sont d'autres effets secondaires au niveau de l'œil.

L'*émétine* : le chlorhydrate d'émétine et le dichlorhydrate de déhydroémétine sont efficaces contre le *Fasciola hepatica* et l'*Entamoeba histolytica.* L'administration se fait par voie parentérale. Von Oettingen (1958) mentionne des malaises, la dysphagie, l'aphonie, des lésions du myocarde.

Jacovidès (1923) a constaté chez 20 % des soldats traités à des hautes doses un **épiphora,** de la **photobie,** de l'**hyperhémie conjonctivale,** une **mydriase** avec **aréflexie pupillaire** (chez 32 des 45 patients atteints), une **baisse de vision, un rétrécissement du champ visuel,** des

scotomes centraux (chez 7 patients), une **hyperhémie de la papille et de la rétine** suivie d'**ischémie.** Les symptômes ont disparu en 15 à 20 jours après l'arrêt du traitement à l'émétine. Deux patients ayant reçu des doses de 210 à 300 mg/jour n'ont récupéré qu'après 3 mois.

Alajno (1924) a noté chez les lapins une élévation de l'**ophtalmotonus** après injection locale ou générale d'émétine. L'injection sous-conjonctivale a provoqué des **lésions cornéennes irréversibles.**

Le fougère mâle (Filix mas, Aspidium) : est un des premiers anthelminthiques. Le principe actif de l'extrait éthéré de fougère mâle est l'aspidinofilicine. Actuellement des produits standardisés et purifiés (Taeniver ®) ont remplacé les extraits officinaux très toxiques.

Aux doses thérapeutiques (6 g en une seule dose), vomissements, diarrhée, douleurs abdominales sont fréquents.

A des doses plus élevées la neurotoxicité prédomine : céphalées, vertiges, névrite périphérique, troubles visuels, convulsions, psychoses, somnolence, coma, mort.

Des manifestations toxiques au niveau du foie, des reins, du cœur (avec électrocardiagramme perturbé), du sang sont rapportées (Grant, 1962 ; Voisin et Auvert, 1965 ; Asshauer, 1969 ; Walsh et Hoyt, 1969).

Les troubles visuels sont fréquents : ils sont observés chez 1 pour mille des patients traités à des doses de 8 à 10 g. Un patient sur 5 à 6.000 est devenu aveugle (Stülp, 1904). Sur 78 cas d'intoxication, rapportés par Sidler-Huguenin, les troubles visuels prédominent chez 36 patients (± 50 %). En général la perturbation visuelle s'installe brusquement quelques heures à quelques jours (Gregersen, 1958 ; Grant, 1962 ; Heintz, 1966) après ingestion d'une dose de 6 à 10 g (exceptionnellement après une dose de 3 g : cas de Sysi, 1940). Il s'agit d'une simple perturbation de la vision des couleurs avec xanthopsie allant jusqu'à une baisse importante de la vision ou l'amaurose totale par atteinte uni- ou bilatérale du nerf optique.

Au fond d'œil **les papilles sont normales** ou **floues,** les **artères sont légèrement rétrécies,** la **rétine est œdématiée** (Sidler-Huguenin, 1898 ; Lewin, 1929 ; Agnello, 1939 ; Sysi, 1940 ; Gregersen, 1958 ; Grant, 1962 ; Heintz, 1966 ; Landolt, 1966). La mydriase avec aréflexie pupillaire s'ajoute parfois au tableau clinique. La pâleur de la papille du nerf optique est définitive, même en cas de récupération visuelle.

L'examen histologique chez les animaux de laboratoire révèle une dégénérescence des cellules ganglionaires et des fibres du nerf optique (Grant, 1962).

Von Oettingen (1958) note un **nystagmus,** une **hémianopsie.**

Grant (1962) mentionne des **douleurs orbitaires** lors des mouvements oculaires.

Heidenreich a constaté une **pseudonévrite optique** avec **hémorragies** de la **rétine.**

Voisin et Auvert (1965) notent des hémorragies rétiniennes au cours d'anémie hémolytique provoquée par l'extrait éthéré de fougère mâle.

L'hexachloroparaxylène est actif contre le Clornorchis sinensis. Wang Sheng Miao et coll. (1965) ont observé des nausées, des vertiges, des **hallucinations visuelles** et auditives chez deux patients traités à une dose de plus de 0,1 g/kg/jour.

L'*hexytrésorcinol,* actif contre l'axaris, l'ankylostome, les trichocéphales, le Taenia nana, est un dérivé de résorcine ou résorcinol. Le produit est peu toxique. Il n'y a pas de toxicité oculaire connue.

L'*huile de chénopodium* est efficace contre l'ankylostome, l'ascaris, les oxyures. La substance active est l'ascaridol. L'intoxication est fréquente : néphro- et hépatotoxicité. Vertiges, surdité, convulsions, paralysies, coma sont les manifestations cliniques de la neurotoxicité du produit.

Des perturbations visuelles ont été notées par Lewin (1913), Biesin (1929), Desoille (1937), Grant (1962), Landolt (1966), Asshauer (1969) : **névrite optique et ischémie de la rétine** avec baisse de la vision, **cyanopsie** (Landolt, 1966), œdème papillaire suivi d'**atrophie optique** (Grant, 1962). L'examen anatomo pathologique révèle à Ingham et Courville (1936) une ischémie cérébrale par lésions artériolaires.

L'*Iodothymol,* le *Thymol :* employés auparavant contre l'Ascaris provoquent des nausées, des vomissements, une surdité, une irritation ou une dépression nerveuse, une dépression de la fonction cardiaque.

Le *Kosso* (Hagenia abyssinica) est un vermifuge employé contre les ténias en Afrique orientale. Le principe actif est la cosotoxine qui est proche de l'acide filicinique des fougères mâles. Des nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales sont fréquentes. En cas d'intoxication grave, l'atteinte du système nerveux central prédomine. Le foie et le système cardiopulmonaire peuvent être lésés.

Récemment Rokos (1969) a attiré l'attention sur l'effet toxique de Kosso sur le **nerf optique.** Chez deux patients il a observé une baisse importante de la vue, s'installant en quelques jours après l'ingestion de Kosso. La papille du nerf optique, normale au début, se décolore progressivement malgré la récupération partielle de l'acuité visuelle et du champ visuel. Chez un troisième patient il a observé **une mydriase** avec des **papilles hyperhémiées.**

Parmi 224 cas d'atrophie optique bilatérale, le même auteur retient le rôle toxique éventuel de Kosso chez 9 sujets aveugles avec **mydriase** et **aréflexie** pupillaire.

Le *lucanthone* (chlorhydrate de lucanthone, Miracil D, Nilodin ®, 1 - diéthylamino - éthylamino - 4 - méthylthioxanthone), efficace vis-à-vis de certaines schistomiases, est réservé aux enfants. Les adultes sont plus sensibles aux effets secondaires : céphalées, insomnies, tremblement, vertiges, nausées, anorexie, douleurs abdominales. La peau et **la sclère** peuvent acquérir une teinte jaunâtre. Grant (1962) signale des troubles visuels chez 3 patients traités au lucanthone, dont deux recevaient simultanément de l'antimoine (cf. Stibophène).

Le *métrifonate* est un anticholinestérase récent utilisé en cas de schistosomiase (bilharziose urinaire). Sur 10 patients traités à des doses de 5 mg/kg/jour 6 ont accusé une vision floue et des douleurs aux mouvements des yeux. Deux patients ont présenté du larmoiement (Meyler et Herxheimer, 1968).

La *niclosamide :* (Yomesan ®, chloronitrophénylchlorosalicylamide) est surtout efficace contre le Taenia saginata, le Taenia solium, l'Hymenolepsis nana.

La digestion des proglottides avec libération d'œufs peut causer la cysticercose en cas d'infection par le Taenia solium.

Le produit n'est pas toxique et est beaucoup utilisé.

La *niridazole* (Ambilhar ®) est prescrite contre le Dracunculus medinensis, le Schistosoma haematobium. Des vomissements, de la diarrhée, des crampes, des vertiges et des céphalées sont fréquents (50 %). Les manifestations toxiques vraies sont rares : convulsions, hallucinations, insomnies, psychoses, paresthésies, anémie hémolytique, perturbations de l'E.C.G. Les dermatoses allergiques sont signalées (Simonart, 1966 ; Meyler et Herxheimer, 1968 ; The Medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

Le *phtalofyne* (Whipcide ®) un anthelmintique utilisé aux Etats-Unis a provoqué des symptômes oculaires chez 10 % des patients traités à des doses de 100 à 200 mg/kg et chez 100 % des patients traités à des doses supérieures à 200 mg/kg. Après 12 heures une sensation de brulûre avec **photophobie** et **kératite** s'installent. Après 24 heures des **opacités denses de la cornée** s'observent. Les lésions sont réversibles en 7 à 8 jours (Hoekenga, 1956 ; Grant, 1962).

La *pipérazine* (pipérazidine, diéthylène-diamine) est un médicament très efficace vis-à-vis des oxyures et d'*Ascaris*. Il est administré sous forme de sels peu solubles :

— adipate de pipérazine (Adiver ®, Darovermex ®, Entacyl ®, Mapiprim ®, Oxypate ®, Pipadox ®) ;
— citrate de pipérazine (Citrazine ®, Pipadox ®, Uvilon ®) ;
— phosphate de pipérazine (Entéfuge ®, Pipasen ®) ;
hexahydrate de pipérazine (Helmicid ®) et hydrate de pipérazine, (Rondoxyl ®) ;
— thymolsulfonate de pipérazine (Helmazine ®).

La pipérazine a une action antagoniste de l'acéthylcholine au niveau de la jonction myoneurale. Les vers paralysés sont éliminés par les mouvements péristaltiques.

Toxicité : les signes d'intolérance gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée) disparaissent aussitôt après l'arrêt du traitement.

Occasionellement un urticaire témoigne d'une allergie vis-à-vis des pipérazines (Hill, 1957 et Ureless, 1958 cités par Mc Cullagh).

Ce sont surtout les symptômes de neurotoxicité qui limitent l'utilisation de cet excellent vermifuge. Les enfants de 2 à 4 ans sont particulièrement sensibles (Meyler et Herxheimer, 1968).

— A doses normales Bettecken (1957) et Eliachar et Tassy (1960) ont constaté une perturbation du tracé électroencéphalographique

chez 57 à 75 % des enfants sans aucune manifestation clinique d'intoxication.

— En cas de surdosage, ou chez des enfants prédisposés (par une atteinte cérébrale ou épilepsie, par une insuffisance de la fonction hépatique ou rénale) des manifestations cliniques de neurotoxicité s'ajoutent à une perturbation diffuse de l'électroencéphalogramme : incoordination, **nystagmus,** ataxie, hypotonie, myoclonies, convulsions, crises épileptiformes (du type petit mal ou grand mal), paresthésies, agitation, euphorie, **hallucinations visuelles** et auditives (Ambos, 1955, Burgstedt, 1955, cités par Snoeck ; Combes, 1956 ; Wechselberg, 1956 et Schuch, 1963, cités par Snoeck ; Snoeck, 1963 ; Point, 1965 ; Nickey, 1966 ; Walsh et Hoyt, 1969). Chez les enfants normaux les signes toxiques disparaissent en 48 h. L'E.E.G. se normalise en 4 jours.

— Dans le domaine neuroophtalmologique un **miosis** et des **troubles de l'accomodation** ont été décrits par Brown et coll. (1956), Mossmer (1956), et Henkes (1968).

Une pertubation de la perception des couleurs est mentionnée par Grant (1962), Snoeck (1963), Walsh et Hoyt (1969). Rouher et Cantat (1962) ont observé une **paralysie unilatérale du nerf VI** chez une petite fille de 4 ans. A deux reprises, un strabisme convergent avec absence du mouvement d'abduction de l'œil gauche, s'est installé au 5-ième jour d'un traitement à la pipérazine. La récupération de l'abduction est complète en 3 ½ mois après la première atteinte, en 1 mois après la seconde, avec toutefois persistance d'un strabisme convergent concomitant.

Snoeck (1963) a constaté une méthémoglobinémie chez deux petits patients intoxiqués par la pipérazine à hautes doses et met en cause la libération de groupements « amines » à partir de pipérazine.

Conclusion : la pipérazine est un anthelminthique très efficace.

La perturbation de l'E.E.G. à doses normales doit inciter à la limitation de la posologie à 25 à 30 mg de principe actif par Kg et par jour chez des enfants normaux. La neurotoxicité de cette substance la réserve aux enfants ne présentant aucun trouble neurologique, hépatique ou rénal.

— Le *pyrvinium* est une matière colorante rouge, active vis-à-vis de l'oxyuriase.

Le chlorure de pyrvinium, trop toxique, est remplacé par le pamoate de pyrvinium (Néo-oxypaat ®, Povan ®, Vanquin ®) qui est mieux toléré. Des

vomissements, de la diarrhée, des réactions de **photosensibilisation** au niveau de la peau sont signalés (The medical letter on drugs and therapeutics, 1969).

— La *quinacrine* (atébrine, Mépacrine ®) est actuellement un produit de choix contre le *Taenia saginata*, l'*Hymenolepsis nana*, le *Diphyllobotrium latum* (Simonart, 1966). Il est également actif vis-à-vis du Giardia lamblia. Son utilisation comme antimalarique de synthèse a été abandonné à cause de la toxicité trop prononcée.

— La *santonine* était prescrite jadis contre les nématodes. La sensibilité individuelle très variable des patients vis-à-vis de ce médicament a été à la base d'accidents mortels.

La symptomatologie oculaire prédomine dans le tableau clinique de l'intoxication :

Aux doses thérapeutiques, la **perception des couleurs** est perturbée : **xanthopsie** dans un environnement bien éclairé ; aspect violacé des objets sombres ou en semi-obscurité (Lewin et Guillery, 1913 ; Marshall, 1927 et 1928).

Des photopsies, la **mydriase,** avec diminution du réflexe pupillomoteur, la **persistance de postimages,** s'observent en cas de surdosage.

L'intoxication sérieuse, entraîne l'**amaurose** transitoire dans deux cas (Lewin et Guillery, 1913) et définitive dans 1 cas (Baxler, 1911). Les résultats négatifs de l'examen ophtalmoscopique des patients aveugles et de l'analyse histo-pathologique des globes oculaires d'animaux intoxiqués (Lewin et Guillery, 1913) évoquent une origine centrale de la cécité.

Le *stibophène* (Fuadin ®), le *stibocaptate* (Astiban ®) et le *tartrate sodique ou potassique de l'antimoine :* sont des dérivés trivalents de l'antimoine utilisés en cas de schistosomiase. Ils provoquent les mêmes effets nocifs mais la toxicité du stibophène et du stibocaptate est moins prononcée que celle du tartrate potassique de l'antimoine. Les effets secondaires fréquents sont : vomissements, raideur musculaire et articulaire, bradycardie. Coliques, diarrhée, éruptions cutanées, prurits, zona, lésions rénales, shock sont des manifestations rares. Les lésions hépatiques et l'anémie hémolytique sont exceptionnelles. Le stibophène peut en plus provoquer une encéphalopathie, des lésions cardiaques (The medical letter on drugs and therapeutics, 1969), une **névrite rétrobulbaire** (Mannson-Bahr, 1966, citée par Asshauer).

Wolfe et coll. (1966) ont constaté des **douleurs oculaires** lors de l'administration de stibocaptate (en injection intra-musculaire deux fois par semaine) chez 16 % de leurs patients.

Forsyth (1958) a observé une **diminution de la vue** à un œil chez deux patients traités pour schistosomiase au tartrate sodique d'antimoine, au lucanthone et au lithium thiomalate d'antimoine. Chez un des patients l'examen ophtalmoscopique révélait des **exsudats et des**

suffusions sanguines dans la région maculaire. Les symptômes ont disparu en 2 à 4 mois après la fin de la cure.

La *tétrachlorure de carbone,* utilisée en cas d'ankylostomiase et d'oxyuriase est trop toxique (1 pour mille de cas mortels). La tolérance individuelle est très variable. Les lésions hépatiques, rénales et cardiaques sont graves (Asshauer, 1969). La **névrite optique,** observée après inhalation de vapeurs de tétrachlorure de carbone, n'a jamais été constatée après (Grant, 1962) l'utilisation du vermifuge. Le médicament n'est plus employé.

La *tétrachlorure d'éthylène* (Tétracap), est très efficace vis-à-vis de l'ankylostome et du Necator americanus (Simonart, 1966 ; The medical letter on drugs and therapeutics, 1969). Elle est moins toxique que le tétrachlorure de carbone.

Les manifestations toxiques sont : des nausées, des céphalées, une encéphalopathie aiguë. A l'heure actuelle, 7 cas d'intoxication mortelle (parfois à des doses normales) sont connus (Asshauer, E., 1969).

La *thiabendazole* (Mintézol ®, Thiabendazole ®, thiazolylbenzimidazole) est un anthelminthique à large spectre (oxyures, Trichuris trichiura, Strongyloïdes stercoralis, Ascaris lumbricoïdes, ankylostomes) utilisé depuis 1961 (Asshauer, 1966 ; Simonart, 1966 ; Meyler et Herxheimer, 1968 ; Asshauer, 1969).

La substance est bien tolérée. Dans une étude systématique chez 52 patients, traités avec 3 g de thiabendazole par jour, Asshauer (1966) a observé des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des céphalées. 5,7 % des patients ont eu des **troubles visuels** avec altération de la **vision des couleurs.**

Le *violet de gentiane* est efficace vis-à-vis des oxyures et des filiaires. C'est un produit peu toxique qui provoque parfois une ulcération des muqueuses (Meyler et Herxheimer, 1968).

BIBLIOGRAPHIE

AGNELLO. — Amaurosi tossica delce maschio. *Rass. Ital. Oftal.,* 1939, 8, 210.
ALAJMO, B. — Alterazioni oculari da emetine (Richerche sperimentali). *Gior. di oculist.* 1924, 5, 113.
ASSHAUER, E. et coll. — Thiabendazol in der Behandlung von Wurminfektionen. *Arzneimittel. Forsch.,* 1966, 16/3, 428.
ASSHAUER, E. — Anthelminthika und ihre Gefahren. *Med. Welt.* 1969, 20, 257.
BAXLER, E.J. — Les dangers de l'administration de la santonine chez les enfants. *Clin. Ophtal.,* 1911, 17, 324.
BETTECKEN, Fr., Über E.E.G. Veränderungen durch Piperazin im Kindesalter. *Z. Kinderheilk,* 1957, 80, 225.
BIESIN, A. — Vergiftungsgefahr und Idiosynkrasie bei Darreichung von Oleum Chenopodii. *München. med. Wchnschr.,* 1929, 76, 1, 661.
BROWN, H.W., CHAN, K.F., et HUSSEY, K.L. — Treatment of enterobiasis and ascariasis with piperazine. *J.A.M.A.,* 1956, 161, 515.
COMBES, B., DAMON, A. et GOTTFRIED, E. — Piperazine neurotoxicity. *New. Engl. J. Med.,* 1956, 254, 223.

Mc CULLAGH, S.F. — Allergenicity of piperazine : a study of environmental aetiology. *Brit. Journal of Industrial med.*, 1968, 25, 319.

DESOILLE, H. — Les anthelmintiques, poisons sensoriels (visuels, auditifs et labyrinthiques). *Rev. Otol.*, 1937, 15, 170.

ELIACHAR, E., PAVLOTSKY, D. et TASSY, R. — Incidents neurologiques après utilisation de la pipérazine comme vermifuge. *Arch. franç. Pédiat.*, 1960, 17, 797.

FORSYTH, D.M. — Visual disturbances associated with trivalent antimony salts. *Brit. Med. J.*, 1958, 2, 1272.

GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye.* Ch. Thomas Publisher, Springfield Illinois, 1962.

GRAY, H.H. — Alopecia totalis after diethylcarbamazine treatment of loiasis *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1965, 59/6,718.

GREGERSEN, E. — Optic atrophy in a breast-fed infant and treatment of maternal cestode infection with filix. *Acta ophtal. (Kbh)*, 1958, 36, 115.

GREUEL, D. — Piperazinvergiftung bei therapeutischer Dosierung. *Med. Klin.*, 1957, 4,129.

HEINTZ, R. — *Erkrankungen durch arzneimittel.* Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966.

HEYDENREICH, A. — Chemisch-toxische Schäden der Augen. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1966, 149, 145.

HOEKENGA, M.T. — Ocular toxicity of Whipcide (3 - methyl - I - pentyn - 3 - yl acid phtalate) in humans. *J.A.M.A.*, 1956, 161, 1252.

HUHTALA .— cité par SELANDER.

INGHAM S.D. et COURVILLE C.B. — Diffuse cerebral changes in oil of chenopodium poisoning. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 1936, 1, 152.

JACOVIDES. — Troubles visuels à la suite d'injections fortes d'émétine. *Arch ophtal. (Paris)*, 1923, 40, 657.

LANDOLT, E. — Nebenwirkungen von Medikamenten am Auge. *Schweiz. Med. Wchschr.*, 1966, 36/96, 1176.

LEWIN, L. et GUILLERY, H. — Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. 2nd Ed. 2 Vol. Berlin, August Hirschwald, 1913.

LEWIN, L. — Gifte und Vergiftungen. *In Lehrbuch der Toxicologie*, 1929, vol. 4, 929, Berlin, G. Stilke,

MARSHALL. — Color vision after intravenous injection of santonine. *J. Pharmacol.*, 1928, 32, 189.

THE MEDICAL LETTER ON DRUGS AND THERAPEUTICS. — *Drugs for parasitic infections.* 1969, 21 mars, 11/6, 21.

MEYLER, L. et HERXHEIMER, A. — Side effects of drugs vol VI, *Excerpta medica foundation.* 1968. Ed. : Mouton et Co., Den Haag Nederland.

MOSSMER, A. — Über Wirksamkeit, Dosierung und Vergiftungsercheinungen von Piperazin-Präparaten. *Med. Wchschr.*, 1956, 10, 517.

NICKEY, L.M. — Possible precipitation of petit mal seizures with pipérazine citrate. *J.A.M.A.* 1966, 195/12, 1069.

POINT, G. — Incidents neurologiques lors de l'utilisation de la pipérazine comme vermifuge. *Pédiatrie*, 1965, 20/5, 600.

RATNESA, V.C. et POBEE, J. — Emetine toxicity with predominant neuromuscular manifestations. *Postgrad. Med. J.*, 1962, 38, 586.

ROKOS, L. — Eye complications in poisoning caused by Kosso (Hagenia abyssinica). *Ethiopian Med. J.*, 1959, 7/1, 11.

ROUHER, F. et CANTAT, M.A. — Observation instructive d'une paralysie oculaire après absorption de pipérazine. *Bull. Soc. Franç. Ophtal.*, 1962, 75, 460.

SCHULZ, H. — Einfluss von santonin und digitalis auf die Farbenempfindlichkeit des menschlichen Auges. *Deutsches Med. Wchnschr.*, 1914, 40/1, 996.

SELANDER, P. — Poisoning from aspidium drugs. *Ann. Paediat. (Basel)*, 1949, 173, 259.

SIDLER - HUGUENIN. — Einige Bemerkungen über die Gefahren des Gebrauches von Granatewurzelrinde. *Corr. Schweizer Aerzte*, 1898, N° 17.

SIMONART, A. — Anthelminthiques récents. *Rev. méd. Louv.*, 1966, 85/7, 288.
SIMONART, A. — Le pyrvinium (mise au point) *Rev. Méd. Louv.*, 1966, 85/10, 347.
SIMONART, A. — Nitroïmidazols et nitrofuranes. *Rev. Méd. Louv.*, 1966, 85/10, 342.
SNOECK, J. — Pipérazine intoxicatie bij kinderen. *Belg. tijdschrift v. geneeskunde*, 1963, 19, 886.
STÜLP. — Über dauernde filix-mas amaurosen. *Arch. f. Aug. LI*, 1904, 190
SYSI. (1940) — cité par SELANDER, P.
VAN DER HOEVE, J. — Über die Schädliche Einwirkung der bêta-Naphthols in therapeutischen Dosen auf das menschlige Auge. — *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.*, 1901, 53, 74 — *Arch. Ophthal.*, 1902, 481.
VAN DER HOEVE, J. — Wirkung von Naphtol auf die Augen von Menschen, Tieren und fötale Augen. — *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.*, 1913, 85, 305. — *Ann. Ocul.*, 1914, 152, 454.
VAN DER HOEVE, J. — Cataracte naphtalinienne (démonstration et communications) *Ann. ocul.*, 1938, 175, p. 485.
VOISIN, J., et AUVERT, B. — Complications oculaires des médications générales. *Bull. Soc. Ophtal. de France*, Rapport 1965.
VON OETTINGEN, W.F. — *Poisoning : A Guide to clinical diagnosis and treatment.* Ed. 2 Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1958.
WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuro-ophthalmology*, vol. III, p. 2563-2567-2637. The Williams and Wilkins co., Baltimore, 1969.
WOLFE et coll. — Suppressive management of urinary schistosomiasis with antimony-dimercaptosuccinate (T.W.sb.) in Ghana. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1966, 69/10, 217.

CHAPITRE XVIII

CYTOSTATIQUES

L. DRALANDS (Louvain)

On distingue 4 groupes de cytostatiques :

I. les alkylants ;

II. les antimétabolites ;

III. les inhibiteurs de la métaphase ;

IV. divers.

Tous les médicaments cytostatiques peuvent entraîner des effets secondaires sérieux en particulier :

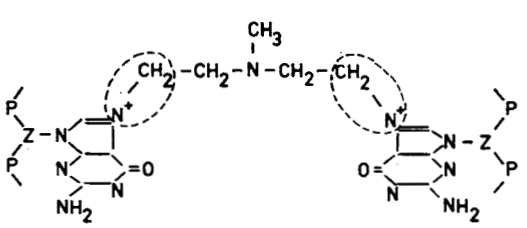
1. la dépression de la moelle osseuse avec comme conséquences :
   — l'agranulocytose, la leucopénie,
   — l'anémie aplastique,
   — la thrombocytopénie.
2. la réduction du nombre des cellules immuno-compétentes et des Ig A, Ig M, Ig G.
3. la sensibilité aux infections secondaires microbiennes, virales mais surtout mycotiques ;
4. ils sont hépatotoxiques ;
5. ils sont tératogènes.

* * *

I. ALKYLANTS

Mode d'action : les alkylants ont une action inhibitrice sur les radicaux — COOH, — NH_2, — SH (qui résulte en une synthèse modifiée des nucléoprotéïnes avec fragmentation des chromosomes).

Exemple :



Inactivition des acides nucléiniques par alkylisation par l'ypérite azoté.

Ils ont une action plus prononcée au niveau des cellules à grande activité mitotique.

Ils comprennent :

1. Gaz-Moutarde, ypérite :

$$CL — CH_2 — CH_2 — S — CH_2 — CH_2 — CL$$

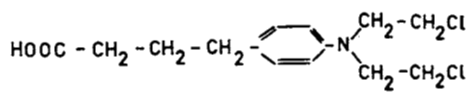
2. Moutarde azotée, mustine :

(méthyldichlorodiéthylamine) { Caryolysine ®
Onco - Imine ®

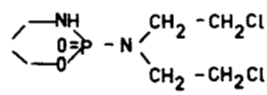
$$CL — CH_2 — CH_2 — N(CH_3) — CH_2 — CH_2 — CL$$

3. dérivés synthétisés de la moutarde azotée

— chlorambucil : { Leukeran ®
Amboclorin ®



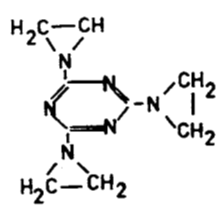
— cyclophosphamide (diamine ester de N, Nbis (β chloréthyl) — N O-propylène acide phosphorique)



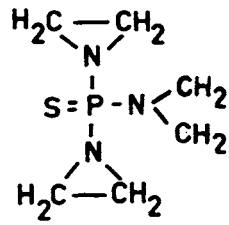
Cytoxan ®
Endoxan ®

— melphalan (p — di (2 chloréthyl) amino — L — phénylalanine)
Alkéran ®
Sarcoclorin ®

4. Trétamine ou TEM, triéthylène-mélanine : TEM ®
(2, 4, 6 triéthylène imino — 1, 3, 5 triazine)



5. Tio-Tépa : Oncotiotepa ®
(N, N', N" — triéthylène — thiophosphoramide)



6. Busulfan (1,4 — diméthyl — sulfonoxy — butane).
Myleran ®
Mielucin ®

$$CH_2 — CH_2 — O — SO_2 — CH_3$$
$$|$$
$$CH_2 — CH_2 — O — SO_2 — CH_3$$

7. Triaziquone : Trénimon ®
(2 — 3 — 5 triéthylinimino 1-4 benzoquinone)

Toxicité.

Comme tous les médicaments à action cytostatique les alkylants ont des effets secondaires graves.

— dépression de la moelle osseuse ;
— infections secondaires surtout mycotiques (Anderson B., 1960) ;
— alopécie, exanthèmes ;
— troubles gastro-intestinaux : anorexie, nausées, vomissements, stomatites, gastrites, entérites, colites, proctites ;
— perturbation de la fonction hépatique ;
— effet tératogène : avortements, embryopathies ;
— stérilité.

Toxicité oculaire.

En général les altérations hématiques menaçant la vie du patient imposent l'arrêt du traitement avant l'apparition d'effets secondaires au niveau des yeux.

Dans le groupe des alkylants retenons les effets secondaires sur l'œil constatés lors de l'administration de :

— le Gaz moutarde (ypérite), la moutarde azotée et dérivés ;
— le Busulfan ;
— la Triaziquone.

YPERITE ET DERIVES AZOTES

L'ypérite (dichlorodiéthyl sulfide) fut employé pour la première fois comme gaz de combat en 1917.

Ce sont surtout ses dérivés azotés : l'ypérite azoté (méthyl dichlorodiéthylamine, mustine) et autres chloroéthylamines, qui se sont révélés efficaces en cas de leucémie myeloïde et lymphoïde chronique, en cas de lymphogranulomatose, de lymphosarcome, de polycythémie, de rétinoblastome.

Manifestations oculaires.

— En 1950, Davson H. et coll., notent une **élévation de l'ophtalmotonus** sous l'influence de la moutarde d'azote.

— En 1959, De Vincentis M. et coll, dans leurs expériences « in vitro » notent l'effet inhibiteur de doses faibles (5 γ par ml) de chlorhydrate de méthyl - bis β - chloréthyl) - amine (Cloramin) sur la **glycolyse de la rétine** des lapins.

— En 1960, Anderson B. et coll., rapportent 3 cas d'**uvéite** grave après perfusion intracarotidienne par l'ypérite azotée ou dérivés. La technique de perfusion locale permet d'employer des concentrations plus élevées qu'en administration générale, limitée par la toxicité vis-à-vis de la moelle osseuse.

Douze patients atteints de tumeur cérébrale inopérable ont été soumis pendant 20 minutes à une perfusion intracrânienne d'une solution à haute concentration d'ypérite azoté ou dérivés (3 à 5 fois la dose thérapeutique). Trois d'entre eux ont développé une **uvéïte antérieure grave** du côté de la perfusion après un délai de 1 à 14 jours. Deux mois plus tard l'examen ophtalmoscopique chez un des malades révèle des altérations vasculaires avec oedème et exsudats de la rétine, atrophie et sclérose de la choroïde. Au bout de neuf mois l'iritis persiste avec Tyndall du vitré et opacités sous-capsulaires du cristallin.

L'issue fatale a permis l'analyse anatomo-pathologique chez les deux autres malades et révèle des lésions de **vasculite nécrosante** massive au niveau **de la choroïde.**

Un patient dont l'hémoculture a permis d'isoler le *Candida albicans* a présenté de multiples « abcès » mycotiques dans la choriorétine des deux yeux.

Wadsworth J.A.C., dans la discussion du rapport d'Anderson, communique son expérience sur les perfusions intracarotidiennes d'ypérite azoté à dose faible dans 50 cas de rétinoblastome. Il n'a pas noté de réaction uvéale.

Owens G. (1956) a constaté une **hyperémie conjonctivale** et une alopécie du côté de la perfusion intracarotidienne.

* * *

Nous avons assisté à l'éclosion d'une **myopie aiguë** chez un garçon de 12 ans traité à l'ypérite pour péri-artérite noueuse (avec insuffisance rénale et vasculite généralisée).

Après deux jours d'administration d'ypérite (3mg/jours en I.V.) le patient accuse une baisse de vision aux deux yeux.

L'examen ophtalmologique est pratiqué le lendemain. L'acuité visuelle est réduite de 1/20 à l'œil droit, 1/25 à l'œil gauche. La réfraction est myope de 4 D. à l'œil droit et de 9 D. à l'œil gauche. L'amplitude d'accommodation est conservée.

La skiascopie à 0,50 m de distance sous cycloplégie donne les valeurs suivantes :

O.D. axe horizontal O D.
axe vertical — 2,00 D.
O.G. axe horizontal — 2,00 D.
axe vertical — 3,50 D.

Il n'y a pas d'astigmatisme cornéen.

La profondeur de la chambre antérieure atteint :

à l'œil droit 2,7 mm
à l'œil gauche 2,7 mm

A l'examen ophtalmoscopique les papilles sont normales et les artères spastiques ; la rétine est le siège d'une infiltration diffuse.

L'examen ophtalmologique pratiqué 10 jours auparavant ne révélait rien de particulier et la réfraction était normale !

Le patient n'ayant reçu aucune médication et la myopie aiguë n'étant pas mentionnée parmi les complications oculaires de la périartérite noueuse, l'ypérite est incriminé et le traitement interrompu.

Quatre jours plus tard l'acuité visuelle s'est améliorée. L'évaluation précise de la vision est impossible par manque de collaboration à cause du mauvais état général du patient.

La skiascopie sous cycloplégie révèle une hypermétropie :

œil droit : axe horizontal + 4,00 D.
axe vertical + 3,00 D.
œil gauche : axe horizontal + 5,00 D.
axe vertical + 3,00 D.

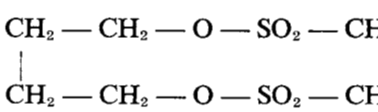
La papille du nerf optique est œdématiée aux deux yeux. Les artères rétiniennes sont spastiques. La rétine est infiltrée et soulevée par un exsudat dans le secteur temporal inférieur aux deux yeux.

Discussion.

La relation de cause à effet entre l'administration de l'ypérite et l'apparition de la myopie aiguë nous paraît évidente bien que nous n'avons pas trouvé d'observations analogues dans la littérature.

1) La coïncidence dans le temps est nette : apparition des troubles après la seconde perfusion d'ypérite, disparition progressive en quelques jours après l'arrêt du traitement.
2) La myopie régresse alors que les lésions exsudatives du fond d'œil, liées à l'affection progressent.
3) La myopie aiguë ne figure pas dans le tableau clinique de la périartérite noueuse.

BUSULFAN



Busulfan : Myéloleukon ®, Myélucin ®, Myleran ®.

— Les effets secondaires du busulfan, dépresseur sélectif de la myélopoïèse se manifestent surtout au niveau :
  — de la moelle osseuse : dépression avec issue fatale en cas de surdosage (Albrechts, M. et coll., en 1971) ;
  — de la peau : pigmentation du type « Addison » ;
  — des poumons : fibrose interstitielle (Burns, 1970).
— Au niveau de l'appareil visuel la« **phacotoxicité** » a été démontrée par des expériences de laboratoire aussi bien que par des observations cliniques.

1. *Travaux expérimentaux :*

Solomon C. et coll. en 1955 sont les premiers auteurs à observer la cataracte par Busulfan chez les rats.

En 1956 Light A.E. et coll. notent chez de jeunes rats le développement d'une cataracte irréversible après 8 à 12 semaines d'administration de busulfan.

En 1958 Del Pianto E. et coll. confirment le fait.

Ils précisent que la teneur en groupements sulphydryliques des cristallins opacifiés est réduite. Ils soulignent l'aspect comparable de la cataracte par irradiation et de celle par busulfan, produit « radiomimétique ».

En 1964, Grimes P. et coll et en 1966, von Sallmann, L. et coll. notent qu'une seule dose de 12,5 mg/kg de Myleran ® réduit l'activité mitotique au niveau des cellules de l'épithélium du cristallin.

En 1966, Grimes P. et coll., constatent que 1 — 2,5 mg/kg/jour de Myléran chez les jeunes rats engendre des opacités cristalliennes

sous-capsulaires antérieures et postérieures. Elles débutent au bout de 4 semaines et sont franches après 8 semaines.

La différenciation anormale des cellules épithéliales entrave le développement des fibres cristalliniennes. Chez les rats adultes l'apparition des opacités du cristallin est plus tardive (Light, 1967).

2. *En clinique :*

Podos S.M. et coll. (1969) examinent 45 patients traités par le Myleran (2 - 6 mg/jour) ou le dibromo mannitol (100 - 200 mg/jour) pour leucémie granulocytaire aiguë.

Chez 14 patients (32,6 %), ils constatent des opacités sous-capsulaires après plusieurs mois de traitement : chez 10 d'entre eux les opacités sont débutantes, chez les 4 autres (2 traités au Myleran, deux au dibromo mannitol) elles sont plus prononcées et réduisent l'acuité visuelle à 20/25 à 20/50.

La relation entre la durée du traitement d'une part et la fréquence des opacités cristalliniennes d'autre part est établie, mais l'évolution est lente.

TRIAZIQUONE (TRENIMON ®)

Le Trénimon ® est un produit alkylant du groupe des éthylèneiminobenzoquinones : 2, 3, 5, tri-éthylène imino 1 - 4 benzoquinone.

Caps. 0,5 mg ;

Amp. 0,2 mg.

Posologie habituelle :

— par voie orale 0,5 mg à 1,5 mg par semaine pendant 4 à 6 mois ;

— par voie I.V., 0,2 mg tous les jours ou tous les deux jours jusqu'à une dose totale de 3 - 5 mg.

Manifestations oculaires.

Expérimentalement Apponi G. et coll. (1964) notent l'effet toxique de Trénimon ® sur la rétine du lapin par inhibition de la glycolyse.

L'injection intra-carotidienne de 10 ml., 1 ml par minute, entraîne un oedème de la rétine après 12 heures. L'évolution aboutit à une **atrophie de la chorio-rétine** (la dose totale était 15 à 25 µg/kg).

Ces faits n'ont pas été décrits chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

ALBRECHT, M., TACKMANN, W., PRIBILLA, W. — Aplastische Syndrome bei Myleran Überdosierung. *Med. Klin., 1971,* 66, 126-130.

ANDERSON, B. et ANDERSON, B. Jr. — Necrotizing uveitis incident to perfusion of intracranial malignancies with nitrogen musterd or related compounds. *Tr. Am. Ophthal. Soc.* vol. 58, 1960, 96, 105.

APPONI, G., TIERI, O. et RINALDI, E. — The retinotoxic action of 2 - 3 - 5 Triethylenimino 1 - 4 benzoquinone (Trenimon). *Acta Ophthal.*, Kbh 41, 1964, 1, 64-67.

BURNS, W.A. et coll. — Busulfan induced pulmonary disease. Report of a case and review of the literature. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1970, 101, 408-413.

DAVSON, H. et HUBER, A. — Effects of nitrogen mustard on the intra-ocular pressure. *Brit. Med. J.*, 1950, 1, 939-940.

DEL PIANTO, E., BOZZONI, F., VALESINI, G.A. — Cataratta da 1,4 Di-(metilsolfonilossi)-butano contenuto in gruppi sulfidrilici dei cristallini portatori di tale cataratta. *Boll. d'oculistica,* 1958, 40.

DE VINCENTIIS, M., DE GENNARO, G. — Untersuchungen über die Wirkung von Methyl. bis (bèta-chloroethyl) - aminchlorhydrat auf den Stoffwechsel der Netzhaut. *Ophtalmologica,* 1959, 137, 384-389.

GRANT, V.M. — *Toxicology of the eye,* p. 129. Ch. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1962.

GRIMES, P., VON SALLMANN, L., FRICHETTE, A. — Influence of Myleran on cell proliferation in the lens epithelium. *Invest. Ophthal.*, 1964, 3, 566-576.

GRIMES, P. et VON SALLMANN, L. — Interference with cell proliferation and induction of polyploïdy in rat lens epithelium during prolonged Myleran treatment. *Exp. Cell. Res.*, 1966, 42, 265-273.

LIGHT, A.E., SOLOMON, C. et DE BEER, E.J. — Effect of dietary supplements in preventing or augmenting the production of cataracts in rats by 1,4 dimethane-sulfonoxybutane. *J. Nutr.*, 1956, 60, 157-172.

LIGHT, A.E. — Additional observations on the effects of busulfan on cataract formation, duration of anesthesia and reproduction in rats. *Toxic. appl. Pharmacol.*, 1967, 10, 459-466.

OWENS, G. — Infusion chemotherapy. *New York J. Med.*, 1966, 66, 3026-3029.

PODOS, S.M. et CANELLOS J.P. — Lens changes in chronic granulocytic leukemia. Possible relationship to chemotherapy. *Amer. J. Ophthal.*, 1969, 63/3, 500-504.

SOLOMON, C., LIGHT, A.E., DE BEER, E.J. — Cataracts produced in rats by 1,4 Dimethane-sulfonoxy butanes (Myleran). *A.M.A. Arch. Ophthal.*, 1955, 54, 850-852.

SULLIVAN, R.D. et coll. — The treatment of human cancer with intraarterial nitrogen musterd. *Cancer,* 1953, 6, 121.

VON SALLMANN, L. et GRIMES, P. — Some effects of anticancer drugs on cell proliferation in the eye. An experimental study. *Ophthalmologica Additamentum ad vol. 151,* 1966, 917-920.

WADSWORTH, J.A.C. — Discussion suite à la communication de Anderson B. et coll. (1960).

II. ANTIMETABOLITES

Mode d'action :

Les antimétabolites ont un effet inhibiteur sur la biosynthèse des acides nucléïques par antagonisme.

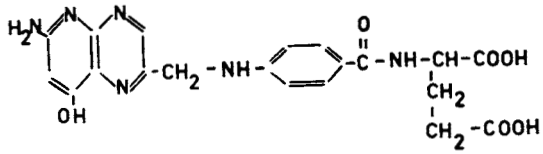
Indication principale :

L'indication principale est la leucémie aiguë des enfants.

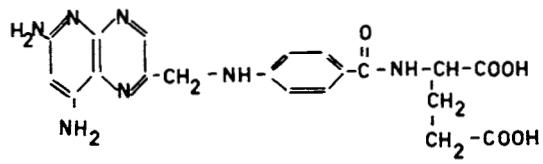
Les analogues de purine (6 - Mercaptopurine et azathioprine) sont employés de plus en plus comme produits immuno-suppressifs.

Produits antimétabolites :

N^{10} - méthyl - aminoptérine ou améthoptérine : (Methotrexate ®) est un antagoniste de l'acide folique par inhibition de la transformation d'acide folique en acide folinique, co-facteur indispensable à la synthèse des acides nucléïques.



Acide folique



Aminoptérine

6 - Mercaptopurine (Purinéthol ®, Onco-mercaptopurina ®), et azathioprine, un dérivé imidazole de 6 - mercaptopurine (Imuran ®) sont des antagonistes de 6 - aminopurine (adénine) et de 6 - oxypurine (hépoxanthine).

-5-fluoro-uracil (Fluracil ®) et cytosine arabinoside sont des antagonistes de la pyrinridine par compétition.

Effets secondaires :

Les aminoptérines ont des effets secondaires graves : ulcères du tractus gastro-intestinal, agranulocytose, anémie, trombocytopénie, avortements, effet tératogène, neuropathie périphérique, infections secondaires.

Au niveau de l'œil : Rosenberg et coll. (1970) rapportent un cas de **molluscum contagiosum** au cours d'un traitement à la prednisone et au méthotrexate.

L'effet immuno-dépressif des produits compétitifs de la purine, favorisant l'éclosion d'**infections oculaires** virales et mycotiques, ne semble pas lié à la leucopénie (Zweiman M. et coll., 1969).

Trois patients sur vingt (Sandler S.G. et coll., 1969) traités à la prednisone, le méthotrexate, le 6 - mercaptopurine, ont présenté une **diplopie,** 1 une **paralysie faciale.**

Le fluoro-uracil peut déclencher un syndrome cérébelleux aigu avec **nystagmus,** ataxie, dysmétrie (Meyler L., 1966, Henkes H.E., 1968).

BIBLIOGRAPHIE

HENKES, H.E. — *Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik.* Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij N.V., Leiden (1968).
MEYLER, L. — Side effects of drugs. Vol. V. *Excerpta medica foundation,* 1966, pp. 472-495.
ROSENBERG, E.W. et YUSK, J.W. — Molluscum contagiosum : eruption following treatment with prednisone and methotrexate. *Arch. Derm,* 1970, 101/4, 439-441.
SANDLER, S.G., TOBIN, W., HENDERSON, E.S. — Vincristine induced neuropathy. *Neurology (Minneap),* 1969, 19, 367-374.
ZWEIMAN, B. et HILDRETH, E.A. — Reactions between antinuclear factors and the nuclei of azathiopurine treated subjects. *Int. Arch. Allergy,* 1969, 35, 544-551.

III. INHIBITEURS DE LA METAPHASE

Parmi les substances à effet inhibiteur de la métaphase retenons :

— la colchicine qui a une marge thérapeutique trop étroite et son dérivé le désacéthylméthyl colchicine ou démécolcine (Colcémid ®) employé dans la leucémie chronique ;

— les alcaloïdes dimères extraits de la pervenche (*Vinca rosea*) :
  — vincaleucoblastine (Velbe ®) ;
  — vincristine (Oncovin ®) ;

— l'arsenic et l'uréthane sont abondonnés pour le traitement de la leucémie.

Effets secondaires au niveau de l'œil.

— Uréthane : Markoff N. en 1948 attribue l'apparition d'un **iritis** et de **cristaux dans le stroma** cornéen chez un patient souffrant de myélome multiple à un effet toxique de l'uréthane (59 g en 6 sem.).

Mais ultérieurement l'iritis et des cristaux semblables ont été observés en cas de myélome multiple non traité à l'uréthane (Grant W.M., 1962 ; Handley G.J. et coll., 1967).

— Les extraits de la pervenche.

La structure chimique de la vincristine ou leucocristine diffère peu de celle de la vincaleucoblastine ou vinblastine.

Ce sont des alcaloïdes dimères qui contiennent un radical indole et dihydroindole. Le radical CH_3 (méthyl) du sulfate de vinblastine est remplacé par le radical — CHO (formyl) dans le sulfate de vincristine.

— La vincaleucoblastine ou vinblastine (Velbe ®, Velban ®) est utilisée dans le traitement du lymphosarcome et de la maladie de Hodgkin. En plus de la toxicité pour le sang, des troubles gastro-intestinaux, de l'alopécie, une polynévrite périphérique a été attribuée à la vinblastine.

Warot P. et coll. (1965) notent chez 7 des 9 patients traités à la vinblastine des signes neurologiques mineurs : **paresthésies** sans atteinte des nerfs crâniens.

Albert D.M. et coll. (1967) ont observé un **ptosis,** une **limitation de tous les mouvements oculaires,** une **lagophtalmie** chez 2 patients traités au sulfate de vinblastine.

— La vincristine ou leucocristine utilisée surtout pour combattre la leucémie aiguë chez l'enfant, a une neurotoxicité plus prononcée que la vincaleucoblastine : 65 % des patients traités à la vincristine présentent une polynévrite, en général réversible.

Ce sont ces complications **neuromusculaires** plutôt que sanguines qui limitent la posologie. L'adulte est plus sensible que l'enfant (doses habituelles pour les enfants : 0,05 mg à 0,15 mg/kg/semaine, pour les adultes : 0,025 mg à 0,075 mg/kg/semaine).

En cas d'intégrité de la fonction hépatique, les doses inférieures à 0,05 mg/kg/semaine ou 2 mg/m²/semaine provoquent rarement des signes de neurotoxicité.

Le tableau clinique d'intoxication débute par l'abolition des réflexes ostéo-tendineux, suivie de paresthésies, de perturbations motrices, enfin d'atteinte de nerfs crâniens. Exceptionnellement les signes oculaires sont la première manifestation neuro-toxique (Albert D.M., 1967). Au niveau de l'œil :

— **le ptosis** est le signe le plus fréquent (Tan C.T.C. et coll., 1962 ; Carbone P.D. et coll., 1962 et 1963 ; Karon M.R. et coll., 1962 et 1966 ; Albert D.M. et coll., 1967 ; Moress G.R. et coll., 1967 ; Sandler S.G. et coll., 1969) ;

— les **parésies oculo-motrices,** en particulier l'oculo-moteur externe ne sont pas rares (Kleinknecht D. et coll., 1967 ; Albert D.M. et coll., 1967 ; Sandler S.G. et coll., 1969 ; Bradley W.G. et coll., 1970) ;

— la **parésie faciale** (N. VII) est rapportée par Albert D.M. (1967), par Moress G.R. et coll. (1967), par Sandler S.G. et coll. (1967 ;

— Albert D.M. et coll. (1967) décèlent l'**hypoesthésie de la cornée.**

En général l'arrêt de l'administration de vincristine entraîne la régression des symptômes neurologiques en 2 semaines à 4 mois.

Il est évident que la relation de cause à effet entre le médicament et les manifestations oculaires est souvent difficile à établir. D'une part, les médications associées et, d'autre part, les localisations méningées de l'affection sont susceptibles d'affecter les nerfs crâniens (Hymann C.B. et coll. 1965 ; Walsh et Hoyt, 1969), d'autant plus que la barrière hémato-rachidienne est peu perméable à la vincristine, au Méthotrexate ® et à la 6 - mercaptopurine.

L'effet neurotoxique de la vincristine paraît toutefois établi :

— par la relation entre la fréquence et la gravité des signes neurologiques d'une part et les doses administrées d'autre part (Sandler S.G., 1969) ;

— par la coïncidence dans le temps : disparition des troubles neurologiques après arrêt du traitement ou réduction de la posologie ;

— par l'analogie anatomopathologique des observations de Moress G.R. (1965), Gottschalk P.G. (1968) McLeod J.G. 1969), qui révèlent une dégénérescence d'axones après traitement à la vincristine ;

— par les études cliniques comparatives de Albert D.M. et coll. (1967), Sandler S.G. et coll. (1969) :

  — Albert D.M. et coll. : Parmi 40 patients, traités à la vincristine, aux antibiotiques, aux chimiothérapiques, aux corticoïdes, 20 (50 %) présentent du ptosis et des parésies oculo-motrices, de l'hypoesthésie de la cornée, régressant en 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Parmi 107 patients soumis au même traitement, mais sans vincristine, 9 (8,5 %) ont la même symptomatologie oculaire, mais non amendée par l'arrêt du traitement.

  — Sandler S.G. et coll. : 50 patients leucémiques sont traités à la vincristine, la prednisone, le méthotrexate, le 6 - mercaptopurine : 16 (32 %) d'entre eux présentent une paralysie faciale, un ptosis et de la diplopie.
  Parmi les 20 leucémiques, soumis au même traitement sans vincristine, 3 accusent de la diplopie et un seul présente une paralysie faciale (20 %).

En présence d'un cas particulier, l'éclosion de troubles neurologiques, en particulier au niveau des nerfs crâniens, au cours d'un traitement aux alcaloïdes de la pervenche posera toujours un problème thérapeutique : s'agit-il d'une intoxication nécessitant la suspension du médicament, ou, au contraire, d'une localisation méningée exigeant la poursuite du traitement ?

Les signes neurotoxiques associés (paresthésies, disparition des réflexes ostéotendineux), la radiographie du crâne, la scintigraphie cérébrale aideront à sanctionner la décision thérapeutique.

Voici une observation énigmatique que nous versons au dossier de la neurotoxicité des cytostatiques. Il s'agit d'une névrite rétrobulbaire avec scotome central chez un patient atteint de maladie de Hodgkin et traité à la vinblastine, le 5- fluoro-uracil, l'Endoxan ® (en infusion intraveineuse tous les quinze jours).

Des plaintes de « vision floue » avec conservation d'une acuité visuelle de 10/10 à chaque œil, s'installent après deux infusions et s'aggravent après la troisième et la quatrième : l'examen ophtalmologique révèle une névrite rétrobulbaire à l'œil gauche avec réduction de l'acuité visuelle à 1/100, scotome central, pâleur de la papille du nerf optique (fig. 1).

Les signes associés (des paraesthésies, une électromyographie pathologique, l'aspect du tracé électro-encéphalographique) suggèrent un facteur neurotoxique.

Un traitement aux corticoïdes et au complexe de vitamine B est installé et pendant le mois qui suit, le patient ne reçoit plus de vinblastine. La vision remonte à 1/10 à l'œil gauche. Une nouvelle administration de vinblastine pendant deux mois (4 infusions) est suivie de l'atteinte de l'œil droit (vision 1/10 aux deux yeux, papilles décolorées). L'acuité visuelle remonte à 8/10 à l'œil droit, 5/10 à l'œil gauche en 1 mois après l'arrêt de vinblastine (le traitement aux corticoïdes et vitamine B n'a pas été interrompu).

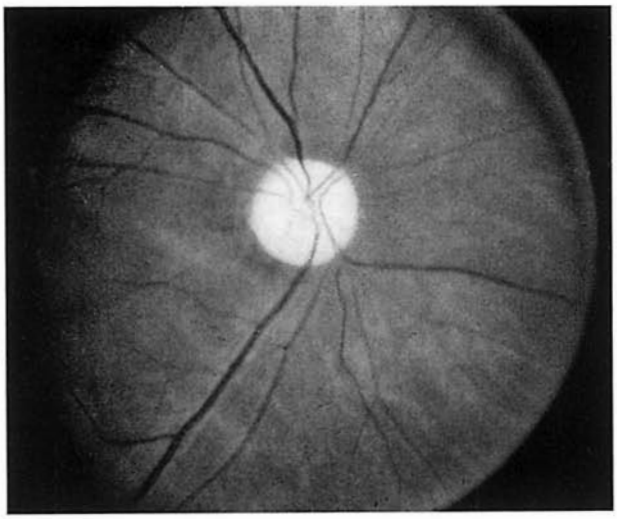
Lors d'un examen de contrôle après 4 et 8 mois, on note une acuité visuelle de 10/10 à l'œil droit, de 7/10 à l'œil gauche.

L'asymétrie de l'atteinte des nerfs optiques et la scintigraphie cérébrale positive laissent planer un doute sur l'origine toxique de la névrite optique dans le cas observé.

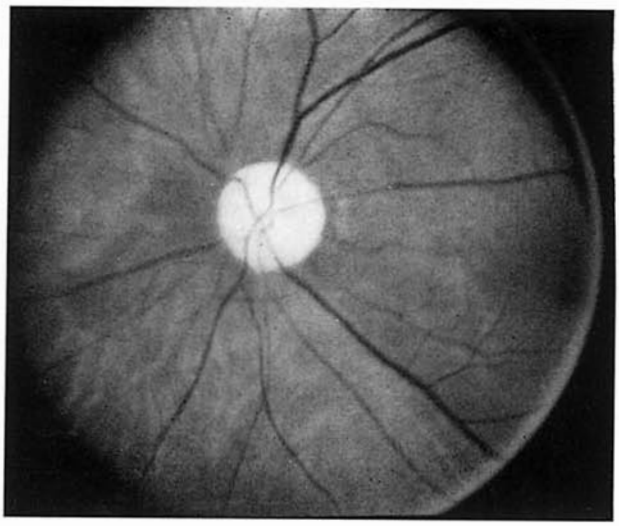
Von Sallmann L. et Grimes P. (1966) ont démontré chez les rats un arrêt de la division cellulaire dans l'épithélium du cristallin, sans provoquer la mort des cellules, sous l'influence de vincristine.

BIBLIOGRAPHIE

ALBERT, D.M., WONG, V.G. et HENDERSON, F.S. — Ocular complications of vincristine therapy. *Arch. Ophthal.*, 1967, 78, 709-713.



Œil droit



Œil gauche
Figure 1

BRADLEY, W.G., LASSMAN, L.P., PEARCE, G.W., WALTON, J.N. — The neuromyopathy of vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies. *J. Neurol. Sci.,* 1970, 10, 107.

CARBONE, P. et BRINDLEY, C.O. — Clinical studies with leurocristine. *Proceeding of the American Association for Cancer Research,* 1962, 3, 309.

CARBONE, P.P., BONO, V., FREI, E. III et BRINDLEY, C.O. — Clinical studies with vincristine. *Blood,* 1963, 21, 640.

COUNCIL ON DRUGS. — Vincristine Sulfate (Oncovin). *J.A.M.A.,* 1965, 191/9, 751-752.

D'AGOSTINO, A.N. et JARCHO, L.W. — A new neuropathy associated with vincristine (leurocristine) therapy. *Clin. Res.,* 1964, 12, 106.

GOTTSCHALK, P.G., DYCK, P.J., KIELY, J.M. — Vinca alkoloïd neuropathy : nerve biopsy studies in rats and man. *Neurology,* 1968, 18, 875-882.

GRANT, W.M. — *Toxicology of the eye.* Ch. Thomas Publisher, Springfield, 1962.

HANDLEY, G.J. et ARNEY, G.K. — Plasma cell myeloma and associated aminoacid disorder : case with crystalline deposition in the cornea and lens. *Arch. Intern. Med.* Vol. 120, 1967, 353-355.

HYMANN, C.B. et coll., cité par MORESS et coll. — Central nervous system involvement by leukemia in children : relationship to systemic leukemia and description of clinical and laboratory manifestations. *Blood,* 1965, 25, 1.

JOHNSON, I.S., ARMSTRONG, J.G., GORMAN, M., BURNETT, J.P. Jr. — The vinca alkaloïds : a new class of oncolytic agents. *Canc. Res.,* 1963, 23, 1390-1427.

KARON, M.R., FREIREICH, E.J. et FREI, E. III. — A preliminary report on vincristine sulfate a new active agent for the treatment of acute leukemia. *Pediatrics,* 1962, 30, 791.

KARON, M. et coll. — (Acute leukemia cooperative group B.) — The role of vincristine in the treatment of childhood acute leukemia. *Clin. Pharmacol. Ther.,* 1966, 7, 332.

KLEINKNECHT, D., JACQUILLAT, C., WEIL, M., NAJEAN, Y., TANZER, J., BOIRON, M. et BERNARD, J. — Les accidents neurologiques centraux de la vincristine. *Nouv. Rev. Franç. d'Hémat.,* 1967, 7, 132-136.

McLEOD, J.G. et coll. — Vincristine neuropathy : an electrophysiological and histological study. *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.,* 1969, 32, 297-304.

MARKOFF, N. — Über Kristallbildung in der Hornhaut bei Urethantherapie des Myeloms. *Schweiz. Med. Wchnschr.,* 1948, 78, 987-988).

MARTIN, J. et COMPSTON, N. — Vincristine sulfate in the treatment of lymphoma and leukemia. *Lancet,* 1963, 2, 1080.

MORESS, G.R., D'AGOSTINO, A.N., JARCHO, L.W. — Neuropathy in Lymphoblastic leukemia treated with vincristine. *Arch. Neurol.,* 1967, 16, 377-384.

SANDLER, S.G., TOBIN, W., HENDERSON, E.S. — Vincristine induced neuropathy. A clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology (Minneap),* 1969, 19, 367-374.

TAN C.T.C. et ADUNA, N.S. — Preliminary clinical experience with leurocristine in children. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.,* 1962, 3, 367.

VON SALLMANN, L. et GRIMES, P. — Some effects of anticancer drugs on cell proliferation in the eye. *Ophthalmologica Additamentum,* 1966, 151, 917-920.

VRABEC, Fr., OBENBERGER, J. et BOLKOVA, A. — Effect of intravitreous vincristine sulfate on the rabbit retina. *Amer. J. Ophthal.,* 1968, 66/2, 199-204.

WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuro-ophthalmology.* 3d Ed. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Vol. III, (1969), pp. 2672-2674, 2315-2316.

WAROT, P., GOUDEMAND, M. et HABAY, D. — Troubles neurologiques provoqués par les alcaloïdes de Vinca rosea (La polynévrite de la Pervenche). *Rev. Neurol.,* 1965, 113, 464-467 et *Ann. Méd. Psychol.,* 1966, 1, 432.

IV. MEDICAMENTS DIVERS EMPLOYES COMME CYTOSTATIQUES

Parmi les médications diverses qui n'entrent pas dans un groupement bien délimité retenons l'effet toxique au niveau des yeux :

— des diamidines aromatiques ;

— de la sparsomycine ;

— du dibromo mannitol.

Les diamidines aromatiques (stilbamidine, 2 - hydroxy-stilbamidine, pentamidine, diamidino-phénylalanine).

L'utilisation de stilbamidine et pentamidine dans le traitement du myélome multiple découle de leur efficacité dans d'autres affections hyperglobulinémiques (leishmaniose) et de leur capacité de précipiter des acides nucléiques.

A côté des manifestations toxiques générales : nausées, vomissements, convulsions, troubles vasomoteurs avec hypotension et **oedème des paupières** et de la face, la stilbamidine a un effet toxique électif au niveau du **nerf trijumeau,** avec **paresthésie** et **anesthésie,** même à faible dose (Arai et coll., 1947 ; Smith et Miller 1953 ; Goldstein et coll., 1963 ; Grifoni et coll., 1966 ; Meyler, 1966 ; Walsh et Hoyt, 1969).

L'anesthésie persiste pendant des mois, voire même des années (Goldstein et coll., 1963).

Occasionnellement une sensation de brûlure au niveau des yeux, une **photophobie** sont rapportées.

La toxicité de l'hydroxystilbamidine semble moins prononcée que celle de la stilbamidine.

La sparsomycine.

McFarlane J.R. et coll. en 1966 rapportent une **rétinopathie toxique** chez deux patients atteints de carcinome pulmonaire métastatique et traités à la sparsomycine, un antibiotique à propriétés cytostatiques.

Après des doses respectives de 12 mg en 13 jours et de 7,5 mg en 15 jours les patients se plaignent d'un trouble visuel. L'acuité visuelle est réduite (6/24 et 6/12) aux deux yeux.

Des scotomes annulaires correspondent à des zones de migration pigmentaire dans la rétine.

La vue s'est améliorée après l'arrêt du traitement.

L'analyse histopathologique des globes révèle des lésions dégénératives de l'épithélium pigmentaire, des cônes et des bâtonnets dans la région maculaire et périmaculaire.

Les faits cliniques et histopathologiques sont comparables à ceux de l'intoxication à la chloroquine.

Dibromo-mannitol.

Les études cliniques de Podos S.M. et coll. (1969) évoquent une **phacotoxicité** du dibromo-mannitol, sans pouvoir l'affirmer.

Naphoxidine ®.

La Naphoxidine ® est un nouveau produit anti-oestrogène qui, chez les rats, s'est avérée efficace en cas de tumeurs hormono-dépendantes.

Depuis le mois de mai 1971 elle est utilisée dans le traitement du carcinome du sein. La dose est 6 co. de 30 mg/jour.

L'apparition d'opacités cristaliniennes chez les animaux de laboratoire après 6 mois de traitement incite au contrôle ophtalmologique régulier des malades.

Nous examinons régulièrement 6 malades traités à la naphoxidine depuis 5 mois dans le service universitaire de Radiothérapie (Prof. Van Der Schueren) et n'avons pas observé d'opacités du cristallin.

BIBLIOGRAPHIE

ARAI, H. et SNAPPER, I. — The influence of stilbamidine upon kidney function, liver function and peripheral nerve function in multiple myelom. *New York J. Med.*, 1947, 47, 2, 1867.

McFARLANE, J.R., YANOFF, M., SCHEIE, H.G. — Toxic retinopathy following sparsomycine therapy. *Arch. Ophthal.*, 1966, 76, 532.

GOLDSTEIN, N.P., GIBILISCO, J.A., RUSHTON, J.G. — Trigeminal neuropathy and neuritis. *J.A.M.A.*, 1963, 184, 6, 458.

GRIFONI, V., TOGNELLA, S. — Pharmacothérapie du myélone et de la lymphoréticulose macroglobulinémique de Waldenström. Informations antiblastiques. *Simes Services Scientifiques,* 1966 fac. 3, p. 5.

MEYLER, L. — Side effects of drugs. *Excerpta medica foundation,* 1966, vol. V, 472-492.

PODOS, S.M. et CANELLOS, G.P. — Lens changes in chronic granulocytic leukemia. Possible relationship to chemotherapy. *Am. J. Ophthal.*, 1969, 68/3, 500.

SEAGER, L.A. et CASTELNUOVO, G. — Toxicity of « Stilbamidine ». A study of the effects of chronic intoxication. *Arch. Path. (Chicago),* 1947, 44, 286

SMITH, G.W. et MILLER, J.M. — Relief of « tics douloureux » with stilbamadine. *Ann. Intern. Med.*, 1953, 38, 33, 338.

WALSH, F.B. et HOYT, W.F. — *Clinical neuro-ophthalmology* vol. III, p.2653. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.

CHAPITRE XIX

LES ANTIGOUTTEUX

M. WATILLON et A. ROBE-VANWIJCK (Liège)

La goutte primaire est le résultat d'une double erreur métabolique : la première, commune à toute l'espèce humaine est l'absence d'uricase qui empêche la poursuite de la dégradation des nucléoprotéines jusqu'au stade d'urée ; la deuxième, qui se transmet génétiquement.

La goutte secondaire s'explique plus facilement par la synthèse et la destruction exagérées de nucléoprotéines au cours de certaines hémopathies (Forette, 1969).

Le traitement de la crise de goutte est toujours basé sur la colchicine ; le traitement de fond comporte la colchicine, le régime, la cure de diurèse ; les uricosuriques chez les hypoexcréteurs ; les paraméta-

ANTIGOUTTEUX

Nom générique	*Nom commercial*	*Dose unitaire (mg)*	*Dose quotidienne moyenne (nombre de doses unitaires*
Allopurinol	Zyloric ®	100	2 à 4
Benziodarone	Amplivix ®	100	1 à 3
Colchicine	Colchicine ®	1	1 à 4
		3 (amp.)	1
Indomethacine	Indocid ®	25	4 à 16
		100 (supp.)	1 à 2
Phenylbutazone	Butazolidine ®	100	3 à 6
		200	1 à 2
Probenecide	Benemide ®	500	1 à 2
	Probenid ®		
Sulfinpyrazone	Anturan ®	100	4
Probenecide	Colbenemid ®	500	1 à 2
+ Colchicine		+ 0,5	
Salicylate de sodium		250	
+ Colchicine	Neocylate ®	0,25	
+ acide aminobenzoique	avec Colchicine	250	1/2 à 1
+ acide ascorbique		20	

bolites, sont particulièrement indiqués chez les hyperexcréteurs d'acide urique.

Les principales médications antigoutteuses sont énumérées dans le tableau 1.

Les uricosuriques les plus utilisés sont surtout le proliénéride, le sulfinpyrazone et le benziodarone.

Les paramétabolites, inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique sont une acquisition récente de la thérapeutique antigoutteuse ; c'est l'allopurinol qui est le plus efficace.

La colchicine (alcaloïde de la colchique d'automne) a été l'antigoutteux le plus connu permettant à la fois un résultat diagnostic et thérapeutique ; seule l'arthrite goutteuse répond à la colchicine qui supprime la précipitation des urates.

Plus récemment, l'indométhacine et la phénylbutazone ont révélé des propriétés antigoutteuses. L'indométhacine convient particulièrement au traitement de l'accès aigu. Des uricosuriques de synthèse tels que le probénécide et le sulfinpyrazone réduisent l'uricémie. Le probénécide augmente les concentrations plasmatiques de la pénicilline et de l'acide amino-salicylique. Records (1967) a cherché une augmentation de pénétration de l'oxacilline (pénicilline) dans l'humeur aqueuse de patients opérés de cataracte, il n'a trouvé aucune pénétration avec ou sans probénécide.

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine-oxydase qui permet la conversion de l'hypoxantine en xanthine, et de la xanthine en acide urique, métabolite terminal des urines.

a) *Effets secondaires généraux.*

Ces effets secondaires sont décrits au chapitre VII pour l'*indométhacine* et la *phénylbutazone*. La *colchicine* provoque des troubles digestifs ; la diarrhée force à abandonner le traitement ; des myopathies ont été décrites par toxicité chronique à la colchicine (Kontos, 1962).

Le *probénécide* peut entraîner des céphalées et des troubles gastro-intestinaux.

L'*allopurinol* est généralement peu toxique ; il peut provoquer des troubles gastro-intestinaux ; parfois une élévation thermique avec frissons, érythème, leucopénie, vomissements qui font penser à une idiosyncrasie.

b) *Effets secondaires oculaires.*

La colchicine, nous l'avons vu plus haut, entraîne une myopathie différente des myopathies neurogènes ou curariformes (Kontos, 1962). Pour Walsh et coll. (1969), il est vraisemblable que cette action toxique a dû parfois se manifester au niveau des **muscles oculaires** mais semble être passée inaperçue dans la littérature ophtalmologique.

Les autres substances antigoutteuses citées plus haut, n'ont pas révélé d'action toxique oculaire jusqu'à présent.

La benziodarone, dérivé benzofurrannique, comme l'amiodarone, ne s'est pas révélée génératrice de dépôts cornéens.

BIBLIOGRAPHIE

FORETTE, B. — La goutte. *Gaz. Méd. de France,* 1969, 76, 1803.

KONTOS, H.A. — Myopathy associated with chronic colchicine toxicity. *New Eng. J. Med.,* 1962, 266, 38.

RECORDS, R.E. — Human intra-ocular penetration of sodium oxacillin. *Arch. ophthal.,* 1967, 77, 693.

WALSH, F.B., HOYT, W.F. — *Clinical Neuroophthalmology*. The Williams and Wilkins Company, 3d ed., Baltimore. 1969, vol. III, 2659.

CHAPITRE XX

MEDICAMENTS DE L'IMMUNITE

J. MICHIELS (Louvain)

I. VACCINS ET SERUMS

Les vaccins et immunsérums confèrent à l'organisme une immunité spécifique, active (vaccin) ou passive (immunsérum).

Le vaccin est administré à titre préventif, l'immunsérum à titre préventif et curatif.

Les vaccins, mais surtout les immunsérums, peuvent donner lieu à des réactions immunitaires exagérées de type immédiat : réaction anaphylactique, phénomène d'Arthus, maladie sérique, ou du type retardé.

Les vaccins et sérums seraient la cause de certains cas de syndrome de Lyell (cfr. p. 487).

Aussi, l'administration d'antisérum s'entoure-t-elle de précautions particulières : assurance qu'il n'y a pas eu de contact antérieur avec un sérum, injection en deux temps, et surtout, avoir sous la main une ampoule d'adrénaline en solution à 1/1000 qu'on injecte, le cas échéant, à raison de 0,5 ml intramusculaire au début du choc anaphylactique. On réinjecte 0,5 ml, 20 minutes plus tard si la tension sanguine reste en dessous de 10 mm de Hg. Tout malade ayant reçu du sérum est à surveiller pendant les 30 minutes qui suivent l'injection.

L'association d'antihistaminiques et de stéroïdes a été préconisée (Patterson et Yarberry, 1964).

A. LES VACCINS

Les vaccins sont des suspensions ou solutions de microbes ou virus tués ou vivants ou même d'autres substances organiques (pollen) qui sont administrées en injection ou par voie buccale dans le but de créer un état d'immunité spécifique chez le sujet receveur.

La réaction hyperergique peut être dirigée contre l'antigène microbien ou viral, mais aussi vis-à-vis de l'excipient.

Outre une réaction locale exagérée, l'innoculation du vaccin déclenche parfois des réactions générales indésirables, en particulier chez les sujets allergiques.

Le vaccin préparé à partir de culture sur l'embryon de poulet ou allantoïde de l'œuf est susceptible de déclencher une réaction anaphylactique chez les sujets allergiques à l'ovalbumine. Préparé à partir du tissu nerveux, comme le vaccin antipoliomyélitique, la correspondance antigénique est responsable de certaines réactions encéphalitiques.

Il existe des vaccins composés. Il est évident que le risque de manifestations allergiques est accru par la multiplicité des antigènes. Le Di Te Per (diphtérie - tétanos - pertussis) est le vaccin responsable du plus grand nombre d'accidents « toxico-allergiques », (Walsh). En 1963, Chakravorty, publie l'observation exceptionnelle d'une petite fille de 4 ans qui supporte bien une première injection de vaccin trivalent. La seconde injection, pratiquée 4 semaines après la première, déclenche une réaction fébrile avec apathie et déviation conjuguée des yeux à droite.

L'examen ophtalmoscopique ne révèle rien d'anormal. Une semaine plus tard : cécité complète !

En 1966, Diosi et coll., attribuent un cas de maladie à inclusion cytomégalique mortelle à la vaccination d'un enfant de 4 mois par le Di-Te-Per. Ils estiment que toute vaccination expose à ce danger.

En 1967, Miller et coll., attirent l'attention sur l'effet préjudiciable des vaccinations sur l'évolution de la sclérose en plaque.

1. **LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE** (Jenner, 1798)

La vaccination antivariolique est de prescription légale en Belgique.
Elle se pratique habituellement chez les enfants de 6 à 18 mois.
Le vaccin est inoculé par scarifications cutanées.
Les complications sont rares :

1) Complications locales par réaction exagérée ou
2) Complications générales :
   — érythème scarlatiniforme ;
   — la vaccine généralisée d'emblée, exceptionnelle, survient après inoculation trop profonde ou chez des sujets atteints d'eczéma ;
   — la blépharite vaccinale affecte l'enfant vacciné ou plus souvent, à notre avis, un membre de la famille, en particulier la

mère qui prodigue les soins à l'enfant. Elle résulte d'une auto-inoculation chez les sujets qui présentent une blépharite et dont l'immunité est éteinte (fig. 1).

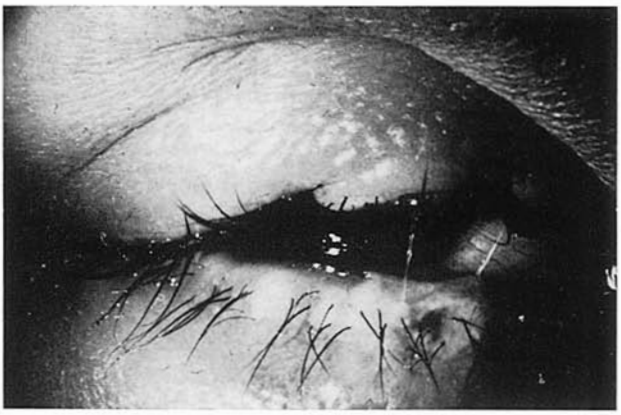


Fig. 1
Blépharite vaccinale.

Le tableau clinique est caractéristique : vésicules et pustules ombiliquées disposées en chapelet le long du bord libre d'une ou des deux paupières ; œdème impressionnant des paupières et de la région périorbitaire ; adénite pré-auriculaire et sous-maxillaire.

La blépharite se complique de conjonctivite parfois nécrotique (Sédan), de kératite et même d'uvéite.

La kératite peut-être ulcéreuse, d'origine exogène, interstitielle, disciforme, d'origine endogène, apparaissant 8 jours après la vaccination (Duke Elder, 1947 ; Hambresin, 1951). Brégeat décrit la kératite ponctuée. La cornée ne bénéficie pas de l'immunité générale conférée par le vaccin.

L'I.D.U. ne nous a pas paru efficace vis-à-vis de la kérato conjonctivite vaccinale. Nous préférons l'injection d'immuno-globulines et l'application locale d'ophtalmonguent à l'auréomycine.

L'uvéite peut compliquer la kératite, mais le réveil d'une uvéite ancienne est possible après vaccination antivariolique chez l'adulte (Sédan, 1953).

3) L'encéphalite post-vaccinale est rare mais grave, mortelle dans 30 à 50 % des cas. Elle est l'apanage exclusif des vaccinations tardives.

L'incubation est de 8 à 14 jours. Le début est brutal avec céphalées, fièvre, convulsions, paralysies flasques : rarement une paralysie des nerfs crâniens d'après Corré-Hurst (1959).

Des signes neuro-ophtalmologiques sont toutefois signalés.

Paralysies oculo-motrices : Hambresin (1950) signale les paralysies du nerf IV et VIII associées à la kératite vaccinale endogène.

Sédan et Ourgaud (1953) signalent :

— Paralysie de l'oculo-moteur commun (III) associée au syndrome de Guillain-Barré chez une femme de 32 ans ;

— paralysie de l'oculo-moteur externe (VI) associée à un Babinsky et un déficit moteur unilatéral chez un enfant de 4 ans ;

— diplopie chez un enfant de 10 ans survenant le jour même de la vaccination.

L'évolution est favorable dans les 3 cas.

Altérations du fond d'œil : Redslob (1935-1950) : cécité foudroyante par ischémie rétinienne chez un enfant en bas âge, 15 jours après vaccination antivariolique. L'évolution est favorable avec récupération visuelle au bout de 2 mois. Dix ans plus tard : rétinopathie pigmentaire. Lacroix (1935) apporte une observation comparable de cécité brutale, mais sans altérations du fond d'œil, avec réaction fébrile 6 jours après la vaccination. Récupération fonctionnelle en 8 jours. Scheyhing (1939) : papillite bilatérale ; Franceschetti (1945) : rétinopathie pigmentaire ; Rosen (1948) : thrombose et périphlébite de la veine centrale de la rétine ; Agarwal et coll. (1963) : papillo-rétinite hémorragique, 4 jours après la vaccination.

Ces différentes lésions d'origine endogène, manifestations discrètes d'encéphalopathie sont-elles de nature allergique, ou une réactivation virale ou dues à une sensibilité plus grande de certains sujets vis-à-vis du virus ? L'origine allergique du syndrome de Guillain et Barré est acceptée par la plupart des neurologues.

* * *

Les complications oculaires de la vaccination jennérienne sont heureusement rares, même exceptionnelles, chez les enfants au cours de la première année.

En cas de menace d'épidémie, c'est surtout chez des sujets plus âgés qu'elles se rencontrent. Il est intéressant de rappeler à ce propos la statistique de Sédan en 1950 lors d'une épidémie dans le département des Bouches-du-Rhône. Sur 850.000 vaccinations ils ont recueilli 9

accidents palpébraux, 6 accidents cornéens, 1 accident irien, 3 accidents oculo-moteurs.

2. **VACCIN ANTI-DIPHTERIQUE** (Behring et Kitasato, 1890-1891)

Le risque de réactions locales et générales est minime si les enfants sont vaccinés en dessous de l'âge de 10 ans (Biraud, 1960).

Ross (1949) observe un cas de névrite optique avec ophtalmoplégie.

3. **VACCIN ANTI-TETANIQUE** (Kitasato et Behring, 1890)

Il ne donne lieu, à notre connaissance, à aucune complication oculaire. Tirons-en la conclusion pratique : il est déraisonnable d'administrer du sérum anti-tétanique chez les sujets accidentés, vaccinés, alors qu'un rappel du vaccin est inoffensif et efficace.

4. **VACCIN ANTIRABIQUE** (Pasteur, 1881-1885)

Le vaccin préparé à partir du tissu nerveux expose à des accidents neurologiques par identité antigénique (Gildemeister, 1961). Ces accidents sont rares avec le vaccin préparé à partir de culture sur tissus embryonnaires de canard (Kaiser et coll., 1965).

Plusieurs cas de névrites périphériques, en particulier du nerf facial (Gordon, Hofman et Lansberg, 1968), de syndromes de Guillain et Barré, de myélites, encéphalo-myélites et encéphalites (Goulon et coll., 1965 ; Hofman et Lansberg, 1966 ; Voisin et Auvert, 1965) ont été rapportés.

Rey et coll. signalent l'ophtalmoplégie associée à une quadriplégie après une deuxième injection de vaccin antirabique chez un enfant de 10 ans. La récupération est notable après 5 mois.

Voisin et Auvert (1965) écrivent « La localisation optique est fréquente dans les névrites qui suivent la vaccination antirabique. »

5. **VACCIN ANTITYPHIQUE** (Weigl, 1933 ; Cox, 1938-1941)

La vaccination antityphique n'apporte pas une garantie absolue. Elle atténue les manifestations de la maladie. L'antibiothérapie reste le traitement de choix.

Les réactions générales sont fréquentes mais fugaces : céphalées, fièvre, nausée, disparaissent après 24 heures. La réaction fébrile explique sans doute l'éclosion d'herpès cornéen signalée jadis par V. Morax (1916) et Gloagen (1917). Terrien (1923) signale un cas d'atrophie op-

tique. De rares cas de névrite, méningite, encéphalite sont considérées comme de nature allergique (Gunther, 1965). Perin et Huwart (1937) ont assisté à l'éclosion d'une kératite interstitielle associée à une réaction urticarienne chez un jeune soldat syphilitique lors d'une deuxième injection du vaccin antityphique.

6. VACCIN B.C.G. (Calmette et Guérin, 1906)

« Le B.C.G., bacille tuberculeux vivant atténué ne peut reprendre aucune virulence » (Carré-Hurst, 1959).

Les accidents ne sont pratiquement signalés que chez des enfants affectés d'un dérèglement du système immunitaire en particulier l'hypogammaglobulinémie (Calgren et coll., 1966 ; Matsonnotis et coll., 1966 ; Veslot et coll., 1966).

L'érythème noueux (Parish, 1958) et le lupus vulgaire (Vogt, 1966) ont été mentionnés. Jaya Chandran (1966) note que le B.C.G. a conféré une tendance aux cicatrices chéloïdes à un jeune indien de 10 ans.

Au point de vue oculaire, Brini (1957) et Algan (1957) rapportent des cas de kératite phlycténulaire comme suite de la vaccination. Il est difficile d'imputer les manifestations oculaires telles que uvéites, papillites et périphlébites publiées entre autre par Andersen (1953), et Frandsen (1953) au vaccin (Renard et coll., 1955 ; Vogt, 1966 ; Campinchi et coll., 1970). Le mécanisme est probablement allergique et non infectieux (Campinchi et coll.).

On sait que les phlyctènes sont une manifestation d'allergie et un signe de défense immunitaire. Nous l'avons vu apparaître plusieurs fois chez des femmes traitées pour lupus ou pour tuberculose génitale au début de la cure de Charpy à la vitamine D.

Antigène méthylique.

Nous avons utilisé fréquemment l'antigène méthylique de l'Institut Pasteur avant l'ère de la streptomycinothérapie et même comme désensibilisant après les cures de bactériostatique.

Nous n'avons jamais noté d'accidents oculaires.

Le seul critère qui nous contreignait à interrompre la progression des doses injectées était une réaction fébrile discrète.

7. VACCIN ANTI-GRIPPAL

Ce vaccin est contre-indiqué chez les sujets allergiques aux albumine de l'œuf (Deutsch, 1963). Certains échantillons de vaccin contenant

de la pénicilline, une réaction allergique vis-à-vis de l'antibiotique est possible (Beebe et coll., 1964).

L'injection peut être suivie de malaises et réaction fébrile (Slutzker et coll., 1964), parfois réaction anaphylactique avec purpura ou encéphalopathie (Stefanini et coll., 1958 ; Warren, 1965).

Deutsch (1963) publie l'observation d'une femme de 55 ans atteinte d'uvéite bilatérale, avec œdème des paupières, chémosis et œdème de la cornée, associé à de l'arthralgie.

8. VACCIN ANTI-HERPETIQUE

A la Société Suisse d'Ophtalmologie, Bruckner préconise le vaccin anti-herpétique « Diamant » dans le traitement de l'herpès cornéen et palpébral. Dans la discussion qui suivit, Babel, Cuendet, Bonamour mettent en garde contre les réactions focales éventuelles qu'éveille le vaccin.

B. LA SEROTHERAPIE - IMMUNISATION PASSIVE

Outre la réaction anaphylactique brutale, la sérothérapie expose à la maladie sérique.

Maladie sérique.

Les manifestations de la maladie sérique peuvent n'apparaître que 6 à 10 jours après l'injection de sérum chez le sujet neuf. Elle est plus précoce chez des sujets qui ont reçu un sérum antérieurement.

Manifestations générales : température, adénite, éruption urticarienne, oedème des membres et des paupières, arthralgies. Ces symptômes s'effacent en 48 heures.

Manifestations nerveuses.

Signes méningés de Kernig, convulsions, polynévrite, œdème cérébral avec hémiplégie, parfois hémianopsie.

Manifestations oculaires.

— Oedème des paupières, associé ou non à l'eczéma.
— Exophtalmie par œdème du tissu orbitaire.
— L'œdème de la cornée, responsable du trouble visuel.
— La cataracte est exceptionnelle. Walsh (1947) l'a observée chez une jeune fille après sérothérapie anti-scarlatineuse.

Les réactions uvéales ont été signalées (Walsh, 1947 ; Suarez-Lopez et coll., 1965). La vasodilatation dans la choroïde et la rétine s'accompagne d'œdème avec éventuellement des exsudats dysoriques et confèrent à la papille un aspect flou (Brown, 1925 ; Kennedy, 1926 ; Walsh, 1947). Mason (1922) attribue à l'hypertension intracrânienne l'œdème papillaire apparu au cours d'une maladie de sérum après administration de 50 cm^3 de sérum antipneumonique à un homme de 25 ans.

Sérum antitétanique.

Outre l'urticaire et l'œdème des paupières, la littérature fournit quelques observations qui traduisent une atteinte encéphalo-myélitique discrète ou une maladie sérique larvée.

Paralysie du nerf III, extrinsèque et intrinsèque (Valerio, 1932, Wilson, 1940 ; Gauthier et Rouvier, 1937).

Paralysie du nerf VI, bilatérale : Gauthier et Seidmann (1935), 20 jours après injection préventive de sérum. Guérison après 1 mois ; Walsh (1947) chez un jeune garçon, 6 jours avant l'apparition d'une paralysie brachiale.

Paralysie du nerf VII, uni- ou bilatérale (Bonamour et Fumoux, 1933 ; Froment et Lejeune, 1936).

Réaction uvéale :

Sédan et Guillot (1955) : uvéite récidivant à 3 reprises après injection de sérum antitétanique chez un ouvrier de chantier naval.

Schrader (1968) : iridocyclite.

Altérations du fond d'œil : hémorragie rétinienne, exsudats dysoriques, névrite optique (Walsh, 1947).

Le sérum antitétanique a été utilisé en injection intracutanée comme cuti-réaction diagnostique. Celle-ci n'est pas exempte de danger et n'offre pas toute garantie. Buff (1960) signale un cas de choc mortel !

Nous n'envisageons en détail que le sérum antitétanique parce qu'il fut beaucoup utilisé et que les manifestations « toxico-allergiques » publiées à la suite d'administration de sérum anti-diphtérique, anti-pneumonique, anti-rabique rentrent dans le cadre des signes de la maladie sérique. D'après Karlmer et Belleval (1965) l'incidence des réactions après sérum anti-rabique est plus grande que celle des autres préparations de sérum du cheval, par exemple le sérum anti-tétanique.

On est rarement amené à administrer du sérum anti-venin dans notre pays. Davenport et Budden (1953) ont observé une papillite avec atrophie optique 6 jours après l'injection du sérum.

Mais le venin de serpent, peut entraîner des manifestations comparables. L'observation de Mathur (1959) est instructive :

Une jeune femme de 35 ans, victime d'une morsure de serpent est soumise à la sérothérapie anti-venin. Six jours après l'injection elle accuse un trouble de la vision. Une myopie de 2,5 D s'est développée par « gonflement du cristallin ». La papille du nerf optique est œdématiée.

Après 2 mois, la réfraction est normalisée et le fond d'œil normal.

Ces deux observations ont un point commun : l'apparition des manifestations oculaires 6 jours après l'injection du venin, mais aussi après la morsure du serpent. Mais il y a une différence essentielle : alors que dans le cas de Davenport et Budden on peut attribuer les manifestations oculaires graves au venin aussi bien qu'à l'anti-venin, le serpent a pu être identifié dans le cas de Mathur. Il n'était pas venimeux !

BIBLIOGRAPHIE

AGARWAL, L.P., DAYAL, Y. et AGARWAL, P.K. — Neurorétinite vaccinale. *Orient. Arch. Ophtal.*, 1963, 1, 140.

ALGAN, B. — Peut-on attribuer au B.C.G. certaines complications oculaires ? *Bull. Soc. Ophtal. France,* 1957, p. 127.

ANDERSEN, S.R. — Iridocyclitis in B.C.G. vaccinate baby. *Acta Ophthal.,* 1953, 31, 299.

BABEL. — Discussion de communic. Brückner. *Ophthalmologica,* 1969, 161, 105.

BEEBE, G., SIMON, A.H. et VIVONA, S. — Follow-up study on army personnel who received adjuvant influenza virus vaccine 1951-1953. *Am. J. Med. Sci.,* 1964, 247, 385.

BIRAUD, Y. — Vaccinations contre la variole et la diphtérie et endémicité de ces maladies. *Méd. et Hyg.,* 1960, 463, 331.

BONAMOUR et FUMOUX. — Paralysie faciale après sérum antitétanique. *Sem. Hôp. Lyon,* 21 nov., 1933.

BREGEAT, P. — Un cas de kératite vaccinale. *Bull. Soc. Opht.,* Paris, 1947, 3, 305

BRINI, A. — Kératite phlycténulaire dans les suites immédiates de la vaccination du B.C.G. *Bull. Soc. Ophtal. France,* 1957, p. 124.

BRUCKNER, R. — Erste personliche Erfahrungen mit den Vaccin antiherpétique « Diamant ». *Ophthalmologica,* 1969, 161, 104.

BRUYNOGHE, G. — La vaccination antivariolique. *Rev. Méd. Louvain,* 1962, 2, 43.

BUFF, H. — Fatal anaphylactic Shock. *J.A.M.A.,* 1960, 174, 1200.

CALGREN, L.E., HANSSON, C.G., HENRICSSON, L. et WAHLEN, P. — Fatal B.C.G. infection in an infant with congenital lymphocytopenic agammaglobulinemia. *Acta paediat. Scand.,* 1966, 55, 636.

CAMPINCHI, R., FAURE, J.P., BLOCH-MICHEL, E. et HAUT, J. — L'uvéite — Phénomènes immunologiques et allergiques. *Rapp. Soc. Franç. d'Ophtalmologie.* Ed. Masson et Cie, 1970.

CHAKRAVORTY, A.P. — Blindness after use of triple antigen. *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 105.

CORRE-HURST (Mme). — Les accidents des vaccinations légales. *La Presse médicale,* 1959, 67, 41, 1555.

CUENDET. — Discussion communc. Brückner. *Ophthalmologica,* 1969, 161, 105.

DAVENPORT, R.C. et BUDDEN, F.H. — *Brit. J. Ophthal.,* 1953, 37, 119.

de LAPERSONNE, F. — Vaccins antityphoïdiques et lésions oculaires. *Arch. d'Opht.,* 1917, p. 449.

DIOSI, P., CONTICI, S., DRAGHICI, N. et SAFTA, M. — Kasuistik. Cytomegalie Impfung und plötzlicher Kinderstod. *Wochr. Kinderheilk.,* 1966, 114, 2, 77.

DUKE ELDER. — *Textbook of Ophthalmology.* H. Kimpton, London, 1952.

FRANÇOIS, J., DEMOLDER, E. et GILDEMIN, H. — Ocular vaccinia. *Acta Ophthalm.,* 1967, 45/1, 25.

FRANDSEN, E. — Eye lesions suspect of tuberculosis in B.C.G. vaccinated patients. *Acta Ophthalm.,* 1953, 31, 305.

FROMENT et LEJEUNE. — Double paralysie faciale après sérum antitétanique. *Sem. Méd. Hôp. Lyon,* 8 décembre 1936.

GAUTHIER, M. et ROUVIER, J. — Un cas de tétanos aigu traité par la méthode de Dufour et suivi de paralysie post-serothérapique partielle de la troisième paire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris,* 12 mars 1937, p. 387.

GAUTHIER, C. et SEIDMANN, P. — Paralysie localisée à des muscles des groupes radiculaires du plexus brachial. *Soc. Méd. Hôp.,* 28 juin, 1935, p. 1131.

GILDEMEISTER, H. — Die Tollwutschutzimpfung, Komplikationen. *In Handbuch der Schutzimpfungen,* 1965, 1e ed., p. 627. Ed. A. Herrlich, Springer, Berlin.

GLOAGEN. — Trois observations d'herpès palpébro-oculaire consécutif à la vaccination antityphique. *Ann. Ocul.,* 1917, 184, 48.

GORDON. — Paralysie faciale après sérum scarlatineux. *J.A.M.A.,* 7 mai 1932.

GOULON, M., NOUAILHAT, F., SCHULLER, E., BAROIS, A. et LOUGOVOY, J. — Myélite dorsolombaire régressive après une cinquième vaccination anti-rabique. *Rev. Neur.,* III, 1965, 5, 444.

GUNTHER. — Die Typhusschutzimpfung Nebenerscheinungen nach der Impfung. *In Handbuch der Schutzimpfungen,* 1e ed., 1965, p. 560. Ed. A. Herrlich, Springer Verlag, Berlin.

HALL, R.D. — Reactions to diphteria-tetanus pertussis antigen. *Publ. Heath,* 1965, 79, 332.

HAMBRESIN, L. et BERNOLET, J. — A propos des accidents oculaires de la vaccination jennérienne. *Bull. Soc. belge ophtal.,* 1950, 96, 527.

HELLSTRÖM, B. — Electroencephalographic studies in triple-immunized infants. *Brit. Med. Journ.,* 1962, 2, 1089.

HOFMAN, B. et LANSBERG, H.P. — Immunological Drugs, in « Side Effects of Drugs », L. Meyler et A. Herscheimer. *Excerpta Medica,* 1968, p. 344.

JAYA-CHANDRAN, K.R. — B.C.G. and Keloids. *Lancet,* 1966, 2, 439.

KAISER, H.B., SOKOLA, A. et BEALL, G.N. — Unusual reaction to rabies vaccine. *J.A.M.A.,* 1965, 193, 5 369.

LACROIX. — Vaccination antivariolique. *Bull. et Mém. soc. franç. ophtal.,* 1935.

LENNARTZ, H. et SEELEMAN, K. — Wirksamkeit und Vertraglichkeit eines trivalenten Schluckimpstoffes gegen Poliomyelitis. *Münch Med. Wochenschr.,* 1966, 108, 29, 1459.

MASON. — Optic Neuritis in Serum Sickness. *J.A.M.A.,* 1922, 78, 88.

MATHUR, S.P. — Allergy to antivenine serum. *Brit. Journ. Ophthal.,* 1959, 43, 50.

MILLER, H., CENDROWSKI, W. et SCHAPIRA, K. — Multiple sclerosis and vaccination. *Brit. Med. Journ.,* 1967, 2, 210.

MORAX, V. — Herpès palpébro-oculaire, suite de vaccination antityphique. *Ann. ocul.*, 1916, p. 495.

OFFRET, G., PAYSAN, P., RUDDER, J., POULIQUEN, Y., FAURE, J.P. et CUQ, G. — De l'application du vaccin inactivé dans la kératite herpétique. *Arch. d'ophtal.*, 1965, 25, 287.

PARISH, H.J. — *Antisera, Toxoids, Vaccines and Tuberculins in prophylaxis and treatment.* 4e Ed., E. et G. Livingstone Ltd. Edimburgh and London, 1958.

PATTERSON, R.W. et YARBERRY, H. — Severe drugs reactions and their emergency treatment. *Am. Journ. ophthal.*, 1964, 58, 6, 1048.

PERIN, L. et HUWART, P. — Kératite syphilitique déclenchée par le vaccin T.A.B. *Bull. Soc. Dermat. et Syphil*, 1937, p. 809.

PRINZIE, A., LAMY, M., DEMAEYER, E., DESOMER, D. — Les résultats épidémiologiques de la vaccination anti-poliomyélitique en Belgique. *Rev. Méd. Louvain*, 1960, 1, 5.

REDSLOB, E. — Cécité foudroyante chez un enfant en bas âge après vaccination antivariolique. *Bull. Mém. Soc. franç. ophtal.*, 1935.

REDSLOB, E. — Discussion de Communic. de Hambresin : *A propos des accidents oculaires de la vaccination jennerienne. Bul.. Soc. belge ophtal.*, 1950, 96, 527.

RENARD, G., HAYE, C. et HENRIOT, C. — Contribution à l'étude des accidents oculaires imputés au B.C.G. *Rev. Tuberc.*, 1958, 32, 383.

REY, M., BARME, M., MATTERN, P. et SECK, I. — A propos d'un accident paralytique survenu au cours d'une vaccination antirabique. *Soc. Med. Afrique Noire de langue française*, 6 juillet 1964, (cité par Voisin et Auvert).

REYNOLDS, J.S. — Serum Sickness : A problem with new implications. *Ann. Allergy*, 24, 337.

ROSEN, E. — Interstitial keratitis and complications following vaccinations. *Brit. Journ. Ophthal.*, 1949, 33, 358.

ROSEN, E. — Some new concepts concerning ocular complication following vaccination. *Brit. Journ. Ophthal.*, 1949, 41, 321.

ROSEN, E.A. — Postvaccinal syndrome. *Am. Journ. Ophthal.*, 1948, 31, 1443.

ROSS, J.V.M. — Bilateral optic neuritis with partial internal ophthalmoplegia following administration of diphteria toxoïd, alum precipitated refined. *Eye Ear Nose Thraat Monthly*, 1949, 28, 119.

SCHEYHING, H. — Neuritis optica mit vorübergehender Erblindung und meningo-Encephalitis nach Pochenschutzimpfung. *Klin. Monatsbl. fur Augenheilk.*, 1939, 102, 223.

SCHRADER. — Schädigungen des vorderen Augenabschnittes durch Medikamente. *Ophthalmologica*, 1968, 158/1°, 218.

SEDAN, J. — Les accidents oculaires survenus au cours de 850.000 vaccinations effectuées dans les Bouches-du-Rhônes en mars et avril 1952. *Bull. Soc. Opht. Paris*, octobre 1952.

SEDAN, J. et GUILLOT, P. — Uvéites médicamenteuses. *Bull. et Mém. Soc. franç. ophtal.*, 1955, 68, 317.

SEDAN, J. et OURGAUD, A.G. — Accidents oculaires survenus à la suite de vaccination jennérienne. *Ann. ocul.*, 1957, 186, 34.

SEDAN, J., OURGAUD, A.G. et GUILLOT, P. — Les accidents oculaires d'origine vaccinale observés dans le département des Bouches-du-Rhône au cours de l'épidémie variolique de l'hiver 1952. *Ann. ocul.*, 1953, 186, 34.

SLUTZKER, B., SIMON, W. et SASLAW, S. — Reactions to polyvalent influenza virus vaccine in an aged population. *Amer. J. Med. Sci.*, 1964, 246, 162.

STEFANINI, M., PIONELLI, S., MELLE, R., OSTROSKI, J.T. et COLPRYS, W.P. — Acute vascular purpura following immunization with asiatic vaccine. *New Engl. J. Med.*, 1958, 259, 9.

SUAREZ-LOPEZ, J., SANCHEZ-SALORIO, M. et SANCHEZ-LADO, J. — Uveitis exidativa de caracter sero-anafilactico. *Arch. Soc. Oftal. Hisp. amer.*, 25, 499.

TERRIEN, F. — Atrophie optique bilatérale et vaccination antityphique. *Arch. d'ophtalm.*, 1923, pp. 89-92.

VALERIO, A. — Deux cas de paralysie du nerf moteur oculaire commun après l'injection préventive de sérum antitétanique. *Arch. d'ophtalm.*, 1932, 49, 181.

VESLOT, J., NEZELOF, C. et VILLEMIN, P. — Bécégite mortelle, agammaglobulinémie, alymphoplasmocytose et hypoplasie thymique. *Arch. franç. pédiat.*, 1966, 26, 23.

von HERRENSCHWAND, F. — Zur Beteiliglung des Sehnerven bei Encephalomyelitis post vaccinationem. *Klin. Monatsbl. für Augenheilk.*, 1939, 102, 815.

VOGT, D. — Die Tuberkuloseschutzimpfung. Die Komplikationen der B.C.G. Impfung. *In Handbuch der Schutzimpfungen*, 1e Ed., p. 33. Ed. A. Herrlich, Springer Verlag, Berlin, 1966.

WALSH. — *Clinical Neuro Ophthalmology*. Williams et Wilkins Cy, 1947.

WARREN, W.R. — Encephalopathy due to influenza vaccine. *Arch. intern. med.*, 1965, 97, 803.

WILSON, S.A.K. — Tetanus. *Neurology*, 1940, 1, 624.

II. LES IMMUNO-DEPRESSEURS

Parmi les médicaments immuno-dépresseurs, il y a des anti-métabolites (Azathioprine, Méthotrexate - cfr. p. 454), des cytotoxiques alkylants (Moutarde azotée - cfr. p. 447), l'actinomycine C et les glucorticoïdes (cfr. p. 274). Leur action n'est pas spécifique.

L'antisérum antilymphocitaire ou sérum antilymphocitaire (S.A.L. dans la littérature française, A.L.S. dans la littérature anglo-saxonne) est dirigé directement contre le lymphocyte, principal responsable des réactions immunitaires. Ce n'est pas l'action lymphopéniante qui prime. Il est possible que le recouvrement par des immuno-globulines le rend immunologiquement incompétent et même crée des générations de cellules incompétentes ; ou, que son effet s'exerce sur les précurseurs des petits lymphocytes, dans les organes lymphoïdes, en particulier le thymus (Sokal, 1968). Il n'y a pas de corrélation directe entre l'activité lymphocytotoxique in vitro et l'effet immuno-dépresseur in vivo (Sokal, 1968).

Le S.A.L. a une action spécifique sur les réactions cutanées du type sensibilité retardée, par exemple la cuti-réaction à la T.A.K. est abolie.

L'efficacité du S.A.L. chez l'homme a été révélée par Owasaki et coll. en 1967.

Les complications signalées à la suite d'administration de S.A.L. :

1. Il n'est pas rare d'assister à une poussée fébrile.
2. La maladie sérique, malgré les propriétés immuno-dépressives du sérum (Starzl et coll., 1967 ; Denman et coll., 1967 ; Kashiwagi et coll., 1968 ; Taub et coll., 1968, a. b.).

3. Lésions rénales par fixation d'anticorps au niveau de la membrane basale des glomérules (Guttman, 1967).
4. Dépression médullaire : anémie, thrombocytopénie (Field et Gibbs, 1968 ; Russel, 1968 ; De Meester et coll., 1968 ; Taub et Lance, 1968) attribuée à une réaction croisée par antigènes communs.
5. Infections virales et mycotiques (Hill et coll., 1964 ; Sokal, 1968 ; Heremans, J.F., 1969).
6. Carcinogénèse.

Manifestations oculaires :

Kashiwagi et coll. (1968) notent l'œdème péri-orbitaire associé à l'arthralgie comme manifestations de la maladie sérique.

* * *

Nous suivons régulièrement les malades qui ont subi une greffe du rein dans les services de néphrologie de nos collègues Alexandre, van Ypersele de Strihou et Michielsen. Ces malades sont soumis à une cure intense aux immuno-dépresseurs : glucocorticoïdes, Immuran ®, parfois Actinomycine C et sérum antilymphocytaire.

1) Le faciès type Cushing est classique.

2) La sensibilité particulière aux infections virales et mycotiques et la relance éventuelle d'une tuberculose sont un écueil sérieux, mais bien connu.



Fig. nº 2

Une femme de 37 ans a subi une greffe rénale en 1969. La même année, elle présente une kérato-conjonctivite phlycténulaire ; au mois d'avril 1970, kérato-conjonctivite associée à des lésions dermatologiques et une angine par Candida

albicans. Au mois d'octobre 1971, elle présente une blépharite herpétique (fig. 2) avec kératite secondaire. La nystatine fut efficace vis-à-vis de la mycose et l'attouchement des lésions à l'alcool iodé associé à l'ophtalmonguent à l'auréomycine ont amené la guérison de l'infection oculaire herpétique. Les taies périphériques ne réduisent pas l'acuité visuelle.

3) Mais nous avons observé des faits plus difficiles à interpréter. Nous avons communiqué nos premières observations à la Société française d'Ophtalmologie en 1970.

4) Quatre greffés rénaux ont présenté une choroïdite séreuse centrale. Deux d'entre eux accusaient le S.A.L.

Voici une observation :

S... Claude, 42 ans, subit une greffe rénale le 15 décembre 1966. Il reçoit : Immuran®, 50 mg/jour, delta-cortril, 35 mg/jour en 1967 et 1968. L'acuité visuelle est normale à chaque œil. L'examen ophtalmoscopique révèle un rétrécissement du calibre artériel, avec infiltration modérée de la rétine.

Au mois de novembre 1968, une crise de rejet nécessite l'association du sérum antilymphocytaire.

Trois heures après la quatrième injection de S.A.L., S... Claude accuse un voile devant l'œil droit, qui se répète lors de chaque injection. Le trouble visuel est associé à une réaction fébrile et un état d'adynamie.

L'acuité visuelle atteint 10/10 à chaque œil.

L'examen ophtalmoscopique révèle une bulle maculaire de choroïdite séreuse centrale.

La cure de S.A.L. est interrompue. Malgré l'amélioration subjective, l'aspect ophtalmoscopique n'est guère modifié. Au mois d'avril 1969, une deuxième crise de rejet nécessite l'ablation du rein greffé, et le sujet est soumis à la dialyse rénale.

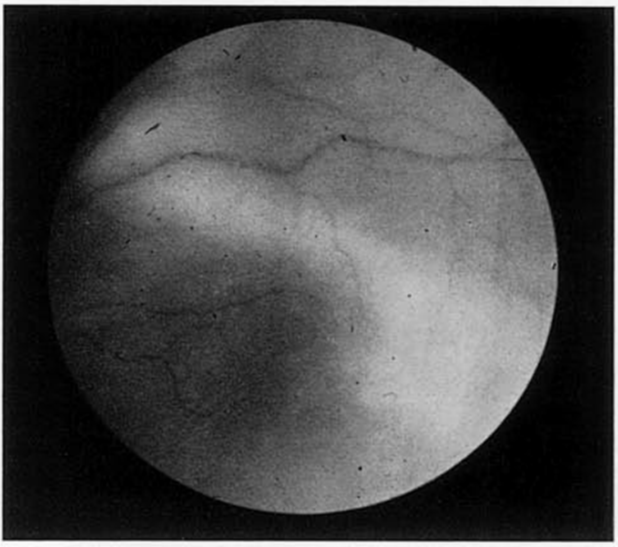
L'état général, déficient, s'améliore. L'acuité visuelle est normale à chaque œil. Il ne persiste qu'un piqueté blanchâtre dans la région maculaire, séquelle de la choroïdite séreuse centrale.

Si S... Claude attribue le trouble visuel au S.A.L., nous devons préciser que nous avons observé une choroïdite séreuse centrale chez deux greffés rénaux, soumis aux immuno-dépresseurs mais ne recevant pas de S.A.L.

Une deuxième type de réaction chez les greffés rénaux nous intrigue. C'est l'exsudation chorio-rétinienne massive avec troubles du vitré et précipités descemétiques.

Obs. 1. — W... Marcel, 17 ans, subit une greffe rénale au mois de juillet 1967. La fonction du rein greffé est très satisfaisante. Les immuno-dépresseurs administrés sont l'Immuran®, l'actinomycine C et le Delta Cortril. Au mois de novembre 1967, il accuse une brusque chute de vision à l'œil gauche, avec un vaste exsudat sous rétinien (fig. 3). L'image du fond d'œil évoque un accident

vasculaire aigu chez ce sujet prédisposé. Mais, deux mois plus tard, précipités descemétiques aux 2 yeux, avec dissociation albuminocytologique de l'humeur aqueuse.



Exsudat choroïdien massif
(immunodépresseurs chez greffé rénal)
Fig. 3

Obs. 2. — La deuxième observation est comparable.

Une femme D.R... A, 45 ans a subi la greffe rénale le 26 février 1969. En 1969 les médecins sont alertés par une crise de rejet, jugulée par le renforcement de la posologie des immuno-dépresseurs : Immuran, Actinomycine C et S.A.L. (2 injections par semaine). Une deuxième crise de rejet survient au mois de mars 1971. Les injections de S.A.L. (1 p. jour durant 10 jours) sont associées à 400 mg de prednisone progressivement réduite à 60 mg et à 150 mg d'Immuran p. jour. Le 14 juillet 1971, elle accuse un trouble visuel, qui s'accentue au mois d'octobre.

L'examen ophtalmoscopique révèle l'insuffisance circulatoire chronique dans la rétine : calibre des artères rétrécis, néovaisseaux.

Il n'y a ni exsudats, ni hémorragie.

Le 12 octobre 1971, la chute de vision est brutale à l'œil gauche.

Vision : œil droit, 7/10 ; œil gauche, 1/20.

L'examen au biomicroscope révèle de fins précipités descemétiques aux deux yeux. Le trouble du vitré est dense à l'œil gauche. La chorio-rétine de l'œil gauche est le siège d'un vaste exsudat dans tout le secteur inférieur.

Malgré le trouble du vitré on soupçonne un soulèvement de la rétine.

Ces deux observations et les cas de choroïdite séreuse centrale sont énigmatiques. Nous les versons au dossier de la toxicité des médica-

ments avec beaucoup de réserves. Nous ne pouvons préciser s'il s'agit d'une réaction vis-à-vis des médicaments ou d'une réaction uvéale, manifestation oculaire d'une réaction générale vis-à-vis du « corps étranger volumineux » que constitue le rein greffé.

La littérature ne nous a fourni aucune observation comparable. Signalons que dans un article intitulé « Ocular changes in renal transplant patients », Horland et Ellis signalent une « iritis non granulomateuse ». Dans la classification de Woods, les iritis non granulomateuses seraient d'origine allergique, non microbienne, mais les auteurs n'émettent aucune opinion sur la nature de l'iritis.

BIBLIOGRAPHIE

CALNE, R.Y., ALEXANDRE, G.P.J., MURRAY, J.E. — A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1964, 99, 743.

DE MEESTER, T.R., ANDERSON, N.D., SHAFFER, C.F. — The effect of the heterologus anti-lymphocyte serum on mouse haemopoietic stem cells. *J. exp. med.*, 1968, 127, 131.

DENMAN, A.M. — Anti-lymphocytic antibody and auto-immune disease. *Clin. exp. Immunol.*, 1969, 5, 217.

DENMAN, A.M., DENMAN, E.J., HOLBOROW, E.J. — Suppression of Coombs positive haemolytic anaemia in NZB mice by anti-lymphocytic globulin, *Lancet*, 1967, 1, 1084.

FIELD, E.O. et GIBBS, J.E. — Cross reaction of anti-lymphocyte serum with haemopoietic stem cells. *Nature (Lond.)*, 1968, 217, 561.

GUTTMAN, R.O. — Cité par Woodruff (M.F.A.)

HEREMANS, J.F. — Problèmes immunologiques de la transplantation de tissus. *Rev. Méd. Louvain*, 1969, 88, 2, 99.

HILL, R.B., ROWLANDS, D.T., RIFKIND, D. — Infections pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 1021.

HORLAND, K., ELLIS, P. — Ocular changes in renal transplant patients. *Ann. J. Ophthal.*, 1967, 63, 2, 283.

HUVVITZ, D., HIRSCHHORN, K. — Suppression of in vitro lymphocyte responses by chloroquine. *New England J. Med.*, 1965, 273, 23.

IWASAKI, Y., PORTER, K.A., AMEND, J.R., MARCHIORO, T.L., ZÖLKE, V., STARZL, T.E. — The preparation and testing of horse antidog antihuman antilymphoïd plasma or serum and its protein fractions. *Surg. Gynec. Obst.*, 1967, 124, 1.

KASHIWAGI, N., BRANTIGAN, C.O., BRETTSCHNEIDER, L., GROTH, C. G. et STARZL, T.E. — Clinical reactions and serological changes after the administration of heterologous antilymphocyte globulin to human recipients of renal homografts. *Ann. Inter. Med.*, 1968, 68, 275.

RUSSEL, P.S. — Anti-lymphocyte serum as a immunosuppressive agent. *Ann. Int. Med.*, 1968, 68, 483.

SOKAL, G. — Sérum antilymphocytaire. *Arch. belges Derm. Syph.*, 1968, 24, 289.

STARZL, T.E., MARCHIOTO, T.L., PORTER, K.A., IWASAKI, Y., CERELLI, G.J. — The use of heterologous anti-lymphoïd agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal transplantation. *Surg. Gynec. Obst.*, 1967, 124, 301.

STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., HUTCHISON, D.E., PORTER, K.A., CERELLI, G.J., BRETTSCHNEIDER, L. — The clinical use of anti-lymphocyte globulin in homotranspantation. *Transplantation,* 1967, 5, 1100.

TAUB, R.N., LANCE, E.M. — Histopathological effects in mice of heterologous anti-lymphocyte serum. *J. Exp. Med.,* 1968, 128, 1281.

TAUB, R.N., LANCE, E.M. — Effects of heterologous anti-lymphocyte serum on the distribution of ^{51}Cr-labelled lymph. node cells in mice. *Immunology,* 1968, 15, 633.

TAUB, R.N., LANCE, E.M. — Histopathological effects in mice of heterologous anti-lymphocyte serum. *J. Exp. Med.,* 1968, 128, 1281.

WOODRUFF, M.F.A. — Anti-lymphocyte serum : summary and further observations. *Transplantation,* 1967, 5/4, 1127.

CHAPITRE XXI

MEDICAMENTS DIVERS

R. VAN OYE (Gand)

1. LE DISULFIRAM

(Antabuse ® ; Espéral ® ; Refusal ®)

C'est le disulfide de tétra-éthylthiuram.

Le disulfiram bloque le catabolisme de l'alcool éthylique au chaînon acétaldéhyde.

Le « syndrome de l'acétaldéhyde » apparaît 5 à 10 minutes après l'absorption d'une boisson alcoolisée : vasodilatation, sudation, irritabilité, céphalée, douleurs gastro-intestinales, vomissements, vertiges. hypotension.

Le disulfiram est très rarement la cause d'une dermatite allergique (Bourne et coll., 1966).

Par contre, plusieurs cas de **névrite optique** par Antabuse ® ont été décrits : Humblet, 1953 ; Debrousse, 1960 ; Woillez et coll., 1962 ; Pommier et Reyss-Briou, 1963 ; Perdriel et Chevaleraud, 1966 ; Saraux, 1970.

Certains auteurs n'acceptent qu'avec réticence la neurotoxicité oculaire de l'Antabuse ®. Il est, de fait, parfois difficile de discerner ce qui revient à l'abus d'alcool de ce qui est imputable à l'Antabuse ®.

Il est toutefois bien établi que le Disulfiram est toxique pour le nerf optique. Humblet (1953) a précisé la symptomatologie de cette névrite par Antabuse à la Société belge d'Ophtalmologie en 1953 :

Le malade suit une cure d'Antabuse depuis 9 à 10 mois lorsqu'apparaissent les premiers troubles visuels.

La baisse d'acuité visuelle est lente et progressive. Il y a un scotome centro-coecal. La perception des couleurs est perturbée. Le malade est grand fumeur mais parfaitement sobre depuis le début du traitement à l'Antabuse. En vue de tenter de dissocier le rôle du tabac et de l'Antabuse, le malade abandonne l'Antabuse sans réduire sa ration journalière de tabac. La récupération de l'acuité visuelle est complète au bout de 3 mois. Une nouvelle cure à l'Antabuse est

prescrite et, après 10 jours, le malade accuse de nouveau une baisse de vision. Une nouvelle interruption de la cure est suivie de récupération visuelle.

Récemment, Saraux nous a communiqué 2 observations de toxicité du Disulfiram pour le nerf optique.

Premier cas : l'acuité visuelle réduite à 1/20 à chaque œil avec scotome central et un tracé en étoile assez anarchique au test coloré de Fansworth 100 Hue, avec prédominance d'un axe rouge-vert. L'interruption du traitement est suivie d'une récupération partielle de la vision : 2/10 à l'œil droit ; 4/10 à l'œil gauche.

Le deuxième cas est celui d'un homme de 42 ans, alcoolique et vasculaire, qui fait une névrite rétro-bulbaire qui conduit à une désintoxication avec le Disulfiram. Au bout de deux ans, il présente une nouvelle baisse d'acuité ; il consulte un ophtalmologiste qui incrimine une reprise de l'abus de boissons alcoolisées et pour mieux le convaincre d'arrêter, le menace de cécité ; le malade qui est tempérant, est désespéré et envisage le suicide ; il consulte alors l'un de nous qui, ayant vérifié sa bonne foi, pense au Disulfiram et arrête son absorption ; l'acuité remonte à 10/10.

La névrite optique par Antabuse est donc bien établie. Il s'agit d'une névrite bilatérale du type rétrobulbaire. Les troubles visuels n'apparaissent qu'après plusieurs mois, parfois un an et plus, d'absorption du médicament.

Le pronostic est favorable : l'interruption de la cure à l'Antabuse amène une récupération partielle ou totale de l'acuité visuelle.

BIBLIOGRAPHIE

BOURNE, P.G., ALFORD, J.A., BOWCOCK, J.Z. — Treatment of skid-row alcoholics with Disulfiram. *Quart. J. Stud. Alcohol,* 1966, 27, 42-47.

DEBROUSSE, J.Y. — Examen systématique du fond d'œil dans le traitement de l'alcoolisme par le Disulfiram. *Sem. Hôp. Paris,* 1960, 4132-4133.

HARRINGTON, D. — Amblyopia due to tabacco, alcohol and nutritional deficiency. *Amer. J. Ophthal.,* 1962, 53, 967-972.

HUMBLET, M. — Névrite rétro-bulbaire chronique par Antabuse. *Bull. Soc. Belge Ophtal.,* 1953, 104, 297-300.

PERDRIEL, G., CHEVALERAUD, J. — A propos d'un nouveau cas de névrite optique au disulfirame. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.,* 1966, 159-165.

POMMIER, M.L., REYSS-BRIOU, R. — Névrites rétro-bulbaires au disulfirame. *Bull. Soc. Ophtal., Fr.,* 1963, 254-256.

REYSS-BRIOU, R., POMMIER, M.L. — La névrite optique par le disulfirame. *J. Méd.,* Lyon, 1963.

SARAUX, H. — Les névrites optiques par intoxications médicamenteuses. *Communication Soc. Mil. Méd.,* 1970.

WOILLEZ, M., ASSEMAN, R., BLERVACQUE, A. — Névrite toxique médicamenteuse au cours de la désintoxication éthylique. *Bull. Soc. Fr. Ophtal.,* 1962, 75, 350-357.

2. L'ACIDE PICRIQUE

(2-4-6-trinitrophénol)

L'acide picrique, utilisé comme antiseptique et antiprurigineux peut entraîner une coloration jaune des tissus et la xanthopsie (Grant, 1962).

3. LES MEDICAMENTS UTILISES DANS UN BUT DIAGNOSTIC

a) Les produits qui servent à des *cuti-réactions :* antigène de Kveim, tuberculine ancienne de Koch... exposent au réveil ou à l'aggravation d'une uvéite, d'hémorragies rétiniennes en cas de périphlébite ou à l'exagération de l'exophtalmie en cas d'inflammation du tissu orbitaire. Ces « effets nocifs » du médicament sont, en fait, des ophtalmo-réactions parfois exagérées vis-à-vis de l'antigène injecté mais utiles pour étayer le diagnostic.

b) Depuis l'introduction de la *fluorographie rétinienne* en ophtalmologie, on s'est interrogé sur l'inconvénient de l'injection intraveineuse de 10 ml d'une solution du fluorescéine sodique à 10 %. Les effets secondaires sont anodins. Quelques secondes après l'injection, certains malades accusent un état lipothymique, avec, parfois, des vertiges, céphalées, vomissements. Ces malaises sont transitoires et semblent liés à la rapidité de l'injection et de l'anxiété des sujets. Il faut tenir compte de cette hypotension artérielle éventuelle dans les mesures de la vitesse du courant circulatoire. Les cas de bronchospasmes ou de collapsus sont exceptionnels (Amalric). On a signalé quelques cas d'allergie vis-à-vis du produit.

c) Produits de contraste pour la radiographie.

Nous avons signalé que, outre les manifestations d'allergie aux *produits iodés,* les accidents visuels survenant au cours des angiographies sont généralement d'ordre mécanique (embols). Ces accidents sont rares, éventuellement à craindre chez les patients athéromateux.

CHAPITRE XXII

SYNDROMES OCULO-CUTANES D'ORIGINE TOXIQUE

SYNDROME DE LYELL

J. MICHIELS (Louvain)

En 1959, P. Lebas a doté la Société Belge d'Ophtalmologie d'un remarquable Rapport sur les syndromes oculo-cutanés.

Nous y trouvons plusieurs affections qui peuvent avoir une origine toxique en dehors des eczémas, urticaires...

1° **Cataracte dermatosique atopique** où l'atopène peut être médicamenteux : sérum, vaccin, pénicilline...

2° **Les collagénoses** qui résultent d'un conflit antigène-anticorps, en particulier la dermato-myosite, le lupus érythémateux, la périartérite noueuse, à la suite d'absorption d'antibiotiques, de sulfamidés, de mercure, iode, arsenic...

3° **Le « phemphigoïde toxique »** de Touraine par iode, brome, arsenic, mercure, phosphore, antipyrine, sulfamidés, sérums...

4° **La dermatite de Duhring,** manifestation allergique(?).

5° **L'érythème polymorphe** dont les formes graves sont l'ectodermose pluri orificielle, syndrome de Fiessinger-Rendu ou syndrome de Stevens-Johnson et dermatostomatite de Baader.

Sous le vocable de **Toxidermies bulleuses,** P. Lebas inclut les dermatoses artificielles causées par le contact ou l'absorption de médicaments. « La dermatose ainsi causée, et qui récidive à chaque nouvelle prise de la substance causale peut prendre, suivant la substance ou suivant l'individu, des aspects extrêmement variés, reproduisant de nombreuses dermatoses essentielles ». Aucun critère clinique ne permet de distinguer les érythèmes polymorphes toxiques des érythèmes polymorphes infectieux.

L'anamnèse doit être minutieuse. Les tests de provocation ne sont pas sans danger.

C'est bien dans le cadre des toxidermies bulleuses que vient se ranger le

SYNDROME de LYELL ou « Toxic epidermal necrolysis »

En 1956, Lyell publie 4 observations d'une affection dermatologique grave qu'il appelle « Toxic epidermal necrolysis ». « Toxic » décrit la toxémie prodromale, cause vraisemblable des lésions épidermiques ; « epidermal » parce que la lésion primitive est épidermique ; « necrolysis », néologisme qui traduit l'épidermolyse résultant de la mort des cellules épidermiques.

C'est au mois de juin 1948 que Lyell est consulté par une femme de 34 ans qui accuse de la douleur lombaire.

Elle prévoit que cette douleur est annonciatrice d'une éruption cutanée généralisée parce que le phénomène s'est déjà présenté antérieurement à cinq reprises. Sa prophétie se réalise le lendemain : réaction fébrile, érythème bulleux couvrant la face, les membres, l'abdomen. En deux jours, les bulles confluent et de larges surfaces épidermiques se décollent, laissant le derme à nu. La douleur est vive. Le dixième jour, la température est normale et la cicatrisation s'amorce.

Les deux premiers accidents avaient suivi de 1 à 4 jours une extraction dentaire avec administration de *pénicilline,* mais l'anamnèse n'apportait aucune précision pour la dernière rechute hormis un urticaire géant déclenché par l'absorption de *poudre de Dover* à base d'opiacés et d'*acide acétyl-salicylique.*

Lyell ajoute trois autres observations. La dernière, une femme de 54 ans, a absorbé du *phénylbutazone* durant plusieurs jours avant l'éclosion des manifestations cutanées.

* * *

L'affection **débute brutalement,** de façon explosive, par de la fièvre atteignant parfois 40°, après un bref épisode de douleur rhumatoïde ou un catarrhe des voies respiratoires ; sensations de lassitude et de brûlures sur tout le corps ; les enfants souffrent quand on les manipule.

Puis, l'exanthème polymorphe apparaît. Le signe de Nicholsky est positif. Très vite suivent les bulles claires. Elles confluent et aboutissent à un décollement de l'épiderme, laissant de vastes surfaces de derme à nu (fig. 1 et 2) et conférant au sujet cet aspect caractéristi-



Figure 1
(due à l'obligeance du Prof. Bourlond, Clin. dermatol. Univers. Louvain.)

que sur lequel Lyell et Walker insistent et qui permet le diagnostic clinique : celui d'un **grand brûlé, d'un ébouillanté.** La chute des phanères, ongles et cils accompagne l'épidermolyse. La participation des muqueuses au processus pathologique varie d'un cas à l'autre : muqueuse conjonctivale, buccale, génitale.

Le clinicien doit savoir : qu'il faut remédier d'urgence à la perte massive d'eau, d'électrolytes et de protéïnes, sous peine d'insuffisance rénale aiguë (shock kidney) ; que l'administration d'antibiotiques est nécessaire pour éviter les surinfections. Les corticoïdes sont administrés sous la couverture des antibiotiques.

En résumé, le diagnostic clinique repose surtout sur l'aspect ébouillanté du malade. Le diagnostic précis exige la collaboration du dermatologue et de l'histopathologiste.

Le diagnostic différentiel le plus épineux est à établir entre le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens Johnson et la limite entre les deux affections est encore floue.



Figure 2
(due à l'obligeance du Prof. Bourlond, Clin. dermatol. Univers. Louvain.)

En fait, il n'existe pas de limites franches mais plutôt une gradation entre :

— **érythème polymorphe mineur,** type érythème exsudatif multiforme de Hebra ;
— **érythème polymorphe majeur,** type syndrome de Stevens-Johnson et de Fiessinger Redu ;
— **syndrome de Lyell.**

Il y a des cas où la première réaction du malade vis-à-vis d'un médicament revêt l'aspect d'un érythème polymorphe, les suivantes celle d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell.

D'après Wilkinson et Wycombe (1970) les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell peuvent coexister chez le même malade.

En second lieu, il semble bien que la maladie de Ritter von Rittershain du tout jeune enfant soit assimilable au syndrome de Lyell.

Nasemann (1970) et Wilkinson et Wycombe (1970) établissent les critères distinctifs entre le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell.

1) En cas de syndrome de Stevens-Johnson, les lésions cutanées sont en cocarde, avec des bulles de dimensions plus réduites que dans

le syndrome de Lyell, où elles confluent rapidement pour devenir volumineuses.

2) Le signe de Nicholsky, souvent négatif en cas de Stevens-Johnson, est pratiquement toujours positif en cas de syndrome de Lyell.
3) Les muqueuses, en particulier les conjonctives, sont davantage affectées dans le syndrome de Stevens-Johnson que dans le syndrome de Lyell.
4) La convalescence est plus longue en cas de syndrome de Stevens-Johnson. Les séquelles oculaires sont plus graves.
5) Le Stevens-Johnson exige une cure de corticoïdes plus longue que le syndrome de Lyell.
6) La mortalité, réduite en cas de Stevens-Johnson, atteint 35 % dans le syndrome de Lyell.

Au point de vue **histo-pathologique** (Braun-Falco, 1970), les lésions cutanées du syndrome de Lyell se résument comme suit :

A la phase aiguë : nécrolyse de l'épiderme, avec réaction cellulaire minime du derme. Cette phase aiguë est suivie rapidement de la phase de régénération avec hyperhémie, réaction inflammatoire cellulaire histio-lymphocytaire et réaction fibroblastique discrète.

* * *

Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell sont en général moins graves et les séquelles moins importantes que dans le syndrome de Stevens-Johnson. Peut être est-ce la conséquence de l'allure générale de l'affection : aiguë, mais en surface et surtout, évolution plus courte. Nous savons que dans le syndrome de Stevens-Johnson, les manifestations oculaires peuvent apparaître tardivement, au moment de la guérison apparente du malade, et que les graves processus de rétraction cicatricielle aboutissant à l'ankylo-blépharon et la vascularisation de la cornée, se prolongent parfois durant des mois et des années.

Ce caractère distinctif nous paraît toutefois d'une subtilité qui laisse le clinicien perplexe lorsqu'il est confronté avec un cas particulier, car toutes les manifestations oculaires du syndrome de Stevens-Johnson ont été observées en cas de syndrome de Lyell. Elles peuvent se réduire à une simple **hyperhémie conjonctivale,** ou à une **réaction conjonctivale franche** mais transitoire, durant la période aiguë de l'affection, mais guérissant sans séquelles (Rook, 1957 ; Wassmuth, 1961; Beare et coll., 1962 ; Overton, 1962 ; de Béthune et Van Noyen, 1964).

La **conjonctivite** est **« bulleuse »** ou **« érosive »** (Solterman, 1959 ; Vankos et Barza, 1962).

La **chute des cils** n'est pas rare (Lyell, 1956 ; Solterman, 1958-1959 ; Franceschetti, 1965 ; Pesch et Wessing, 1967).

La nécrose des glandes de Meibomius, les pseudo-chalazions, avec déformation cicatricielle du tarse, entropion, trichiasis (Lyell, 1956 ; Braun-Falco et Gerssler, 1962 ; Simeray et Flattot, 1962 ; Decroix, 1967 ; Pesch et Wessing, 1967).

L'atrésie des points lacrymaux (Pesch et Wessing, 1968).

Le dacryops (Anderes, 1963).

Le symblépharon depuis la bride cicatricielle unique, ou localisée à un secteur jusqu'à l'**ankyloblépharon** (Lyell, 1956 ; Braun-Falco et Gerssler, 1962 ; Simeray et Flattot, 1962 ; Strucchi, 1963 ; Franceschetti, 1965 ; Decroix, 1967 ; Pesch et Wessing, 1967 ; Meyerratken, 1967 ; Kuske, 1970).

Nous avons eu l'occasion d'examiner un jeune homme de 19 ans, hospitalisé dans le Service de Médecine Interne du Professeur Lavenne. Les lésions conjonctivales érosives ont laissé comme séquelles une seule bride de symblépharon à l'œil gauche. L'état est stationnaire depuis plus d'un an (fig. 3 et 4).



Figure 3
Cicatrices cutanées.



Figure 4
Symblépharon localisé (même malade).

L'anamnèse n'a pas permis de préciser la nature du médicament éventuellement en cause. L'intéressé avoue toutefois avoir absorbé des « antalgiques » (?).

Les ulcères cornéens, aboutissant parfois à la perforation (Hofer et coll., 1966 ; Decroix, 1967 ; Kuske, 1970), mais surtout le **pannus**

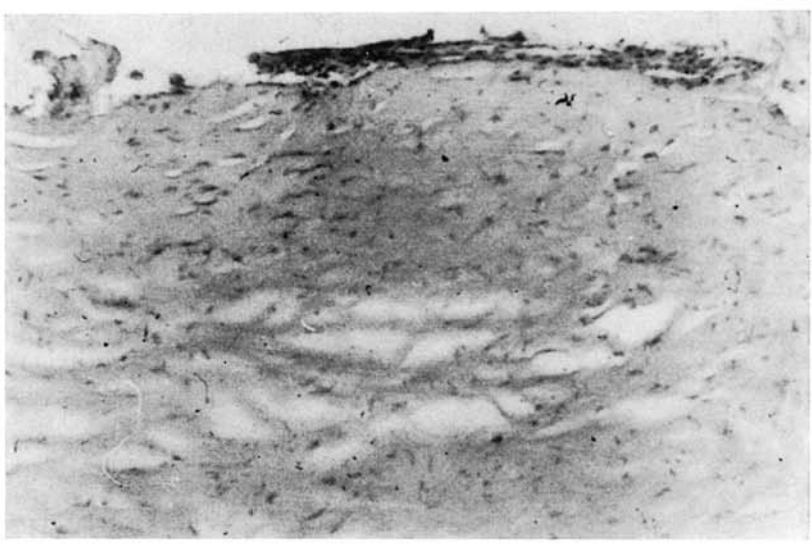


Figure 5
(due à l'obligeance du Prof. Babel de Genève)

(Kuske et Baumgartner, 1961, 1962 ; Basex, 1962 ; Anderes, 1962 ; Franceschetti, 1965 ; Decroix, 1967 ; Meyerratken, 1967 ; Pesch et Wessing, 1967 ; Brégeat, 1971).

Kératite filamenteuse (Decroix). **Xérosis** (Oppel, 1963 ; de Béthune et Van Noyen, 1964).

L'analyse histopathologique de lambeaux cornéens prélevés lors d'une greffe lamellaire (Franceschetti, 1965) a pu être pratiquée par Babel (fig. 5) : l'épithélium manque par endroits. Là où il est conservé il est réduit à une seule couche cellulaire. La Bowmann bien conservée à l'œil gauche est remplacée en certains endroits par une infiltration cellulaire superficielle, disposée en lames, à l'œil droit. Au niveau de l'infiltration : réaction fibroplastique de réparation. Les lames du stroma sont assez régulières, peu dissociées par l'œdème avec infiltration inflammatoire discrète.

Le **traitement** des complications oculaires exige souvent antibiotiques et corticoïdes. En cas de pannus cornéen, la greffe lamellaire de cornée a des chances de succès (Franceschetti, 1965) à condition qu'il n'y ait pas de xérosis (Babel et Martin, 1947).

La pathogénie du syndrome de Lyell est encore discutée.

« Research into the synthesis of the Lyell syndrome is also still in its infancy », écrit Braun-Falco dans les conclusions qu'il tire du symposium de Munich sur le syndrome de Lyell, en 1970.

Il est incontestable que l'**intoxication médicamenteuse** est un facteur important, responsable dans bon nombre des cas. Les tests de provocation en témoignent, mais ils ne sont pas sans dangers ! Le test de transformation lymphoblastique a permis à Saraux de préciser la nature du médicament en cause (sulfamide). Le délai entre l'absorption du médicament et l'explosion des manifestations cliniques est variable, parfois 2 heures (Klaschka), surtout si le sujet est déjà sensibilisé par un contact antérieur. Il peut être de une à deux semaines. de Béthune et Van Noyen (1964) sont frappés par le fait que la période d'incubation de 13 jours est respectée chez 10 malades qui ont absorbé de la sulfaméthoxypyridazine, indépendamment de la dose et de la durée du traitement. Ils y trouvent un argument en faveur de la théorie immunitaire (médicament haptène). Celle-ci explique mieux que celle d'un déficit enzymatique (Debré) le déclenchement du syndrome par des substances de nature chimique très diverses, et parfois, chez la même personne (Hoffmann, 1970). Certaines observations plaident en faveur

d'un double processus immunitaire : type immédiat et retardé (Braun-Falco, 1970).

Il faut toutefois retenir le rôle que peuvent jouer certains agents pathogènes microbiens ou viraux et en particulier le staphylocoque - type phage 71 (Stüttgen, 1970).

Quels sont les médicaments incriminés ? Ils sont très nombreux. Nous les citons sous toute réserve, parce que la relation de cause à effet ne s'appuie souvent que sur des données anamnétiques, parfois peu précises ! et que, dans certains cas, une nouvelle administration du médicament s'est révélée inoffensive.

Retenons toutefois que les médicaments le plus souvent accusés sont :

1) les sulfamidés, en particulier les sulfamidés-retard ;
2) les analgésiques, antipyrétiques, antiphlogistiques ;
3) les barbituriques ;
4) les antibiotiques.

SULFAMIDES

— Sulfadiazine (Adiazine ® : van der Meiren et coll., 1961 ; Rollier et Boccara, 1964 ; Faninger, 1961.
— Sulfaméthoxine : Jarkowski et Martner, 1962.
— Sulfamides retard (Dosulfine ® ; Kelfizine ® ; Madribon ® ; Solumédine ® ; Sultiren ® ; Minikel ® ; Lederkyn ® ; Kiron ®) : Garner, 1959 ; Gerbeaux et Baculard, 1959 ; Lindsay et coll., 1959 ; Cohlen, 1960 ; Michon et coll., 1961 ; Dubois et coll., 1961 ; Thorel, 1961 ; Beyer et coll., 1961 ; Maupetit et coll., 1962 ; Salvioli, 1962 ; Simeray et Flattot, 1962 ; de Béthune et Van Noyen, 1964 ; Saraux, 1965, 1970 ; Brégeat, 1965, 1970 ; Chassagne, 1966 ; Pesch et Wessing, 1967 ; Decroix, 1967 ; Bandmann, 1970 ; Bourlond, 1970.
— Diamox (acétazolamide) : Ellis, 1957 ; Thorel, 1961 ; Duverne et coll., 1963.
— Dérivés de la Sulfonylurée (sulfamide hypoglycémiant) Carbutamide (Glucidoral ® : Basex et coll., 1962 ; Heil et Niebauer, 1963 (+ Diazépam et Chlordiazépoxyde).
— Sulfones : Van der Grient, 1966.

ANTIPYRETIQUES, ANALGESIQUES, ANTIPHLOGISTIQUES

« Antipyrétiques » : Schmitz, 1968 (+ Sulfisomidine - gel).
« Analgésiques » : Niederlé, 1968 ; Bourlond, 1970 ; Kuske, 1970.
« Antithermiques » : Dubois et coll., 1961.
— Aspirine ® ; Aspro ® : Lyell, 1956 ; Potter et coll., 1960 ; Bureau et Barrière, 1961 ; Wassmuth, 1961 ; Basex et coll., 1963 ; Jodassohn, 1961 ; Debré et coll., 1963 ; Bush et coll., 1963 ; Rollier et Boccara, 1964.
— Phénacétine :Popov et coll., 1964.
— Pyramidon : Popov et coll., 1964 ; Laugier et coll., 1964 ; Lebioda et coll., 1964.
— Optalidon ® : Rollier et Boccara, 1964 ; Saint André et coll., 1966 ; Decroix, 1967.
— Salzydal ® : Degas et coll., 1962.
— Dolviran : Pesch et Wessing, 1967 ; Chapuis, 1965.

— Antipyrine ® : Kennedy et coll., 1957.
— Lamaline ® : Woringer et coll., 1962.
— Mélabon ® : Wassmuth, 1961.

— Phénylbutazone (Butazolidine ®) : Lyell, 1956 ; Grimmer, 1960 ; Calas et coll., 1962 ; Overton, 1962 ; Anderes, 1963 ; Basex et coll., 1963 ; Helle, 1964 ; Hoigné, 1965, 1970 ; Vankos et Pastiuszky, 1957 ; Carpentier, 1965 ; Omulecki et coll., 1965 ; Musumeci, 1962 ; Calmettes et coll., 1966 ; Höfer et coll., 1966.
— Oxyphénylbutazone (Tandéril ®) : Anastasia, 1965, Hée et coll., 1962 ; Pesch et Wessing, 1967.
— Irgapyrine ® (amidopyrine + phénylbutazone) : Wierich, 1957 ; Oppel, 1963, Delacretaz et Christeler, 1963 ; Tritsch, 1968 ; Hoigné, 1965, 1970.

— Péthidine : Rowel et Thompson, 1961.

— Poudre de Dower (opiacés) : Lyell, 1956.

SEDATIFS, TRANQUILLISANTS

Barbituriques : Aubertin et coll., 1966.
— Eunoctal ® (Eunoxena) : Gill, 1958 ; Hée et coll., 1962 ; Helfman, 1964.
— Phénobarbital : Huriez et coll., 1961 ; Griveaud et Achard, 1961 ; Rollier et Boccara, 1964.
— Phénobarbital + Neutraphylline : Sprafke, 1967 ; Decroix, 1967.
— Médinal ® : Popov et coll., 1964.
— Gardénal ® : Debré et coll., 1963.
— La « bulle barbiturique » avec signe de Nicholsky négatif : Beveridge et Lawson, 1965.

— Chlorpromazine : Bailey et coll., 1965 (Thorazine).

— Diazépam : Heil et Niebauer, 1964 (+ Carbutamide et chlordiazépoxide).

— Hydantoïne et dérivés : Debré et coll., 1966 ; Helfman, 1964 ; Bailey et coll., 1965.

— Pipéridinedione et dérivés : Méthylprylone (Nodular ®) : Hée et coll., 1962.
Buccodone : Haven et Vandaele, 1959.
Antihistaminiques :
— Méclozine : Catto, 1959.
— Prométhazine (Phénergan ®) : Delacrétaz, 1962 ; Evans, 1959.

ANTIBIOTIQUES

— Actinomycine (Méractine ®) : Jaeger et Delacrétaz, 1954).

— Chlortétracycline : Bush et coll., 1963.
— Tétracycline : Evans, 1963.

— Chloramphénicol : Mathé et coll., 1965 ; Srivastava et Gour, 1966 ; Schmitz (+ aminophénazone) 1968.

— Guanamycine : Martin-Beare, 1962.

— Kanamycine : Helfman, 1964.

— Néomycine : Bush et coll., 1963.

— Nitrafurantoïne : Meyler, 1966.

— Pénicilline : Lang et Walker, 1957 ; Potter et coll., 1960 ; Wassmuth, 1961 ; Frain-Bell et Koblenzer, 1961 ; Martin-Beare, 1962 ; Salvioli, 1962 ; Musumeci, 1962 ; Bush et coll., 1963 ; Simeray, 1964 ; Helfman, 1964 ; Decroix, 1967.

— Ristocétine : Dubois et coll., 1966.

— Rovamycine : Waringer et coll., 1962.
Sigmamycine(?) : Bourlond, 1970.

— Streptomycine : Wassmuth, 1961 ; Musumeci, 1962.
— Isoniazide + P.A.S. : Helfman, 1964 ; de Béthune et Van Noyen, 1964.

SUBSTANCES DIVERSES

Sels d'or (Allocrysine ®) : Delacretaz et Christeler, 1963.
Potassium : Duverne et coll., 1963.
Aminophylline : Helfman, 1964.
Neutraphylline + Phénobarbital : Decroix, 1967.
Ephédrine : Duverne et coll., 1963.
Clioquinol : Evans, 1959.
Ouabaïne : Duverne et coll., 1963.
Phénophtaléine : Lang et Walker, 1957 ; Browne et Ridge, 1961 ; Témine et coll., 1966.
Procaïne : Ponelis et coll., 1960.
Vaccins :
— Antipoliomyélite : Haven et Van Daele, 1959 ; Martin-Beare, 1962 ; Bush et coll., 1963
— Di. Te. Per. : de Béthune et Van Noyen, 1967.
Sérum antitétanique : Rowel et Thompson, 1961.
Thiamine (vit. B^1) : Bailey et coll., 1965.
Immuno-dépresseurs :
— Corticoïdes : Vissian et coll., 1964.
— Chlorambucil : Vissian et coll., 1968.

En résumé, le syndrome de Lyell s'inscrit dans le cadre des toxicodermies bulleuses étant donné que la cause toxique, retenue par Lyell lui-même, est régulièrement invoquée.

Le diagnostic avec les formes graves d'érythème polymorphe, en particulier le syndrome de Stevens-Johnson, sera souvent épineux étant donné que les mêmes produits médicamenteux peuvent déclencher les deux syndromes. Les cas limites sont nombreux. Retenons que les manifestations cutanées dominent la scène dans le syndrome de Lyell, avec l'aspect de « grand brûlé » des malades, alors que la topographie pluriorificielle et muqueuse est à l'avant plan dans le syndrome de Stevens-Johnson où les complications oculaires sont plus fréquentes, plus graves et à évolution plus longue.

BIBLIOGRAPHIE

ANASTASIA, B. — Toxic epidermal necrolysis Lyell. *Dermatologica,* 1965, 131, 110.

ANDERES, W. — Über einen Fall von « Toxic Epidermal Necrolysis » (Lyell) mit schweren Augenkomplikationen. *55 Generalvers. Schweiz. Ophthal. Ges. Sitten,* 1962, 27-29, 9. *Ophthalmologica (Bâle),* 1963, 145, 291.

APOLLONIO, T. — La sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica). *Clin. pediat. (Bologne),* 1962, 44, 659.

ARBUTHNOTT, J.P. — *The properties of staphylococci isolated from impetigo and toxic epidermal necrolysis ; in : Das Lyell-Syndrom. O. Braun-Falco/ H.I. Bandmann,* p. 139. Verlag H. Huber ; Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

AUBERTIN, E., AUBERTIN, J., VERIN, Ph. et APARICIO, M. — Syndrome de Lyell. Guérison avec séquelles oculaires. *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.,* 1966, 73, 61.

BABEL, J. et MARTIN, E. — Les séquelles oculaires tardives de l'érythème polymorphe (rétraction de la conjonctive, syndrome de Sjoegren). *Bull. Soc. Franç. Ophtal.,* 1947, 60, 304.

BAILEY, G., ROSENBAUM, J.M. et ANDERSON, B. — Toxic epidermal necrolysis. *J. Amer. med. Ass.*, 1965, 191, 979.

BANDMANN, H.J. — *Medikamente als Krankheitsauslösende Faktoren des Lyell-syndroms.* Das Lyell syndrom O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 115. Verlag H. Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

BASEX, A., DUPRE, A., PARAUT, M. et CHRISTAL, B. — Syndrome de Lyell après Butazolidine. Guérison. Séquelles oculaires graves. Discussion de l'aspect clinique de l'éruption. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1963, 70, 432.

BASEX, A., SALVADOR, R., DUPRE, A., PARAUT, M. et CHRISTAL, B. — Maladie de Lyell, ses rapports avec la maladie de Stevens-Johnson. *Bull. Soc. Franç Derm. Syph.*, 1962, 69, 106.

BEARE, M. — Toxic epidermal necrolysis. *Arch. Derm.*, 1962, 86, 638.

BEER (P. de), ADOLFT, M. et GIGONNET, J.M. — Syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 374.

BERNHEIM, M., SACREZ, R., LEVY, J.M., HEITZMANN, F. et DAYEZ, F. — Observation d'un cas de syndrome de Lyell chez un enfant (1 cas). *Soc. Franç. Pédiatr.* Strasbourg, 10-2-1962. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1962, 19, 688. *Presse méd.*, 1962, 70, 902.

BEVERIDGE, G.W. et LAWSON, A.A. — Occurence of bullous lesions in acute barbiturate intoxication. *Brit. med. Journ.*, 1965, 1, 835.

BEYER, P., WASSMER, A., ALEXANDROVICIUS, H. et KORN, R. — Syndrome de Lyell (Toxic epidermal necrolysis). A propos d'une observation avec agranulocytose chez un enfant de 7 ans. *Soc. Franç. Pédiat.*, 1962, 19, 633.

BLOOM, D. — Bullosis mechanica toxica due to sulphonamides. *Proc. 10th Intern. Congr. Derm. Londres,* 1952, 350.

BOLGERT, M., TABERNAT, J., GUILLIEN, GINTSBURGER, S. — Syndrome d'érythème polymorphe gravissime avec éruption morbiliforme et décollements cutanés importants. Evolution favorable. Syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1961, 68, 850.

BORMANS, A., de THIBAUT, M. — Pemphigus aigu fébrile grave et traitement à la cortisone. *Acta Paediat. Belg.*, 1957, 11, 94.

BOURLOND, A. — Communication personnelle.

BRAUN-FALCO, O. et BANDMANN, H.J. — *Das Lyell syndrom.* Verlag H. Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

BRAUN-FALCO, O. — *Histopathologie des Lyell-syndroms ; in : Das Lyell-syndrom.* O. Braun-Falco, H.J. Brandmann, p. 61. Verlag H. Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

BRAUN-FALCO, O. et GEISSLER, H. — Zur epidermolysis acuta combustiformis (Syndrom der verbrühten Haut). *Med. Welt.*, 1962, 34, 1737.

BREGEAT, P. — Maladie de Lyell - Discussion. *Bull. et Mém. Soc. Franç. Ophtal.*, 1965, 78, 355.

BROCQ, A.J.L. — Schéma des éruptions bulleuses. Le pemphigus subaigu malin à bulles extensives et faits connexes. *Ann. Derm. Syph. (Paris),* 1919, 7, 449.

BROWNE, S.G. et RIDGE, E. — Toxic epidermal necrolysis. *Brit. med. J.*, 1961, 1, 550.

BUREAU, Y. et BARRIERE, H. — Les difficultés du diagnostic des dermatoses bulleuses suraiguës. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1961, 68, 593.

BUSH, R., PARK, R. et WESTON, H. — Toxic epidermal necrolysis. *Report of four cases N.Z. med. J.*, 1963, 62, 95.

CALAS, E., MARCORELLES, J.P. et BERLIAWSKI, J. — Syndrome de Lyell. (Réun. Marseille, 18-11-1961). *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, 1962, 69, 133.

CALMETTES, L., BASEX, A., SALVADOR, R. et DEODATI, F. — Manifestations oculo-palpébrales dans la maladie de Lyell d'origine toxique. *Bull. Soc. Ophtal. France,* 1966, 66, 429.

CARPENTIER, E. — Un cas de syndrome de Lyell. *Arch. belge de Dermat.*, 1965, 21, 363.

CASCIO, G. et BUTTITTA, P. — Su due casi di necrolisi epidermica. Sindrome di Lyell. *Minerva pediat.*, 1964, 16, 203.
CATTO, J.V.F. — Toxic epidermal necrolysis occuring in a child. *Brit. med. J.*, 1959, 2, 544.
CHAPUIS, J.L. — Toxic epidermal necrolysis (Lyell ?). *Gaz. Med. Fr.*, 1965, 72, 279.
CHASSAGNE, P. — Un accident grave de la chimiothérapie et notamment de la sulfamidothérapie à action prolongée : la nécrolyse épidermique aiguë. *Thérapie*, 1966, 21, 233.
COHLEN, S.Q. — Erythema multiforme exsudativum associated with the use of sulfamethoxypyridazine. *J.A.M.A.*, 1960, 173, 799.
CONNOR, F.M. — Erythema multiforme exsudativum (Stevens-Johnson syndrome). *Arch. Dermatol.*, 1958, 77, 532.
de BETHUNE, G. et VAN NOYEN, G. — La nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell) chez l'enfant. *Acta paediatrica Belgica*, 1964, 18, 30.
DEBRE, R., LAMY, M. et LAMOTTE, M. — Un cas d'érythrodermie avec épidermolyse chez un enfant de 12 ans. *Bull. Soc. pédiat. Paris*, 1939, 37, 231.
DEBRE, R., LAMY, M. et LAMOTTE, M. — L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. *Presse méd.*, 1963, 71, 509.
DECROIX, G. — Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell. *Thèse*, Lyon, 1967.
DEGOS, R., GARNIER, G. et LAFAIX, C. — Syndrome de Lyell. *Bull. Soc. franç Derm. Syph.*, 1962, 69, 430.
DEGOS, R., GARNIER, G., MALLARME, J. et OSSIPOWSKI, B. — Leucémie lympho-monocytaire suraiguë. Forme bulleuse et clivage épidermique généralisé. *Bull. Soc. franç Derm. Syph.*, 1953, 60, 419.
DELACRETAZ, J. — Nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell) chez une fillette de 11 ans. *Arch. belges Derm.*, 1962, 18, 98.
DELACRETAZ, J. et CHRISTELER, A. — La nécrolyse épidermique toxique (Lyell). *Rev. méd. Suisse rom.*, 1963, 83, 477.
DUBOIS, P., MAZARE, Y. et GAGNAIRE, J. — Purpura et syndrome de Lyell par un sulfamide retard. *Bull. Soc. franç Derm. et Syphil.*, 1961, 68, 263.
DUBOIS, P., BEAUDOING, A. et GAGNAIRE, J. — Un nouveau cas de syndrome de Lyell chez un nourrisson. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, 1961, 68, 734.
DUBOIS, P., MARTIN-NOEL, P. et AMBLARD, P. — Syndrome de Lyell consécutif à l'administration de ristocétine. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, 1966, 73, 334.
DUVERNE, J., VOLLE, H., MOUNIER, R. et LACROIX, Mme. — Syndrome de Lyell polymorphe chez un cardiaque sous traitement polymédicamenteux. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, 1963, 70, 935.
ELLIS, F.K. — Discussion Kennedy et coll. *Arch. Derm.*, 1957, 75, 836.
EVANS, C. — Toxic epidermal necrolysis. *Brit. Med. J.*, 1959, 2, 827.
FANINGER, Z. — Beitrag zur Kenntnis der Atiologie der « Toxic epidermal necrolysis » (Lyell). *Hautartz*, 1961, 12, 554.
FRAIN-BELL, W. et KOBLENZER, P.J. — Two cases of toxic epidermal necrolysis. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1959, 52, 1029.
FRAIN-BELL, W. et KOBLENZER, P.J. — Toxic epidermal necrolysis. *J. of Pediat.*, 1961, 58, 722.
FRANCESCHETTI, A., RICCI, A. et DIALLINAS, N. — Kératoplastie dans un cas d'épidermolyse nécrosante suraiguë (maladie de Lyell). *Bull. et Mém. Soc. Franç. Ophtal*, 1965, 68, 339.
FRIEDMANN, E. et PATHE, G. — Le syndrome de Stevens-Johnson n'est qu'une forme grave de l'érythème plymorphe. *Ann. Derm. et Syphil.*, 1953, 80, 132.
GARNER, R. — Erythema multiforme exsudativum associated with sulphamethoxypyridazine administration. *New Engl. J. Med.*, 1959, 261, 1273.

GERBEAUX, J. et BACULARD, A. — Accidents allergiques et purpura consécutifs à l'administration de sulfaméthoxypyridazine (sultirène). *Arch. Franç. Péd.*, 1959, 16, 1231.

GILL, D. — A case of toxic epidermal necrolysis (Lyell). *Brit. J. Derm.*, 1958, 70, 302.

GRIMMER, H. — Histologischer Bildbericht. Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell). *Z. Haut. u. Geschl. Kr.*, 1960, 28, 9.

GRIVEAUD, E. et ACHARD, J. — Syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, 1961, 68, 600.

GUSZMAN, J. — Toxicoderma bullosum (Sic. derm. hongroise, 11-3-1939). *Zbl. Haut-u. Geschl.-Kr.*, 1940, 64, 5.

HAVEN, E. et VANDAELE, R. — A propos de 3 cas de dermatose bulleuse aiguë grave. *Arch. Belges Derm. et Syphil.*, 1959, 15, 317.

HEE, KOLOPP et DUSAPIN. — Toxicodermie bulleuse simulant un syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syphil.*, 1962, 69, 372.

HEIL, G. et NIEBAUER, G. — Toxische epidermale necrolyse (Lyell). *Wiener Klin. Wschr.*, 1964, 76, 305.

HELLE, S. — Toxic epidermal necrolysis Lyell. *Ztsch Haut. Gesch.*, 1964, 37, 355.

HELFMAN, R.J. — Toxic epidermal necrolysis. *Sth. Med. J. (Bgham, Ala)*, 1964, 57, 1365.

HOIGNE, R. — *Interne Manifestationen und Laborbefunde beim Lyell Syndrom.* u. Das Lyell-Syndrom. O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 27. Verlag H. Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

HOIGNE, R. — *Artznermittelallergien. Klinische und serologische experimentelle Untersuchungen.* Verlag H. Huber, Bern und Stuttgart, 1965.

HÖFER, W. et HÖNEMANN. — Epidermolysis acuta toxica (Lyell) nach Phenylbutazone mit nachfolgender Keratomalazie. *Deutsch. Ges. W.*, 1966, 21, 938.

HURIEZ, Cl., DESMOUS, F. et BOMBART-THOREUX, H. — *Toxic epidermal necrolysis de Lyell.* (Soc. Franc. Allerg. Premières Journées Provinciales : 5/7-5-1961). *Rev. Franç. Allerg.*, 1961, 1, 182.

JADASSOHN, W., BUJARD, E. et HUNZIKER, N. — *Experimentelles Modell des Lyell-Syndroms ; in : Das Lyell Syndrom.* O. Braun-Falco/K.J. Bandmann, p. 143. Verlag H. Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

JADASSOHN, W. — A propos de quelques toxicodermies médicamenteuses. *Rev. Franç. Allerg.*, 1961, 1, 176.

JADASSOHN, W. et PAILLARD, R. — Casus pro diagnosi : Toxidermie ? Pemphigus aigu ? (Soc. Suisse Derm., 13/14-10-1951). *Dermatologica* (Bâle), 1952, 104, 329.

JADASSOHN, W. et PAILLARD, R. — Exanthèmes à la mésantoïne (Soc. Suisse Dermat., 11/12-10-1952). *Dermatologica* (Bâle), 1953, 106, 288.

JAEGER, H. — Eruption mortelle due au sels d'or, érythématobulleuse, pemphigoïde, à marche rapide (Soc. Suisse Derm., 29-4-1951). *Dermatologica* (Bâle), 1951, 103, 280.

JAEGER, H. et DELACRETAZ, J. — Eruption médicamenteuse grave à l'actinomycine (érythrodermie pemphigoïde) (Soc. Suisse Derm., 27-6-1954). *Dermatologie* (Bâle), 1955, 110, 53.

JARKOWSKI, T.L. et MARTMER, E.E. — Fatal reaction to sulfadimethoxine (Madribon). A case showing toxic epidermal necrolysis and leukopenia. *Amer. J. Dis. Child.*, 1962, 104, 669.

KACZOROWSKA-HANKE, H., PIOTROWSKI, P. et HANKE, J. — *Przegl. derm.*, 1966, 53, 197.

KINCSES, E. — Ein Beitrag zum Lyell-Syndrom. *Klin. Mbl. f. Augenheilk.*

KENNEDY, C.B., DAVIS, F.H., HENNINGTON, V.M. et STERNBERG, M.J. — Dermatitis medicamentosa due to Antipyrine (A study of twenty-eight cases in negroes following the use of a proprietary medication (666 cold preparation). *Arch. Derm.*, 1957, 75, 826.

KLASCHKA, F. — *Experimentelles Modell des Lyell-Syndrom II « Das Lyell Syndrom »*. O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 149. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

KNEZEVIC et HIRTZLER, R. — Allergisches Syndrom mit tödlichem Ausgang als Folge von Irgapyrin-Therapie. *Acta allerg. (Kbh.)*, 1955, 9, 59.

KORTING, G.W. et HOLZMANN, H. — Universelle epidermolysis acuta. *Arch. Klin. exp. Derm.*, 1960, 210, 1.

KUSKE, H. — *Die Klinik du Hauterscheinungen beim Lyell-Syndrom; in : «Dass Lyell-Syndrom »*. O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 23. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

KUSKE, H., BAUMGARTNER, P. et coll. — Toxic epidermal necrolysis Lyell. *Dermatologica* (Bâle), 1962, 124, 296.

LANG, R. et WALKER, J. — An unusual bullous eruption. *S. Afr. med. J.*, 1956, 30, 97.

LANG, R. et WALKER, J. — Toxic epidermal necrolysis. A report of four cases. *S. Afr. med. J.*, 1957, 31, 713.

LAUGIER, P., GISSELBRECHT, H., RISOLD, J.P. et PAGEAULT, G. — Syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph.*, 1964, 71, 38.

LEBIODA, J., LIJOWSKA, M., SMIGLA, A. et WINIARSKI, J. — Toxic epidermal necrolysis (syndrome de Lyell). *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1964, 71, 71.

LYELL, A. — Toxic epidermal necrolysis. An eruption resembling scalding of the skin. *Brit. J. Dermat.*, 1956, 68, 355.

LYELL, A. — *The original description of toxic epidermal necrolysis in « Das Lyell-Syndrom »*. O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 13. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

MAHER-LOUGHAM, G. et TULLIS, D. — Severe hypersensitivity to sulfamethoxypyridazine. *Lancet*, 1960, 1, 202.

MANDELBAUM, H. et KANE, L.J. — Dilantin sodium poisoning. Report of case with dermatitis exfoliative, pyrexia and hepatic and splenic enlargement. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1941, 45, 769.

MARTIN-BEARE, J. — Toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermat.*, 1962, 86, 638.

MATHE, P., AUBERT, L., LABOUCHE, F., KERMORGANT, Y., LEGALL, F. et WILKS, O. — Syndrome de Lyell. Etiologie médicamenteuse. Rôle probable du chloramphénicol. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1965, 142, 1367.

MAUPETIT, J., MALEVILLE, J. et MAS, J. — Maladie de Lyell. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 1962, 69, 100.

MEIREN, L. (van der), CARPENT, G., POTVLIEGE, P. et THIEL VAN DER AUWERA, A. — A propos d'une forme léthale de maladie de Stevens-Johnson (maladie de Lyell ?). *Arch. Belges Derm.*, 1961, 17, 331.

MEYLER. — *Side effects of drugs*. Excerpta Medica Found., Amsterdam, 1966.

MICHON, P., LARCAN, A. et HURIET, C. — Toxidermie bulleuse exfoliante mortelle semblant due à l'emploi d'un nouveau sulfamide. *Bull. Soc. Franç. Derm.*, 1961, 68, 656.

MIESCHER, P.A., MIESCHER, A. et PARONETTO, F. — *Immulogic aspects of vasculitis in « Das Lyell-Syndrom »*. O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 107. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

MUSUMECI, V. — Sulla sindrome di Lyell. *Minerva derm.*, 1962, 37, 352.

NASEMANN, Th. — *Zur Abgrenzung des Lyell-Syndroms von Stevens-Johnson-Syndrom. in « Das Lyell-Syndrom »*. O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 53. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

NIEDERLE, J. — Akute toxische Epidermolyse (Lyell Syndrome). *Dtsch. Med. Wschr.*, 1968, 93, 1005.

O'CONNOR, F.M. — Erythema multiform exudativum (Stevens-Johnson's syndrome). *Arch. Derm.*, 1958, 77, 532.

OMULECKI, A. et coll. — A case of Lyell syndrome. *Pol. Tyglek.*, 1965, 20, 934 (cité : Meyler et Herxheimer, Side effects of drugs, 1966).

OPPEL, O. — Augenbeteilung bei Toxikodermie. *Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg,* 1963, 65, 52.
OVERTON, J. — Toxic epidermal necrolysis associated with Phenylbutazone therapy. *Brit. J. Derm.,* 1962, 74, 100.
PESCH, K.S. et WESSING, A. — Augenveranderungen beim Lyell-Syndrom. *Ophthalmologica,* 1967, 153, 81.
PONELIS, E., RIETSCHEL, L. et ZERBST, L. — Epidermolysis acuta toxica. *Z. Haut.u. Geschl.-Kr.,* 1960, 29, 207.
POPOV, I.S., TURITSINA, E.M. et BONDAR, Z.S. — Lyell syndrome. *Vestn. Derm. Vener. (Mosk.),* 1964, 38, 26.
POTTER, B., AUERBACH, R. et LORINCZ, A.L. — Toxic epidermal necrolysis (Acute pemphigus). *Arch. of Derm.,* 1960, 82, 903.
RALLISON, M., O'BRIEN, J. et GOOD, R. — Severe reactions to longacting sulfamides. *Pediatrics,* 1961, 28, 908.
RÜCKL, H. et WINKLER, G. — *Autopsiebefunde bei Epidermolysis toxica acuta (Lyell) in « Das Lyell-Syndrom ».* O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p.81. Verlag Hans. Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.
RÖLLIER, R. et BOCCARA, H. — Nécro-épidermolyse bulleuse toxique, dite « maladie de Lyell ». Aspects histologiques. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.,* 1964, 71, 321.
ROOK, A. — Toxic epidermal necrolysis (Lyell). *Arch. Belges Dermat. et Syph.,* 1958, 13, 391.
ROWEL, N.R. et THOMPSON, H. — Toxic epidermal necrolysis in patient with pulmonary aspergillosis. *Brit. J. Derm.,* 1961, 73, 278.
RUSKIN, D.B. — Fulminating dermatitis bullosa medicamentosa due to « Mesantoin ». *J.A.M.A.,* 1948, 137, 1031.
SAINTANDRE, M.P., BIOT, J., VAN HOVE, R. et SIGNORET, R. — Syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.,* 1966, 73, 507.
SALVIOLI, G.P. — Considerazioni clinico-patologiche su un caso di sindrome di Lyell portato a guarigione. *Clin. pediat. (Bologne),* 1962, 44, 958.
SARAUX, H. — Maladie de Lyell. - Discussion. *Bull. et Mém. Soc. Franç. Ophtal.,* 1965, 78, 356.
SARAUX, H. — Communication personnelle (1970).
SCHAULOW, J., PRODANOW, A. et ORAGIEW, M. — Toxic epidermal necrolysis (Lyell). *Derm. Wschr.,* 1962, 146, 491.
SCHMITZ, G. — Epidermolysis acuta toxica. *Pädiat. prax.,* 1968, 7, 265.
SCHUPPLI, R. — *Prognosa und Therapie des Lyell-Syndroms. in « Das Lyell-Syndrom ».* O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 157. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.
SIMERAY, A. — Syndrome de Lyell après Pénicillinothérapie, existence d'une sensibilisation antérieure à la pénicilline. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.,* 1964, 71, 606.
SIMERAY, A. et FLATTOT. — Nouveau cas de syndrome de Lyell par sulfaméthoxypyridazine (sultirène). *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.,* 1962, 69, 575.
SOLTERMAN, W. — Toxic epidermal necrolysis (Lyell). Neues Syndrom oder besonders schwere Verlaufsform einer Allergodermie. (XLe Réun. an. Soc. Suisse Derm. et Vener., 27/28-9-1958). *Dermatologica* (Bâle), 1959, 118, 265.
SPRAFKE, V. — Epidermolysis acuta combustiformis. *Z. Haut- und Geschl. Krkht.,* 1967, 42, 667.
SRIVASTAVA, B.N. et GOUR, K.A. — Cutaneous manifestation of drug toxicity. *Indian Pract.,* 1966, 19, 465.
STICH, W. — *Hämatologie Befunde beim Lyell-Syndrom in « Das Lyell-Syndrom ».* O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 101. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.
STUCCHI, C.A. — Discussion Anderes.
STÜTTGEN, G. — *Krankheits auslösende Faktoren nichtmedikamentöser Arts des Lyell-Syndrom in « Das Lyell-Syndrom ».* O. Braun-Falco/H.J. Bandman, p. 129. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

TEMINE, P., PRIVAT, Y. et POIRIER, J. — Syndrome de type Lyell. Rôle de la phénolphtaléine. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 1966, 73, 305.

THOREL, F. — Eruption pemphigoïde rapidement mortelle. Intolérance médicamenteuse possible (syndrome de Lyell). *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 1961, 68, 78.

TONI (DE), E. Jr. — La sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica e i suoi rapporti con la sindrome pluriorifiziale di Stevens-Johnson. Attribuzione delle due sindrome anche all'uso di medicamenti, con particolare riguardo ai sulfamidici ad azione ritardata. *Minerva med.*, 1962, 53, 3189.

TRITSCH, A., OFRANOS, C., LUCKRATH, J. — Necrolytische Arznei Exantheme. *Hautartz*, 1968, 10, 24.

VANKOS, J. et PASTIUSZKY, St. — Ein fall von durch Phenylbutazon hervorgerufenen Stevens-Johnson Syndrom mit tödlichem Ausgang. *Z. Haut- und Geschl.-Kr.*, 1957, 23,54.

VANKOS, J. et BORZA, L. — Über die sogenannte Toxic epidermal necrolysis (Lyell). *Z. Haut. Geschl. Kr.*, 1962, 33, 180.

VISSIAN, L., LAPEYRE, L., MARTIN, E., COMMANDRE et CREISSON, G. — Syndrome de Lyell traité par doses massives de corticostéroïdes. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 1964, 71, 73.

VISSIAN, L., MARTIN, J. et VAILLAUD, J.C. — Syndrome de Lyell observé au cours d'un traitement immuno-suppresseur. *Bull. Soc. Dermat. et Syphil.*, 1968, (9 mai), 571.

WALKER, J. — Toxic epidermal necrolysis. *Brit. Med. J.*, 1959, 2, 1094.

WASSMUTH, M.P. — Akute Epidermolysis combustiformis. *Hautarzt.*, 1961, 12, 179.

WEIRICH, E.G. — Das Pyrazolexanthem. *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 1011.

WILKINSON, D.S. et WYCOMBE, H. — *The different diagnosis of the Lyell syndrome in « Das Lyell-Syndrom »* by O. Braun-Falco/H.J. Bandmann, p. 41. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1970.

WORINGER, F., FOUSSEREAU, J. et LEVY, J. F. — Syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 1962, 69, 373.

CONCLUSIONS

Au terme de la mission qui nous est confiée, nous regretterions que ce Rapport laisse une impression négative, incompatible avec le rôle essentiellement positif des médicaments : l'intérêt des malades.

Nous avons pesé le « contre », mais le plateau du « pour » l'emporte dans la balance si l'affection justifie le médicament.

Les cytotoxiques et les antimétabolites soulagent le néoplasique. Des produits aussi toxiques pour le nerf optique, que la tryparsamide sont encore administrés parce que la trypanosomiase est rapidement fatale. Les corticoïdes et les immunodépresseurs, malgré leur cortège d'inconvénients, ont permis l'essor étonnant des greffes d'organe, et fournissent aux oculistes une meilleure arme vis-à-vis d'affections aussi sérieuses que l'ophtalmie sympathique.

La connaissance des effets nocifs des médications sur l'appareil visuel amène le rhumatologue et le cardiologue à conseiller à leurs patients le contrôle ophtalmologique régulier, dont le malade bénéficie. L'oculiste dispose de moyens d'investigations précis qui lui permettent de dépister les signes précoces d'une intoxication médicamenteuse. Et beaucoup de manifestations toxiques sont réversibles au stade initial.

Le nombre d'accidents sérieux est heureusement rare comparativement à la quantité impressionnante des médicaments prescrits. A côté des effets nocifs majeurs, il en est de mineurs, actuellement fréquents et fort gênants pour le malade.

Si, jadis, le trouble de la vision rapprochée n'incommodait guère les personnes peu instruites, nous sommes régulièrement consultés par des patients qui accusent une gêne à la lecture. Cette « presbytie précoce » résulte le plus souvent de l'absorption de médicaments psychotropes. Si les malades mentaux et déprimés ont bénéficié de ces produits et si l'oculiste les préconise comme prémédication chirurgicale, ils sont devenus la panacée « antistress » de la vie moderne.

La connaissance des effets nocifs des médicaments a un intérêt diagnostique et thérapeutique.

L'anamnèse ne peut négliger les médicaments absorbés par le malade. L'interrogatoire doit être discret parce que trop de personnes ont tendance à attribuer leurs maux au traitement. Il doit être précis en face des réticents car, aux médicaments prescrits, s'ajoutent ceux qu'ils se sont procurés sans avis médical. Les précisions anamnétiques

éviteront aussi l'écueil des associations médicamenteuses inutiles, voire nocives.

Les indications thérapeutiques sont un corollaire du Rapport. Les malades doivent bénéficier des progrès constants de la thérapeutique. C'est au médecin que revient le choix du produit le plus efficace et le moins toxique, en particulier dans les affections chroniques.

L'oculiste est souvent confronté avec les problèmes de la gérontologie. Nous avons souligné à maintes reprises combien l'organisme des personnes âgées est sensible aux médicaments, comparativement à celui de l'adulte jeune. Et la télévision ou la lecture sont souvent leurs seules distractions. Il faudra tâtonner, varier les substances et les doses.

Ce Rapport, nous en sommes convaincus, sera vite dépassé par les générations futures des médicaments. Et les progrès de la pharmacologie permettront de mieux comprendre le mécanisme, encore souvent mystérieux, de la toxicité des médicaments. Mais nous espérons que ce travail d'une équipe interuniversitaire contribuera à nous remémorer, pour mieux le servir, le vieil adage « Primum non nocere ».

TABLE DES MATIERES

PREFACE 5

INTRODUCTION 7

CHAPITRE I. — LES PSYCHOTROPES. — G. Hermans (Bruxelles). 15

I. Les Psychoanaleptiques 15

A. — Les Stimulants de la vigilance ou psychotoniques 15
Bibliographie 20

B. — Les Stimulants de l'humeur (Thymo-analeptiques ou anti-dépresseurs) 21

I. — Les Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (I.M.A.O.) 22

II. — Les Thymo-analeptiques tricycliques 30
Bibliographie 33

C. — Stimulants divers 37
Bibliographie 38

II. Les Psycholeptiques 38

A. Les Hypnotiques 39

I. Les Barbituriques 39
Annexe : la Primidone 42

II. Les Hypnotiques non barbituriques 42
Bibliographie 47

B. Les Neuroleptiques 50

I. Les Phénothiazines 51

I. - Complications oculaires précoces 53
II. - Complications oculaires tardives 57
Annexe : les Thioxanthèmes 69

II. Les Butyrophénones 69

III. Les Alcaloïdes du Rauwolfia 69
Bibliographie 71

C. Les Tranquillisants mineurs 78
Bibliographie 84

III. Les Psychodysleptiques hallucinogènes ou Substances psychomimétiques-psychédéliques-délirantes. — J. Michiels (Louvain)... 85

Bibliographie 87

CHAPITRE II. — LES ANTICONVULSIVANTS. — G. Hermans (Bruxelles) 89

1. Les Barbituriques 90

2. Les Hydantoïnes 90

3. Les Acétylurées 92

4. Les Diones 92

5. Les Succinimides 94

6. Divers 94

Sulthiame (Ospolot ®) 94

Carbamazépine (Tégrétol ®) 95

Bibliographie 95

CHAPITRE III. — LE SYSTEME MOTEUR. — G. Hermans (Bruxelles) 97

I. Les Curarisants 97

A. Les curarisants acétylcholino-compétitifs (ou pachycurares) 98

B. Les curarisants dépolarisants (ou leptocurares) 99

II. Les Myorelaxants 100

III. Les Anti-Parkinsoniens 101

A. Médicaments symptomatiques 102

B. Médicaments à visée éthiologique 103

Bibliographie 104

CHAPITRE IV. — LES ANESTHESIQUES GENERAUX. — G. Hermans (Bruxelles) 107

Bibliographie 108

CHAPITRE V. — LES SUBSTANCES ANOREXIGENES. — G. Hermans (Bruxelles) 109

1. Les Dérivés de l'amphétamine 109

2. Les Dérivés de l'éphédrine 109

3. Les Composés avec un noyau morpholine 110

4. Les Composés avec un noyau pipéridine 110

Bibliographie 111

Annexe : Les Traitements amaigrissants. — R. Van Oye (Gand) 111

I. Le Dinitrophénol 111

II. Autres produits amaigrissants 114

Bibliographie 114

CHAPITRE VI. — ANALGESIQUES MAJEURS. — G. Hermans (Bruxelles) 116

Bibliographie 117

CHAPITRE VII. — ANALGESIQUES MINEURS. — ANTIPYRETIQUES. — LES MEDICAMENTS ANTIRHUMATISMAUX ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDES. — M. Watillon et A. Robe-Vanwijck (Liège) 118

I. Les Dérivés pyrazolés 119

II. Les Enzymes protéolytiques 121

III. Les Antimalariques de synthèse 122

a) Effets secondaires généraux 125

b) Effets secondaires oculaires 125

La cornée 126

Le corps ciliaire 132

Le cristallin 132

La rétine 132

La courbe adaptométrique 141

Les tests objectifs électrophysiologiques 142

IV. Les Dérivés salicylés 150

V. Les Dérivés de l'indol 153

VI. Les Dérivés de l'acide nicotinique 155

VII. Les Dérivés phénylanthraniliques 156

VIII. Anti-inflammatoires récents 156

Annexe : Le Diméthyl sulfoxide (D.M.S.O.) 158

Bibliographie 158

CHAPITRE VIII. — HISTAMINE ET ANTIHISTAMINIQUES. — G. Hermans (Bruxelles) 170

Histamine 170

Antihistaminiques 170
A. Les Ethanolamines 170
B. Les Ethylènes diamines 171
C. Les Alkylamines 171
D. Les Dérivés pipéraziniques 171
E. Les Phénothiazines 171
F. Les Tropéines 171
G. Divers 172

Bibliographie 173

CHAPITRE IX. — LES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES, — M. Watillon et A. Robe-Vanwijck (Liège) 174

I. Les Médicaments cardiaques 174

1. Les Cardiotoniques 174

2. Les Régulateurs du rythme cardiaque 180

3. Les Antiangoreux 182
1) Les médications de la crise angineuse 182
2) Les médications de fond de l'insuffisance coronarienne 183

II. Les Médications vasculaires 192

1. Les Vasodilatateurs 192

2. Les Hypotenseurs 194
A) La Réserpine et ses dérivés 194
B) Les Hydrazinophtalazines 195
C) Les Sympatho- et Ganglioplégiques 196
D) Les Inhibiteurs de la M.A.O. 200
E) Les Dérivés de l'Imidazoline 200
F) Hypotenseurs divers 200

3. Les Vasopresseurs 204

Bibliographe 206
Annexe : Médicaments hypolipémiants. — J. Michiels (Louvain) 212

Bibliographie 214

CHAPITRE X. — LES DIURETIQUES. — M. Watillon et A. Robe-Vanwijck (Liège) 215

A. Les Diurétiques mineurs 215

1. Les Bases xanthiques 215

2. Les Diurétiques osmotiques 216
a) L'urée 217
b) Le mannitol 217
c) Le glycérol 217

3. Les Diurétiques acidifiants 218

B. Les Sels et Dérivés organiques des Métaux 218

C. Les Diurétiques sulfamidés 219

1. Les Inhibiteurs d'anhydrase carbonique 219
a) Effets secondaires généraux 221
b) Effets secondaires oculaires 223

2. Les Salurétiques 225
a) Effets secondaires généraux 229
b) Effets secondaires oculaires 229

D. Diurétiques épargnant l'excrétion urinaire du potassium 232

1. Les Antagonistes de l'Aldostérone 232
a) Effets secondaires généraux 233
b) Effets secondaires oculaires 233

2. Les Inhibiteurs de la sécrétion de potassium 233

Bibliographie 234

Annexe : La Dialyse rénale. — J. Michiels (Louvain) 238

Bibliographie 239

CHAPITRE XI. — LES OLIGO-ELEMENTS ET CHELATEURS ... 241

A. Les Oligo-Eléments. — J.R. Le Jeune (Gand) 241

I. Le Fer 241
II. L'Or 241
III. Le Cuivre 242
IV. Le Mercure 243
V. L'Etain 244
VI. Le Thallium 245
VII. Le Bismuth 246
VIII. L'Arsenic 246

Bibliographie 251

B. Les Chélateurs. — R. Van Oye (Gand) 255
I. British anti-Lewisite ou BAL 255
II. EDTA ou Edathamil 255
III. Desferrioxamine 255
IV. Penicillamine 256
Bibliographie 256

CHAPITRE XII. — IODE ET BROME. — J.R. Le Jeune (Gand) ... 258
A. Iode et Iodure 258
Bibliographie 260
B. Brome et Bromures 261
Bibliographie 262

CHAPITRE XIII. — LES ANTICOAGULANTS. — J. Michiels (Louvain) 263
1. L'Héparine 263
2. Les Dérivés coumariniques 264
3. Les Dérivés Indane-Dione 265
4. Les Thrombolytiques 265
Bibliographie 265

CHAPITRE XIV. — LES MEDICAMENTS EN RAPPORT AVEC LE SYSTEME DIGESTIF. — Ph. Garin (Louvain) 267
I. Les Parasympathicolytiques 267
II. La Métoclopramide (Primpéran ®) 271
III. Les Parasympathicomimétiques 271
Bibliographie 272

CHAPITRE XV. — LES HORMONES 274
I. ACTH et Glucocorticoïdes. — J.R. Le Jeune (Gand) 274
Complications générales 276
Complications oculaires 277
Bibliographie 287
II. Hormones thyroïdiennes, hormone thyréotrope et antithyroïdiens de synthèse. — R. Van Oye (Gand) 292
A. Hormones thyroïdiennes 292
B. Hormone thyréotrope 293
C. Antithyroïdiens de synthèse 293
Bibliographie 294

III. Hormone parathyroïdienne (Parathormone). — R. Van Oye (Gand) 295
Bibliographie 295

IV. L'Insuline. — R. Van Oye (Gand) 296
Bibliographie 297

V. Les Antidiabétiques oraux. — R. Van Oye (Gand) 297
1. Les Sulfamides hypoglycémiants 297
2. Les Biguanides 298
Bibliographie 298

VI. Contraceptifs oraux. — R. Van Oye (Gand) 298
A. Accidents Neuro-Ophtalmologiques (cérébro-vasculaires). ... 301
B. Accidents ophtalmologiques 306
Bibliographie 314

CHAPITRE XVI. — LES VITAMINES. — R. Van Oye (Gand) 318
Vitamine A 318
Vitamine D 322
Bibliographie 324

CHAPITRE XVII. — MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX. — L. Dralands et Ph. Garin (Louvain) 326
A. Antibactériens 326
I. Les Sulfamides 326
Bibliographie 331
II. Antiseptiques urinaires et Dérivés des Nitrofuranes 333
1. Les Dérivés des Nitrofuranes 333
2. Acide nalidixique 341
Bibliographie 342
III. Antiseptiques intestinaux. — Les Dérivés halogènes des 8-Hydroxyquinoléines 343
Bibliographie 350
IV. Médicaments antituberculeux et antilépreux 350
§ 1. La Streptomycine 352
Bibliographie 357
§ 2. L'Isoniazide (I.N.H.) 360
Bibliographie 366
§ 3. Ethionamide 367
Bibliographie 368

§ 4. Pyrazinamide 369
Bibliographie 370
§ 5. Ethambutol 370
Bibliographie 379
§ 6. Rifampicine 381
Bibliographie 381
§ 7. Acide paraminosalicylique (P.A.S.) 381
Bibliographie 383
§ Kanamycine 384
Bibliographie 384
§ 9. Viomycine 385
Bibliographie 385
§ 10. La Cyclosérine 385
Bibliographie 386
§ 11. Diisoamyloxythiocarbanilamide 387
Bibliographie 387
§ 12. Les Sulfones 387
Bibliographie 388
§ 13. Thiosemicarbazone 388
Bibliographie 388
§ 14. Capréomycine 388
Bibliographie 388

B. Antibiotiques. — L. Dralands (Louvain) 390

I. Les Pénicillines et les Céphalosporines 391
Bibliographie 396
II. Chloramphénicol 397
Bibliographie 412
III. Les Oligosaccharides ou Aminoglycosides 413
IV. Les Macrolides 413
V. Les Rifamycines 414
VI. Les Polymyxines 414
Bibliographie 416
VII. Les Tétracyclines 416
Bibliographie 421
Autres Antibiotiques : 421
Virginimycine et Novobiocine 421
Bibliographie 421

C. Fungistatiques. — L. Dralands (Louvain) 422

Griséofulvine 422
Amphothéricine B 423
Nystatine 423
Pimaricine 423
Trichomycine 423
Bibliographie 424

D. Les Antiprotozoaires. — L. Dralands (Louvain) 424
I. Trichomonas 424
II. Amibes 424
III. Gardia lambia 425

E. Médicaments efficaces vis-à-vis de divers parasites sanguins et tissulaires. — L. Dralands (Louvain) 425
1. Leishmaniose 425
2. Trypanosomiase 425
3. Toxoplasmose 426
4. Les Antimalariques 426
A. La Quinine. — M. Watillon (Liège) 426
a) Effets secondaires généraux 427
b) Effets secondaires oculaires 427
B. Les Antimalariques de synthèse. — L. Dralands (Louvain) 431
a) Les Dérivés de la Quinoléine 431
b) Autres produits 433
Bibliographie (Quinine) 433
Bibliographie 434

F. Les Anthelminthiques. — L. Dralands (Louvain) 436
Bibliographie 444

CHAPITRE XVIII. — LES CYTOSTATIQUES. — L. Dralands (Louvain) 447
I. Alkylants 447
Ypérite et dérivés azotés 450
Busulfan 452
Triaziquone (Trenimon ®) 453
Bibliographie 453
II. Antimétabolites 454
Bibliographie 456
III. Inhibiteurs de la métaphase 456
Bibliographie 459
IV. Médicaments divers employés comme Cytostatiques 462
Bibliographie 463

CHAPITRE XIX. — LES ANTIGOUTTEUX. — M. Watillon et A. Robe-Vanwijck (Liège) 465
a) Effets secondaires généraux 465
b) Effets secondaires oculaires 466
Bibliographie 466

CHAPITRE XX. — MEDICAMENTS DE L'IMMUNITE. — J. Michiels (Louvain) 467

I. Vaccins et Sérums 467

A. Les Vaccins 467

1. Antivariolique 468

2. Antidiphtérique 471

3. Antitétanique 471

4. Antirabique 471

5. Antityphique 471

6. B.C.G. 472

Antigène méthylique 472

7. Vaccin antigrippal 472

8. Vaccin antiherpétique 473

B. La Sérothérapie. — Immunité passive 473

Bibliographie 475

II. Les Immuno-Dépresseurs 478

Bibliographie 482

CHAPITRE XXI. — MEDICAMENTS DIVERS. — R. Van Oye (Gand) 484

1. Le Disulfiram 484

Bibliographie 486

2. L'Acide picrique 486

3. Médicaments utilisés dans un but diagnostique 486

CHAPITRE XXII. — SYNDROMES OCULO-CUTANES D'ORIGINE TOXIQUE. — SYNDROME DE LYELL. — J. Michiels (Louvain) 487

Bibliographie 497

CONCLUSIONS 504

TABLE DES MATIERES 507

INDEX PHARMACEUTIQUE (*)

A 12 ® : voir trinitroglycérine
AACIALGYL ® : voir acide acétylsalicylique
ABSENTOL ® : voir triméthadione
ACENTERINE ® : voir dérivés salicylés
ACETYLARSAN ® : voir arsénicaux pentavalents
ACHROCIDIN ® : voir salicylamide
ACHROMYCIN ® : voir tétracyclines
ACONCEN ® : voir contraceptifs oraux
ACTAMOL ® : voir mébanazine
ACTEDRON ® : voir amphétamine
ACTEMIN ® : voir amphétamine
ACTIDIL ® : voir triprolidine
ACTOMOL ® : voir mébanazine
ACTOZINE ® : voir bénactyzine
ACYGOXINE ® : voir acétyldigoxine
ACYLANIDE ® : voir acétyldigitoxine
ACYLINE ® : voir acide acétylsalicylique
ADALINE ® : voir carbromal
ADAZINE ® : voir triflupromazine
ADELPHAN ® : voir dihydralazine + réserpine
ADELPHAN ESIDREX ® : voir hydrochlorothiazide
ADENYL ® : voir adénosine
ADEPRIL ® : voir amitriptyline
ADIPAN ® voir amphétamine
ADIPARTROL ® : voir méthamphétamine
ADIVER ® : voir pipérazine
ADRESON ® : voir cortisone
ADRIANOL ® : voir phényléphrine
ADUMBRAN ® : voir oxazépam
AEROSPORIN ® : voir polymyxine B
AFEBRYL ® : voir dérivés salicylés
AKALON T ® : voir méthaqualone
AKINETON ® : voir biperiden
AKRINOR ® : voir amino alkylthéophylline
ALASPHIN ® : voir néoarsphénamine
ALBAMYCINE ® : voir novobiocine
ALBICORT ® : voir corticoïdes
ALCACYL ® : voir dérivés salicylés
ALCASEDINE ® : voir belladone (composés)
ALCOPAR ® : voir béphénium
ALDACTONE A ® : voir spironolactone
ALDALTAZIDE ® : voir hydrochlorothiazide et spironolactone
ALDATENSE ® B : voir rescinamine + altizide
ALDOCLOR ® B : voir méthyldopa + chlorothiazide
ALDOMET ® : voir α méthyldopa
ALDORIL ® B : voir méthyldopa + chlorothiazide
ALENTOL ® : voir amphétamine
ALEPSINE ® : voir diphénylhydantoïne
ALEUDRINE ® : voir sulfate isopropylnoradrénaline
ALGO-NEVRITON ® : voir dérivés salicylés
ALKA SELTZER ® : voir acide acétylsalicylique
ALKERAN ® : voir melphalan
ALLEDRYL ® : voir diphénhydramine
ALLEGRON ® : voir nortriptyline
ALLERCUROL ® : voir clémizol
ALLERGA ® : voir diphénhydramine
ALLERGAN ® : voir prométhazine
ALLERGICAL ® : voir diphénhydramine
ALLERGIN ® : voir diphénhydramine
ALLOCHRYSINE ® : voir or
ALLODENE ® : voir amphétamine
ALPHADROL ® : voir fluprednisolone
ALPHINTREN ® : voir alphachymotrypsine

(*) Pour éviter l'encombrement de l'index, nous avons exclu les noms des spécialités se rapportant aux sulfamides et à la pénicilline, les associations d'antibiotiques ainsi que les préparations à base de vitamines A et D. Nous prions le lecteur de consulter les noms génériques : sulfamides, pénicilline, vitamines A et D.

ALPRINE ® : voir dérivés salicylés
ALTAFUR ® : voir furaltadone
ALUNITINE ® : voir nicotinate d'aluminium
ALUNOZAL ® : voir salicylate aluminium
ALVOCARDYL ® : voir propranolol
AMBILHAR ® : voir niridazole
AMBOCLORIN ® : voir chlorambucil
AMBRAMYCINE ® : voir tétracyclines
AMEPRIL ® : voir amitriptyline
AMFIPEN ® : voir ampicilline
AMIDRYL ® : voir diphénhydramine
AMINAZINE ® : voir chlorpromazine
AMINOPAR - PAS ® : voir acide paraminosalicylique
AMINOPHYLLINE ® : voir théophylline éthylène-diamine
AMIZIL ® : voir bénactyzine
AMPAZINE ® : voir promazine
AMPHAMED ® : voir amphétamine
AMPHEDRINE ® : voir amphétamine
AMPHEDROXYNE ® : voir méthamphétamine
AMPHEPRAMONE ® : voir diéthylpropion
AMPHOSYNTHYL : voir atropine dérivés
AMPLIACTIL ® : voir chlorpromazine
AMPLICTIL ® : voir chlorpromazine
AMPLIVIX ® : voir benziodarone
AMYTAL ® : voir amobarbital
ANAFRANIL ® : voir chlorimipramine
ANAPREL F ® : voir rescinamine + trimétazidine
ANASPASMINE ® : voir atropine (dérivés)
ANATENSIL ® : voir fluphénazine
ANATENSOL ® : voir fluphénazine
ANATHROMBASE ® : voir bishydroxycoumarine
ANDAXIN ® : voir méprobamate
ANECTINE ® : voir suxaméthonium
ANEURAL ® : voir méprobamate
ANEUROL ® : voir méprobamate
ANEUXRAL ® : voir méprobamate
ANGIOGRAFINE ® : voir iode
ANGIOSPASMYL ® : voir mannitol hexanitrate
ANGITRIT ® : voir trolnitrate
ANHYDRON KR ® : voir cyclothiazide + réserpine + Kcl
ANOVLAR 21 ® : voir contraceptifs oraux
ANTABUSE ® : voir disulfiram
ANTAPENTAN ® : voir phendimétrazine
ANTASOL ® : voir fluphénazine
ANTAZOLINE ® : voir antistine
ANTICHLORIC ® : voir belladone (composés)
ANTILEPSINE ® : voir diphénylhydantoïne
ANTIPAR ® : voir diéthazine
ANTIPRESSINE ® : voir réserpiline + hydrobentizide
ANTISACER ® : voir diphénylhydantoïne
ANTISPASMINA COLICA ® : voir belladone (composés)
ANTRENYL ® : voir parasympathicolytiques
ANTRIX ® : voir iode
ANTURAN ® : voir sulfinpyrazone
AOVINE ® : voir triacétyloléandomycine
APAISYL ® : voir hydrate de chloral
APASIL ® : voir méprobamate
APISATE ® : voir diéthylpropion
APRESOLINE ® : voir hydrochloride d'hydralazine
APRESOLINE - ESIDREX ® : voir hydralazine + hydrochlorothiazide
AQUACHLORAL ® : voir chloral (hydrate de)
AQUAMOX ® : voir quinéthazone
AQUEDUX ® : voir chlorphénamide
ARALEN ® : voir phosphate de chloroquine
ARAMINE ® : voir métaraminol
ARCADIN ® : voir bénactyzine
ARCETARSONE ® : voir acétylarsalinate de sodium
ARCOBUTIN A ® : voir monophénylbutazone
ARFONAD ® : voir methioplegium trimetaphan
ARISTOCORT ® : voir triamcinolone
ARPON ® : voir méprobamate
ARRHENAL ® : voir méthylarsine
ARSACETINE ® : voir acétylarsalinate de sodium
ARSEBENYL ® : voir néoarsphénamine
ARTANE ® : voir trihexyphénidyle
ARTHRALGEN ® : voir salicylamide

ARTHREX ® : voir dérivés salicylés
ARTOLON ® : voir méprobamate
ARTOSIN ® : voir tolbutamide
ASCODEEN 30 ® : voir dérivés salicylés
ASPASMOL ® : voir belladone (composés)
ASPIPHENINE ® : voir dérivés salicylés
ASPIRINE ® : voir acide acétylsalicylique
ASPRO ® : voir acide acétylsalicylique
ASTIBAN ® : voir stibocaptate
A.T. 10 ® : voir hormone parathyroïdienne
ATARAX ® : voir hydroxyzine
ATENSIN ® : voir méphénésine
ATHENOL ® : voir théobromine
ATOSIL ® : voir prométhazine
ATOXYL ® : voir arsalinate de soude
ATRAXIN ® : voir méprobamate
ATRILON 5 ® : voir propathylnitrate
ATROMIDIN ® : voir clofibrate
AUREOMYCIN ® : voir chlortétracycline
AUROMYOSE ® : voir or
AVENTYL ® : voir nortriptyline
AVICOL ® : voir chlorphentermine
AVIL ® : voir phéniramine
AVLOCHLOR ® : voir phosphate de chloroquine
AVOSYL ® : voir méphénésine
AZARON ® : voir tripélennamine

BAL : voir chélateurs
BARALGIN ® : voir parasympathicolytiques
BAYCARON ® : voir mefruside
BAYTINAL ® : voir buthalital
BEATILINE ® : voir bénactyzine
BELLADENAL : voir belladone (composés)
BELLAFOLINE : voir belladone (composés)
BENADRYL ® : voir diphénhydramine
BENADRIN ® : voir diphénhydramine
BENAPON ® : voir diphénhydramine
BENEMID ® : voir antigoutteux
BENODINE ® : voir diphénhydramine
BENZACYL : voir acide paramino-salicylique
BENZCURINE IODIDE ® : voir Gallamine
BENZEDRINE ® : voir amphétamine
BENZHYDRAMINE ® : voir diphénhydramine
BENZOTROPINE ® : voir benzatropine (mesylate de)
BEPERIDEN ® : voir bipériden
BERACILLINE ® : voir pénicillamine
BETAFEN ® : voir l-amphétamine
BILIOGRAFINE : voir iode
BILOPTIN : voir iode
BIOBAMATE ® : voir méprobamate
BIOCORT ® : voir prednisolone
BIOPHEDRIN ® : voir éphédrine
BIOPHYLLINE ® : voir théophylline éthylène diamine
BIOSERPINE ® : voir réserpine
BIPHETAMINE ® : voir d-amphétamine
BONTOURIST ® : voir dimenhydrinate
BREVATONAL ® : voir oxydipentonium
BREVIDIL M ® : voir suxaméthonium
BREVITAL ® : voir méthohexital
BRIETAL ® : voir méthohexital
BRINALDIX ® : voir clopamide
BRISTACIN ® : voir rolitétracycline
BRITISH ANTI-LEWISITE : voir chélateurs
BROMADAL ® : voir carbromal
BROMODIETHYLACETYLUREE ® : voir carbromal
BRONTINE ® : voir dibenzheptropine
BRONCHO-TULISAN ® : voir dérivés salicylés
BUFF A ® : voir dérivés salicylés
BUFORMINE : voir butylbiguanide
BUSCOPAN : voir parasympathicolytiques
BUTAZOLIDINE ® : voir phénylbutazone
BUTISERPAZIDE ® : voir hydrochlorothiazide + réserpine
BUTISOL ® : voir butobarbital
BUTIZIDE ® : voir hydrochlorothiazide + butobarbital

CAFDIS ® : voir dérivés salicylés
CAFRON ® : voir bénactyzine
CALCAMINE ® : voir A.T. 10
CALMIREN ® : voir méprobamate
CALMOFEBRYL ® : voir dérivés salicylés

CALOMEL ® : voir mercure
CANESCINE ® : voir déserpidine
CANSOIN ® : voir diphénylhydantoïne
CANTIL : voir parasympathicolytiques
CAPAZINE ® : voir prochlorpérazine
CAPRAMOL ® : voir acide E-amino-caproïque
CARBASONE ® : voir arsénicaux pentavalents
CARBILAZINE ® : voir diéthylcarbamazine
CARBOBEL BELLADONE ® : voir belladone (composés)
CARBRALIN : voir carbromal
CARBRITAL ® : voir barbiturique + carbromal
CARDIOPAN ® : voir convallotoxine, *convallaria majalis*
CARDIOPHYLLINE ® : voir théophylline
CARDIOQUINE ® : voir quinidine polygalacturonate
CARDIORYTMINE ® : voir ajmaline
CARDRASE ® : voir éthoxzolamide
CARENA ® : voir théophylline éthylène diamine
CARYOLYSINE ® : voir moutarde azotée, mustine
CASANTIN(E) ® : voir diéthazine (sel de)
CATALGIX ® : voir dérivés salicylés
CATAPRESSAN ® : voir clonidine
CATEUDYL ® : voir méthaqualone
CATHOMYCIN ® : voir novobiocine
CATRAN ® : voir phéniprazine
CATRON ® : voir phéniprazine
CAVODIL ® : voir phéniprazine
C.B. 8099 : voir benzpéridol
CEDILANIDE ® : voir lanatoside C
CELBENIN ® : voir méthicilline
CELOCAINE ® : voir suxaméthonium
CELOCURINT ® : voir suxaméthonium
CELONTIN ® : voir méthsuximide
CENTRACTYL ® : voir promazine
CEPHALORIN ® : voir céphaloridine
CEREBRONICIN ® : voir acide nicotinique
CEREMIA ® : voir acide nicotinique
CERESPAN ® : voir chlorhydrate papavérine
CEVANOL ® : voir bénactyzine
CHEFARINE 4 CHEFARO ® : voir dérivés salicylés
CHLORALDURAT ® : voir chloral (hydrate de)
CHLORAMMONIC ® : voir chlorure d'ammonium
CHLORBROMASIN ® : voir chlorpromazine
CHLORDERAZIN ® : voir chlorpromazine
CHLORMEPRAZINE ® : voir prochlorpérazine
CHLORMETHAZANONE ® : voir chlormézanone
CHLOROMYCETIN ® : voir chloramphénicol
CHLORONASE ® : voir chlorpropamide
CHLORPIPRAZINE : voir perphénazine
CHLORPROPAMIDE : voir sulphonylurées
CHLORTRIMETON ® : voir chlorphéniramine
CHLOTRIDE ® : voir chlorothiazide
CHYMAR ® : voir alphachymotrypsine
CI 581 : voir kétamine
CICLOFARLUTAL ® : voir contraceptifs oraux
CIRIN ® : voir dérivés salicylés
CIRPON ® : voir méprobamate
CIRPONYL ® : voir méprobamate
CITODAN ® : voir hexobarbital
CITRAZINE ® : voir pipérazine
CITRULLAMON ® : voir diphénylhydantoïne
CLINIUM ® : voir lidoflazine
COBALTYL ® : voir benzène sulfonate de cobalt
COBRENTIN ® : voir benzatropine (mésylate de)
CODIS ® : voir dérivés salicylés
COFFADYN ® : voir d-amphétamine
COGENTIN ® : voir benzatropine (mésylate de)
COGENTINE ® : voir benzatropine (mésylate de)
COLBENEMID ® : voir probénécid et colchicine
COLCEMID ® : voir démécolcine
COLCHIBEPIRINE ® : voir dérivés salicylés

COLIMYCINE ® : voir colistine
COLLAGENAN ® : voir phosphate de chloroquine
COMITAL : voir diphénylhydantoïne
COMPAZINE ® : voir prochlorpérazine
COMPRIMES J ® : voir salicylamide
CONCORDIN ® : voir protriptyline
CONTEBEN ® : voir thiosemicarbazone
CONTERGAN ® : voir thalidomide
COPIRENE ® : voir cétophénylbutazone
CORAGOXINE ® : voir digoxine
CORDARONE ® : voir (chlorhydrate) amiodarone
CORICIDIN ® : voir dérivés salicylés
CORTRIL ® : voir hydrocortisone
CORTROPHINE : voir ACTH
CORYDRANE ® : voir dérivés salicylés
CORYPHEDRINE ® : voir dérivés salicylés
COVATIN ® : voir captodiamine
COUMADINE ® : voir warfarine
CRESOXYDIOL ® : voir méphénésine
CRISTALOXINE ® : voir gitaloxine
CRYSTOSERPINE ® : voir réserpine
CUEMID ® : voir cholestryramine
CURACHOLIN ® : voir suxaméthonium
CURACIT ® : voir suxaméthonium
CURALEST ® : voir suxaméthonium
CURAM ® : voir décaméthonium (bromure de)
CURARYL ® : voir triaméthylacétylamine (iodure de)
CURATIN ® : voir doxépine
CURRAL ® : voir diallyl-barbiturique ac.
CURYTHAN ® : voir méphénésine
CYCLEX ® : voir hydrochlorothiazide + méprobamate
CYCLODORM ® : voir cyclobarbital
CYCLONAL ® : voir hexobarbital
CYCLOSEDAL ® : voir cyclobarbital
CYCLOSPASMOL ® : voir cyclandelate
CYCLURAL ® : voir hexobarbital
CYRPON ® : voir méprobamate
CYTOMEL ® : voir hormones thyroïdiennes
CYTOXAN ® : voir cyclophosphamide

DACTIL ® : voir parasympathicolytiques
DAONIL ® : voir sulphonylurées
DAPRISOL ® : voir dérivés salicylés
DARANIDE ® : voir dichlorphénamide
DARAPRIM ® : voir pyriméthamine
DARBID ® : voir halopéridol (+ isopromide)
DARICON ® : voir parasympathicolytiques
DARITRAN ® : voir parasympathicolytiques
DAROVERMEX ® : voir pipérazine
DARTAL ® : voir thiopropazate
DARTALAN ® : voir thiopropazate
DARVON ® : voir dérivés salicylés
DASEROL ® : voir méphénésine
D.B.I. : voir butylbiguanide
D.B.I. : voir biguanide
DECADRON ® : voir dexaméthasone
DECAGESIC ® : voir dérivés salicylés
DECASERPYL ® : voir méthoserpidine
DECENTAN ® : voir perphénazine
DECLINAX ® : voir débrisoquine (sulfate)
DECONTRACTYL ® : voir méphénésine
DEHISTIN ® : voir tripélennamine
DEHYDROBENZOPERIDOL ® : voir dropéridol
DELTACORTEF ® : voir prednisolone
DELTA-CORTISONE ® : voir prednisone
DELTA-CORTRIL ® : voir prednisolone
DELTASONE ® : voir prednisolone
DELTRA ® : voir prednisolone
DELVEX ® : voir dithiazanine
DENYL ® : voir diphénylhydantoïne
DEP ® : voir -2 -2 diéthyl -1 -3 propandiol
DEPARKIN ® : voir diéthazine
DERANIL ® : voir dexaméthazone
DESACE ® : voir désacétyllanatoside C
DESENTOL ® : voir diphénhydramine
DESFERAL ® : voir desferrioxamine
DESOXYFED ® : voir méthamphétamine
DESOXYNE ® : voir méthamphétamine
D.E.T. : voir diéthyltryptamine
DETHYRONE ® : voir thyroxine
DEXAMED ® : voir d-amphétamine (sel)
DEXAMETH (®) : voir dexaméthasone
DEXAMYL ® : voir d-amphétamine + barbiturique
DEXEDRINE ® : voir d-amphétamine
DEXOVAL ® : voir méthamphétamine
DIABETAMIDE ® : voir sulphonylurées

DIABINESE ® : voir chlorpropamide
DIACETYLCHOLINE ® : voir suxaméthonium
DIACID ® : voir carbromal
DIACROMONE ® : voir méthylchromone
DI-ADRESON ® : voir prednisone
DI-ADRESON-F ® : voir prednisolone
DIAL ® : voir allobarbital
DIALICOR ® : voir étafénone
DIAMINOBENZPYRYLUM ® : voir tripélennamine
DIAMOX ® : voir acétazolamide
DIASPASMYL ® : voir parasympathicolytiques
DIATOX ® : voir sulfones
DIAZIDE ® : voir hydrochlorothiazide
DIAZIL ® : voir bénactyzine
DIBENZYLINE ® : voir phénoxybenzamine
DIBOTIN ® : voir biguanide
DIBUTIL ® : voir isothazine
DICOPAL ® : voir prochlorpérazine
DICHLOTRIDE ® : voir hydrochlorothiazide
DICUMOXANE ® : voir coumetarol
DIDANDIN ® : voir diphénadione
DIDREX ® : voir benzamphétamine
DIDROXANE ® : voir dichlorophène
DIETHYL RETARD ® : voir diéthylpropion
DIFHYDAN ® : voir diphénylhydantoïne
DIGILANATINE ® : voir lanatoglucosides
DIGILANIDE ® : voir lanatoglucosides
DIGIPLEX ® : voir extraits glucosidiques totaux
DIGITALINE ® : voir digitoxine
DIGLIUM ® : voir parasympathicolytiques
DIHIDRAL ® : voir diphenhydramine
DIHYDAN ® : voir diphénylhydantoïne
DI-HYDRAN ® : voir diphénylhydantoïne
DILANTIN ® : voir diphénylhydantoïne
DILATAN ® : voir efloxate
DILAVASE ® : voir isoxsuprine
DILLANTINE ® : voir diphénylhydantoïne
DILLAR ® : voir fluoroprednisolone
DILOR ® : voir diphylline
DILVASENE ® : voir iodure oxapropanium
DIMEDROL ® : voir diphénhydramine
DIMEDRYL ® : voir diphénhydramine
DIMERCAPROL : voir British anti-Lewisite
DIMETHINE ® : voir dérivés de la d-tubocurarine
DIMETHYLPHENETHYLAMINE ® : voir phentermine
DIMITRONAL ® : voir cinnarizine
DINEZIN ® : voir diéthazine
DINITROCRESOL : voir dinitrophenol
DINTOIN ® : voir diphénylhydantoïne
DIOLOXOL ® voir méphénésine
DIPARALENE ® : voir chlorcyclizine
DIPARCOL ® : voir diéthazine
DIPHANTOINE ® : voir diphénylhydantoïne
DIPHEDAL ® : voir diphénylhydantoïne
DIPHEDAN ® : voir diphénylhydantoïne
DIPHENIN ® : voir diphénylhydantoïne
DIPLEIL ® : voir traitements amaigrissants
DIPRAZINE ® : voir prométhazine
DIREXIODE ® : voir diiodo-hydroxyquinoléine
DISAMIDE ® : voir chloro-2-4-disulfamyltoluène
DISIPAL ® : voir orphénadrine
DISPRIL ® : voir acétylsalicylate calcique
Di Te Per : voir vaccins
DITERIAM ® : voir benzothiazide
DITILIN ® : voir suxaméthonium
DITRAN ® : voir J.B. 329
DIURETINE ® : voir théobromine
DIURIL ® : voir chlorothiazide
DIURILIX ® : voir chlorothiazide
DIUTENSEN ® : voir crypténamine + méthylclothiazide + réserpine
DIVIATOR ® : voir rescinamine + trimétazidine
DIXERAN ® : voir mélitracène
D.M.T. : voir diméthyltryptamine
DOBESIN ® : voir diéthylpropion
DOLEAN PH 8 ® : voir dérivés salicylés
DOLISINA ® : voir diéthazine
DOLOMINE ® : voir parasympathicolytique
DOLVIRAN ® : voir dérivés salicylés
DORIDAMINE ® : voir benzidamine
DORIDENE ® : voir glutéthimide
DORMIOL ® : voir chloral (hydrate de)

DORMISON (e) ® : voir méthyl-pentynol (carbamate de)
DORMITURIN ® : voir carbromal
DORMOSAN ® : voir pyrithyldione
DOXERGAN ® : voir oxomémazine
DRAMAMINE ® : voir dimenhydrinate
DRAZINE ® : voir phénoxypropazine
DRINALFA ® : voir méthamphétamine
DROXARYL ® : voir bufexamac
DUADACIN ® : voir salicylamide
DUPHANOX R : voir chloral (hydrate de)
DURAGESIC ® : voir salicylamide
DUROMINE ® : voir phentermine
DUSPATALIN ® : voir parasympathicolytique
DUVADILAN ® : voir isoxsuprine
DYRENIUM ® : voir triamtérène
DYTAC ® : voir triamtérène
DYTA-URESE ® : voir triamtérène et épithiazide.

EAZAMINE ® : voir diéthazine
ECOLIDE ® : voir chlorisondamine
ECUANIL ® : voir méprobamate
EDATHAMIL : voir EDTA
EDECRIN ® : voir acide éthacrinique
EDENAL ® : voir méprobamate
EDION ® : voir triméthadione
EDRISAL ® : voir dérivés salicylés
EFFORTIL ® : voir chlorhydrate de 1 (3 oxyphény) 1 oxy 2 éthylaminoéthane
EFROXINE ® : voir méthamphétamine
ELAVIL ® : voir amitriptyline
ELDOPAL ® : voir L dopa
ELEBLAN ® : voir veratrum album (alcaloïdes totaux de)
ELEBLAN-RAUWOLFIA ® : voir veratrum album (alcaloïdes esters de) + rauwolfia serpentina (alcaloïdes totaux de)
ELESTOL ® : voir diphosphate de chloroquine
ELSERPINE ® : voir réserpine
EMESIDE ® : voir éthosuximide
EMPIRIN ® : voir dérivés salicylés
EMPRAZIL ® : voir dérivés salicylés
ENARAX ® : voir parasympathicolytique
ENAVID ® : voir contraceptifs oraux
ENERGER ® : voir isocarboxazide
ENDOXAN ® : voir cyclophosphamide
ENDURON ® : voir méthylclothiazide
ENDURONYL ® : voir méthylclothiazide + déserpidine
ENSIDON ® : voir opipramol
ENTACYL ® : voir pipérazine
ENTEFUGE ® : voir pipérazine
ENTEROSEPT ® : voir diiodo-8 hydroxyquinoléine
ENTEROSPASMYL MUCILAGINEUX : voir belladone (composés)
ENTERO-VIOFORME ® : voir iodo-chlorhydroxyquinoléine (hydroxyquinoline, dinioform, clioquinol)
ENVACAR ® : voir guanoxan (sulfate)
EPANUTIN ® : voir diphénylhydantoïne
EPHEDRAL ® : voir éphédrine
EPHETONINE ® : voir éphédrine
EPICRISINE ® : voir barbiturique + phénylhydantoïne
EPIFENYL ® : voir diphénylhydantoïne
EPIKUR ® : voir méprobamate
EPILAN ® : voir méphénytoïne
EPILAN D ® : voir diphénylhydantoïne
EPINAT ® : voir diphénylhydantoïne
EPTOINE ® : voir diphénylhydantoïne
EQUAGESIC ® : voir dérivés salicylés
EQUANIL ® : voir méprobamate
EQUILIUM ® : voir phényléthynilcarbinol (carbamate de)
ERCOQUIN ® : voir sulfate d'hydroxychloroquine
ERYTHROCINE ® : voir érythromycine
ESBATAL ® : voir bétanidine (sulfate)
ESIDREX ® : voir hydrochlorothiazide
ESIMIL ® : voir guanéthidine + hydrochlorothiazide
ESPERAL ® : voir disulfiram
ETAPHYLLINE ® : voir théophylline éthylène diamine
ETHOSUCCINIMIDE ® : voir éthosuximide
ETHYMAL ® : voir éthosuximide
EUCALYCONES ® : voir dérivés salicylés
EUCLIDAN ® : voir nicaméthate

EUDATIN ® : voir pargyline
EUFODRINE ® : voir méthamphétamine
EUGLUCON ®
voir sulfamides hypoglycémiants
EUGYNON ® : voir contraceptifs oraux
EUNEPHRAN ® : voir buthiazide
EURAULFIA ® : voir réserpine
EUTONYL ® : voir pargyline
EUTRON ® : voir pargyline + méthylclothiazide
EVIPAN ® : voir hexobarbital
EXCEDRIN ® : voir salicylamide
EXNA R ® : voir benzthiazide + réserpine

F-CORTEF ® : voir fludro-cortisone
FENEDRINE ® : voir l-amphétamine
FENERODINE ® : voir dérivés salicylés
FENILOR ® : voir dibromo-8-hydroxyquinoléine, broxyquinoléine
FENISTIL ® : voir diméthindène
FIORINAL ® : voir dérivés salicylés
FLAGYL ® : voir métronidazole
FLAVOQUINE ® : voir chlorhydrate d'amiobaquine
FLEXIN ® : voir zoxazolamine
FLORINEF ® : voir fludro-cortisone
FLUITRAN ® : voir trichlorméthiazide
FLURACIL ® : voir 5-fluoro-uracil
FLURESE ® : voir épithiazide
FOBEX ® : voir bénactyzine
FORTACYL ® : voir dérivés salicylés
FOVANE ® : voir benzothiazide
FRADYLENTERICUM ® : voir néomycine
FRENACTYL ® : voir benzpéridol
FRENQUEL ® : voir azacyclonol
FUADIN ® : voir stibophène
FULCIN ® : voir griséofulvine
FUNGIZONE ® : voir amphotéricine B
FURACIN ® : voir nitrofurazon
FURACINETTE ® : voir nitrofurazon
FURADANTINE ® : voir nitrofurantoïnes
FUREDEME ® : voir furterene
FUROXONE ® : voir furazolidone

GAGEXYL ® : voir méprobamate
GALATUR ® : voir iprindole
GABBROMYCINE ® : voir paronomycine, aminosidine
GALLAMMONIUM/IODIDE ® : voir gallamine
GARDENAL ® : voir phénobarbital
GAYSAL ® : voir salicylate de sodium
GEBILID ® : voir acide nicotinique
GENATROPINE ® : voir atropine (dérivés)
GENESERINE ® : voir parasympathicomimétique
GENTISINE ® : voir dérivés salicylés
GENTISOD ® : voir dérivés salicylés
GEOMYCINE ® : voir gentamycine
GERMANINE ® : voir suramine
GEROL-EPILAN ® : voir méphénytoïne
GIBERT (sirop de) ® : voir iodure et biiodure de mercure
GILURYTHMAL ® : voir ajmaline
GITALINE ® : voir gitaline
GLOBENICOL ® : voir chloramphénicol
GLUCOPHAGE ® : voir méthylbiguanide
GLYCODIAZINE : voir sulfamides hypoglycémiants
GLUTOSALYL ® : voir salicylate de sodium
GLUTANON ® : voir thalidomide
GLYKRESIN ® : voir méphénésine
GLYPIRINE ® : voir acide acétylsalicylique
GONDAFON ® : voir glycodiazine
GRISEOFULVIN FORTE ® : voir griséofulvine
GRISOVIN F.P. ® : voir griséofulvine
GYNOVLAR 21 ® : voir contraceptifs oraux

HALDOL ® : voir halopéridol
HALDRONE ® : voir paraméthazone
HALISTEROL ® : voir vitamine A et vitamine D
HARMONIN ® : voir méprobamate
HARMONYL ® : voir déserpidine
HELMAZINE ® : voir pipérazine
HELMICID ® : voir pipérazine
HEMOCAPROL ® : voir acide E-aminocaproïque
HEPATO-SANDERS ® : voir belladone (composés)

HETRAZAN ® : voir diéthylcarbamazine
HEXADROL ® : voir dexaméthazone
HEXAMIDINE ® : voir primidone
HEXANITRINE ® : voir mannitol (hexanitrate)
HEXANIUM ® : voir hexaméthonium
HEXYPHENIDYL ® : voir trihexyphénydyle
HIBANIL ® : voir chlorpromazine
HIBERNA ® : voir prométhazine
HIBERNAL ® : voir chlorpromazine
HIBERNOL ® : voir chlorpromazine
HIDANTAL ® : voir diphénylhydantoïne
HIPPUZON ® : voir thalidomide
HISTAPHENE ® : voir médrylamine
HISTRIL ® : voir diphénylpyraline
HOLBAMATE ® : voir méprobamate
HORIZON ® : voir amitriptyline
HOSTACYCLINE ® :voir tétracyclines
HUMATIN ® : voir paronomycine
HYDANTAL ® : voir barbiturique + dérivés de la phénylhydantoïne
HYDETRA ® : voir prednisolone
HYALEX ® : voir dérivés salicylés
HYASON ® : voir enzymes protéolytiques
HYDERGINE ® : voir alcaloïdes de l'ergot
HYDRAL ® : voir chloral (hydrate de)
HYDRAMIL ® : voir nitrite d'amyle
HYDRO-ADRESON ® : voir hydrocortisone
HYDROCORTISONE ® : voir hydrocortisone
HYDROCORTONE ® : voir hydrocortisone
HYDRODIURIL ® : voir hydrochlorothiazide
HYDROQUINIDINE ® : voir chlorhydrate de dihydroquinidine
HYDROMET ® voir α-méthyldopa + hydrochlorothiazide
HYDROPRES ® : voir hydrochlorothiazide + réserpine
HYDROSARPAN ® : voir raubasine
HYGROTON ® : voir chlorthalidone
HYGROTON RESERPINE ® : voir réserpine + chlorthalidone
HYPERTENSINE ® : voir angiotensinamide
HYPNAL ® : voir chloral (hydrate de)
HYPNOBROM ® : voir carbromal
HYPOTAN-RESERPINE ® : voir réserpine
HYPTOR ® : voir méthaqualone
IBIODRAL ® : voir diphénhydramine
IBIOTYZIL ® : voir bénactyzine
IBITON ® : voir thiobarbitone
ILDAMEN ® : voir oxyfédrine
ILOSONE ® : voir érythromycine
IMAGON ® : voir phosphate de chloroquine
IMIZIN ® : voir imipramine
IMURAN ® : voir azathioprine
INACTIN ® : voir thiobutabarbital
INAPSIN(E) ® : voir dropéridol
INCIDAL ® : voir mebhydroline
INDALITAN ® : voir chlorphénidione
INDERAL ® : voir propranolol
INDOCID ® : voir indométhacine
INH : voir isoniazide
INNOVAN ® : voir dropéridol
INNOVAR ® : voir dropéridol
INOPHYLLINE ® : voir théophylline monoéthanolamine
INSIDON ® : voir opipramol
INSTANTINE ® : voir acide acétylsalicylique
INSULTON ® : voir méphénytoïne
INTENSAIN ® : voir carbocromen
INTESTOPAN ® : voir dibromo-8-hydroxyquinoléine, broxyquinoléine
INTOCOSTRINE T ® : voir extrait purifié de chondradendron tomentosum
INVENOL ® : voir carbutamide
INVERSINE ® : voir mécamylamine
IODOFORME ® : voir triiodométhane
IODOXIN ® : voir diiodo-8-hydroxyquinoléine
IONAMIN ® : voir phentermine
IRGAPYRINE ® : voir oxyphenbutazone
ISAMIN ® : voir amphétamine
ISMELINE ® : voir guanéthidine
ISOAMYN(E) ® : voir amphétamine
ISOCURINE ® : voir orphénadrine
ISOMIN ® : voir thalidomide
ISOMYN ® : voir l-amphétamine
ISONIRIT ® : voir isoniazide
ISONOX ® : voir méthaqualone + étodroxizine

ISOPHENE ® : voir méthamphétamine
ISOPHENYLEPHRINE ® : voir métaraminol
ISOPTINE ® : voir iproveratril
ISORDIL ® : voir isosorbide (dinitrate)
ISOTHIAZINE ® : voir isothiazine
ISOVEX ® : voir éthavérine
ISOXYL ® : voir thioisoamylcarbanilide
ISUPREL ® : voir isopropylnoradrénaline (chlorhydrate)

KAMINEX ® : voir kanamycine
KANACYN ® : voir kanamycine
KANAMYTREX ® : voir kanamycine
KEFLIN ® : voir céphalothine
KEFLODIN ® : voir céphaloridine
KEFORAL ® : voir céphalexine
KEI-SERPINE ® : voir réserpine
KEMITHAL ® : voir thialbarbital
KENACORT ® : voir triamcinolone
KENAKORT ANALGESIQUE ® : voir dérivés salicylés
KETAJECT ® : voir kétamine
KETALAR ® : voir kétamine
KEVADON ® : voir thalidomide
KINAVOSYL ® : voir méphénésine (carbamate de)
KLORPROMEX ® : voir chlorpromazine

LABAZIL ® : voir salacétamide
LAMMACORTEN ® : voir dexaméthazone
LANICOR ® : voir digoxine
LANOXINE ® : voir digoxine
LAOPYRINE ® : voir dérivés salicylés
LARGACTIL ® : voir chlorpromazine
LARODOPA ® : voir L-dopa
LAROXYL ® : voir amitriptyline
LASIX ® : voir fursémide
LATEPYRINE ® : voir dérivés salicylés
LATEPYRINE-QUININE ® : voir dérivés salicylés
LATIBON ® : voir diéthazine
LEDERCORT ® : voir triamcinolone
LEDERMYCIN ® : voir déméthylchlortétracycline
LENTOSPASMA ® : voir atropine (dérivés)
LEODRIN ® : voir l-amphétamine
LEPITOIN ® : voir diphénylhydantoïne
LERCIGAN ® : voir prométhazine
LERGIGAN ® : voir prométhazine
LETE ® : voir promazine
LEUKERAN ® : voir chlorambucil
LEVAMPHETAMINE ® : voir l-amphétamine
LEVARTERENOL ® : voir noradrénaline (bitartrate)
LEVICOR ® : voir métaraminol
LEVOPHED ® : voir noradrénaline (bitartrate)
LEVOPROMAZINE ® : voir lévomépromazine
LEVOPROME ® : voir lévomépromazine
LIBRIUM ® : voir chlordiazépoxyde
LIDANAR ® : voir mésoridazine
LIDEPRAN ® : voir lévacétopérane
LIMBITROL ® : voir chlordiazépoxyde + amitriptyline
LINCOCIN ® : voir lincomycine
LINYL ® : voir traitements amaigrissants
LIOXONE : voir acide 3-pirydylacétique
LIPIODOL ® : voir iode
LIPONICIN ® : voir acide nicotinique
LIQUEMINE ® : vori héparine
LIQUEUR DE FOWLER ® : voir arsenic
LIRANOL ® : voir promazine
LISSEPHEN ® : voir méphénésine
LONGIFENE ® : voir buclizine
LORINAL ® : voir chloral (hydrate de)
LSD : voir acide d-lysergique
LUCIDIL ® : voir bénactyzine
LUCOFENE ® : voir chlorphentermine
LUCOFER ® : voir chlorphentermine
LUGOL (Solution) ® : voir iode
LUMINAL ® : voir phénobarbital
LYCANOL ® : voir glycodiazine
LYNDIOL ® : voir contraceptifs oraux
LYSPASMINE ® : voir diphénéthyl nicotinamide
LYSIVANE ® : voir prophénazine
LYSOGEN ® : voir fluphénazine
LYSTHENON ® : voir suxaméthonium

MADIOL ® : voir méprobamate
MALLOROL ® : voir thioridazine

MALLORYL ® : voir thioridazine
MAO-REM ® : voir phénelzine
MAPIPRIM ® : voir pipérazine
MARCOUMAR ® : voir phenprocoumone
MARPLAN ® : voir isocarboxazide
MARSALID ® : voir iproniazide
MARSILID ® : voir iproniazide
MARZINE ® : voir cyclizine
MAXITON ® : voir l-amphétamine
MAXIVIT ® : voir vitamine A et vitamine B
MECODRIN ® : voir amphétamine
MECOSTRIN ® : voir dérivé de la d-tubocurarine
MEDINAL ® : voir barbital
MEDIOSTAT ® : voir alcaloïdes totaux de rauwolfia
MEDOMINE ® : voir heptabarbital
MEDROL ® : voir prednisolone
MEGAPHEN ® : voir chlorpromazine
MELLERETTEN ® : voir thioridazine
MELLERIL ® : voir thioridazine
MEMPHENESIN ® : voir méphénésine
MENIC ® : voir acide nicotinique
MEPACRINE ® : voir quinacrine, atébrine
MEPANTIN ® : voir méprobamate
MEPAVLON ® : voir méprobamate
MEPHENAMINE ® : voir orphénadrine
MEPHEROL ® : voir méphénésine
MEPHESIN ® : voir méphénésine
MEPHSON ® : voir méphénésine
MEPRODIL ® : voir méprobamate
MEPROLETTE ® : voir méprobamate
MEPROMAZINE ® : voir lévomépromazine
MEPROSAN ® : voir méprobamate
MEPROSIN ® : voir méprobamate
MEPROSPAN ® : voir méprobamate
MEPROTABS ® : voir méprobamate
MEPROTAN ® : voir méprobamate
MER/29 : voir triparanol
MERATONIC ® : voir pipradol
MERCUROCHROME ® : voir mercure
MERINAX ® : voir hexapropymate
MERPANIT ® : voir caramiphène
MERPHYLLINE ® : voir mercure
MERSALYL ® : voir mercure
MERVAN ® : voir alclofenag
MESANTOINE ® : méphénytoïne
MESENTOL ® : voir éthosuximide
MESTINON ® : voir pyridostigmine
METARADRINE ® : voir métaraminol
METASYMPATOL ® : voir phényléphrine
METATENSIN ® : voir trichlorméthiazide + réserpine
METERAZIN ® : voir prochlorpérazine
METHEDRINE ® : voir méthamphétamine
METHOIN ® : voir méphénytoïne
METHOTREXATE ® : voir améthoptérine
METHOTRIMEPRAZINE ® : voir lévomépromazine
METHOXYPROMAZINE ® : voir lévopromazine
METHYLHYDANTOIN ® : voir méphénytoïne
METHYLISOMYN ® : voir méthamphétamine
METHYLPHENTOIN : voir méphénytoïne
METHYL-THIO-URACILE ® : voir thiouracile
METICORTELONE ® : voir prednisolone
METUBINE ® : voir dérivés de la d-tubocurarine
METYDAN ® : voir méphénytoïne
MEVASINE ® : voir mécamylamine
MEXAFORME ® : voir iode-chlorhydroxyquinoléine (hydroxyquinoline, diniofform, clioquinol)
MIDAMOR ® : voir amilaride
MIDARIN ® : voir suxaméthonium
MIELUCIN ® : voir busulfan.
MILONTIN ® : voir phensuximide
MILTAMATO ® : voir méprobamate
MILTANN ® : voir méprobamate
MILTAUN ® : voir méprobamate
MILTOWN ® : voir méprobamate
MINETOIN ® : voir diphénylhydantoïne
MINOZINAN ® : voir lévomépromazine
MINTEZOL ® : voir thiabendazole
MIRACIL D ® : voir lucanthone
MIRAPRONT ® : voir phentermine
M-K 240 : voir protriptyline
MODERIL ® : voir rescinnamine
MODITEN ® : voir fluphénazine
MOGADON ® : voir nitrazépam
MONACET ® : voir dérivés salicylés
MONASE ® : voir étryptamine

MONODRAL ® : voir parasympathicolytiques
MULTERGAN ® : voir thiazinamium (méthyl sulfate)
MULTEZIN ® : voir thiazinamium
MUSCURYL ® : voir suxaméthonium
MUSCARAN ® : voir carbanyl-3-méthylcholine
MYAMBUTOL ® : voir éthambutol
MYANESIN(E) : voir méphénésine
MYANOL ® : voir méphénésine
MYELOLEUKON ® : voir busulfan
MYLEPSIN ® : voir primidone
MYLERAN ® : voir busulfan
MYOCHRYSINE ® : voir or
MYODETENSIN ® : voir méphénésine
MYODETEUSINE ® : voir méphénésine
MYOKOMBINE ® : voir strophantine
MYOLYSIN ® : voir méphénésine
MYOPAN ® : voir méphénésine
MYOPEN ® : voir méphénésine
MYOPLEGINE ® : voir suxaméthonium
MYORELAXIN ® : voir suxaméthonium
MYOSEROL ® : voir méphénésine
MYOSPASMOL ® : voir salicylamide
MYOTEN ® : voir méphénésine
MYOXANE ® : voir méphénésine
MYSOLINE ® : voir primidone
MYTELASE ® : voir ambénonium
MYTOLON ® : voir benzoquinonium

NACTATE ® : voir parasympathicolytiques
NADISAN ® : voir carbutamide
NAQUIVAL ® : voir trichlorméthiazide + réserpine
NARDELZINE ® : voir phénelzine
NARDIL ® : voir phénelzine
NADISON ® : voir carbutamide
NATIRENE ® : voir chlorphénamide
NATIROSE ® : voir trinitroglycérine
NATISEDINE ® : voir phénylbarbiturate de quinidine
NAUTAMINE ® : voir diphénhydramine
NAVIDREX ® : voir cyclopenthiazide
N-BENZYLMETHAMPHETAMINE : voir benzamphétamine
NEGRAM ® : voir acide nalidixique
NEMBUTAL ® : voir pentobarbital
NEO-ANTERGAN ® : voir pyrilamine
NEO-ANTITENSOL ® : voir réserpine
NEOCYLATE ® : voir salicylate de potassium
NEO-DOHYFRAL A + D 3 ® : voir vitamine A et vitamine D
NEOGYNON ® : voir contraceptifs oraux
NEO-HIBERNEX ® : voir promazine
NEOISTAFENE ® : voir méclozine
NEOJACOL ® : voir néoarsphénamine
NEO-MEDROL ® : voir méthylprednisolone
NEOMERCAZOL ® : voir carbimazole
NEOMERIZINE ® : voir dérivés salicylés
NEO-OXYPATE ® : voir pyrvinium
NEOSALVARSAN ® : voir néoarsphénamine
NEOSYMPATOL ® : voir
NEOSYNEPHRINE ® : voir phényléphrine
NEO-ZINC ® : voir phénmétrazine
NEOZINE ® : voir lévomépromazine
NEPHENTINE : voir méprobamate
NEPRESOL ® : voir dihydrazinophtalazine
NEPTAZANE ® : voir méthazolamide
NERVACTON ® : voir bénactyzine
NERVONUS ® : voir méprobamate
NESDONAL ® : voir thiopenthotal
NEURACTIL ® : voir lévomépromazine
NEUROCIL ® : voir lévomépromazine
NEUROLEPTONE ® : voir bénactyzine
NEUROPLEGIL ® : voir promazine
NEUROSEDYN ® : voir thalidomide
NEUROTRASENTINE ® : voir parasympathicolytiques
NEUTRAPHYLLINE ® : voir didrophylline
NIACOL ® : voir nicométhanol
NIAMID ® : voir nialamide
NICOSIDE ® : voir isoniazide
NICOTIBINE ® : voir isoniazide
NICOTRON ® : voir acide nicotinique
NICYL ® : voir acide nicotinique
NIDATON ® : voir isoniazide
NIFLURIL ® : voir acide niflumique
NILODIN ® : voir lucanthone
NIMAOL ® : voir hydrazino-2-octane
NIRVANIL ® : voir valnoctamide
NISIDAN ® : voir opipramol

NITROBAAT ® : voir trinitroglycérine
NITROLINGUAL ® : voir trinitroglycérine
NITRONIUM ® : voir trolnitrate
NITRONG ® : voir trinitroglycérine
NIVAQUINE ® : voir sulfate de chloroquine
NIVOMAN ® : voir triflupromazine
NOBRIUM ® : voir médazépam
NOKHEL ® : voir amikhelline
NOLUDAR ® : voir méthylprylon
NOPIRINE ® : voir dérivés salicylés
NORACYCLIN ® : voir contraceptifs oraux
NOREPHEDRANE ® : voir amphétamine
NORFLEX ® : voir orphénadrine
NORGESIC ® : voir dérivés salicylés
NORINYL ® : voir contraceptifs oraux
NORMATENSYL ® : voir pempidine + hydrocarbazine
NORMONSON ® : voir ethchlorovynol
NORPRAMINE ® : voir désipramine
NORTRILEN ® : voir nortriptyline
NOSTYN ® : voir ectylurée
NOTEC ® : voir chloral (hydraté de)
NOVALUCOL COMPOSITUM ® : voir belladone (composés)
NOVARSENOBENZOL ® : voir néoarsphénamine
NOVATOXYL ® : voir glycinamide phénylarsinate sodique
NOVERIL ® : voir dibenzépine
NOVOMAZINA ® : voir chlorpromazine
NOXAL ® : voir méthaqualone
NOXYBEL ® : voir méthaqualone
NOZINAN ® : voir lévomépromazine
NUBALCYL ® : voir dérivés salicylés
NUTINAL ® : voir bénactyzine
NUTROPLEX ® : voir vitamine A et vitamine D
NYCTAL ® : voir carbromal

OASIL ® : voir méprobamate
OBESITEX ® : voir diéthylpropion
OBLIVON ® : vor méthylpentynol
OCTAPRESSINE ® : voir phénylalanine lysine vasopressine
OCTOMETINE ® : voir octamylamine
OLEANDOCETINE ® : voir oléandomycine
OMCA ® : voir fluphénazine
ONCO-IMINE ® : voir moutarde azotée, mustine
ONCO-MERCAPTOPURINE ® : voir 6-mercaptopurine
ONCOTIOTEPA ® : voir tio-tépa
ONCOVIN ® : voir vincristine, leucocristine
OPTIDASE ® : voir hydroxylase
ORADEXON ® : voir dexaméthazone
ORANIXON ® : voir méphénésine
ORATROL ® : voir dichlorphénamide
ORBENIN ® : voir cloxacilline
ORDIMEL ® : voir sulphonylurées
ORLESTRIN ® : voir contraceptifs oraux
ORPHENISAL ® : voir dérivés salicylés
ORSUDAN ® : voir arsénicaux pentavalents
ORTEDRINE ® : voir l-amphétamine
ORTHONAL ® : voir méthaqualone
OSCALGESIC ® : voir salicylamide
OSPOLOT ® : voir sulthiame
OUABAINE ® : voir strophantine
OVUCAL ® : voir contraceptifs oraux
OVULEN ® : voir contraceptifs oraux
OXYDRINE ® : voir l-amphétamine (sel)
OXYLAN ® : voir diphénylhydantoïne
OXYPATE ® : voir pipérazine

P. 3693 A : voir doxépine
PABALATE ® : voir salicylate de sodium
PABIRIN ® : voir dérivés salicylés
PACETIN ® : voir ectylurée
PACINOL ® : voir fluphénazine
PADISAL ® : voir thiazinamium
PAGITAN ® : voir trihexyphénidyle
PAGITANE ® : voir cycrimine
PALEROL ® : voir parasympathicolytiques
PALUDRINE ® : voir chlorguanidine
PANDIGAL ® : voir lanatoglucoside
PANEDIOL ® : voir méprobamate
PANOLID ® : voir éthybenzatropine
PANTOLAX ® : voir suxaméthonium
PANTOPAC ® : voir iode
PAPAVERINE ® : voir chlorhydrate de papavérine
PARABIS ® : voir dichlorophène
PARACHLORAMINE ® : voir méclozine

PARADIONE ® : voir paraméthadione
PARALEST ® : voir trihexyphénidyle
PARANAUSINE ® : voir diphénhydramine (chlorothéophyllinate)
PARASAN ® : voir bénactyzine
PARASANOL ® : voir atropine (dérivés)
PARATHORMONE : voir hormone parathyroïdienne
PARCIDOL ® : voir isothazine
PAREDRINE ® : voir méthyltyramine
PARGITAN ® : voir trihexyphénidyle
PARKINSAN ® : voir trihexyphénidyle
PARKISOL ® : voir isothazine
PARKOSED ® : voir carbromal
PARNATE ® : voir tranylcypromine
PARPANIT ® : voir caramiphène
PARPHEZIN ® : voir isothazine
PARPON ® : voir bénactyzine
PARSIDOL ® : voir isothazine
PARSITAN ® : voir isothazine
PARSOTIL ® : voir isothazine
PARSTILIN ® : voir tranylcypromine
P.A.S. ® : voir acide paraminosalisylique
PASCA ® : voir acide paraminosalicylique
PASPANIT ® : voir caramiphène
PASPHAR ® : voir acide paraminosalicylique
PATHIBAMATE ® : voir méprobamate et anticholinergique
PAV ® : voir chlorhydrate de papavérine
PAVABID ® : voir chlorhydrate de papavérine
PAXISTIL ® : voir hydroxyzine
P.B. SAL C ® : voir salicylate de sodium
PEDIA-VIT ® : voir vitamine A et vitamine D
PEGANONE ® : voir éthotoïne
PENBRITIN ® : voir ampicilline
PENSTAPHO ® : voir oxacilline
PENSTAPHO N ® : voir cloxacilline
PENTANITRINE ® : voir penta-érithrityl (tétranitrate)
PENTHOTAL ® : voir thiopenthotal
PENTOSTAM ® : voir antimoine (dérivés)
PENTREXYL ® : voir ampicilline
PERAGIT ® : voir trihexyphénidyle
PERCLUSONE ® : voir phénylbutazone
PERDOLAN ® : voir dérivés salicylés
PEREQUIL ® : voir méprobamate
PERIACTIN ® : voir cyproheptadine
PERIFENYL ® : voir phénelzine
PERITRATE ® : voir penta-érithrityl (tétranitrate)
PERNOCTON ® : voir butallylonal
PERNOSTON ® : voir butallylonal
PEROBEN ® : voir pyrithyldione
PERPHENAN ® : voir perphénazine
PERSANTINE ® : voir dipyridamole
PERSEDON ® : voir pyrithyldione
PERSISTIN ® : voir dérivés salicylés
PERTOFRAN ® : voir désipramine
PERTRANQUIL ® : voir méprobamate
PERVITIN(E) ® : voir méthamphétamine
PETIDION ® : voir triméthadione
PHALDRONE ® : voir chloral (hydrate de)
PHANODORME ® : voir cyclobarbital
PHANURANE ® : voir spironolactone
PHARGAN ® : voir prométhazine
PHARMAMEDRINE ® : voir amphétamine
PHENAMINE ® : voir amphétamine
PHENANTOIN ® : voir méphénytoïne
PHENATHYL ® : voir chlorpromazine
PHENEDRINE ® : voir amphétamine
PHENERGAN ® : voir prométhazine
PHENETHYLDRAZINE ® : voir phénelzine
PHENFORMINE ® : voir phényléthylbiguanide
PHENODYNE ® : voir dérivés salicylés
PHENOPROPAZINE ® : voir isothazine
PHENPROMIN ® : voir amphétamine
PHENSEDYL ® : voir prométhazine
PHENURIDE ® : voir phényléthylacétylurée
PHENURONE ® : voir phénylacétylurée
PHENYLHYDANTOIN ® : voir éthotoïne
PHENYLISOPROPYLAMINE ® : voir amphétamine
PHOBEX ® : voir bénactyzine
PHOEBEX ® : voir bénactyzine
PHOLEDRINE ® : voir β para oxyphényl-isopropylméthylamine (sulfate de)
PIARINE ® : voir promazine
PIMAFUCIN ® : voir pimaricine
PIPADOX ® : voir pipérazine

PIPANOL ® : voir trihexyphénidyle
PIPASEN ® : voir pipérazine
PIPOLPHEN ® : voir prométhazine
PIPTAL ® : voir parasympathicolytiques
PIRISSAL ® : voir gentisate de Pyramidon
PLACIDON ® : voir méprobamate
PLACIDYL ® : voir ethchlorvynol
PLANADALIN ® : voir carbromal
PLAQUENIL ® : voir sulfate d'hydroxychloroquine
PLEGINE ® : voir phendimétrazine
PLEGOMAZINE ® : voir chlorpromazine
PLURYL ® : voir bendrofluméthiazide
POLARAMINE ® : voir chlorphéniramine
POLYVITASAN ® : voir vitamine A et vitamine D
PONALIDE ® : voir éthylbenzatropine
PONDERAL ® : voir fenfluramine
PONDERAX ® : voir fenfluramine
PONSTAN ® : voir acide méfénamique
PONSTYL ® : voir acide méfénamique
PORTYN ® : voir parasympathicolytiques
POSTAFENE ® : voir méclozine
POVAN ® : voir pyrvinium
PRATIXEN ® : voir oxazépam
PRAZIL ® : voir chlorpromazine
PRAZINE ® : voir promazine
PREDISAL ® : voir dérivés salicylés
PREDNICORT ® : voir prednisone
PREDNICORTELONE ® : voir prednisolone
PRELUDINE ® : voir phenmétrazine
PRENDEROL ® : voir -2-2 diéthyl -1-3 propandiol
PRENITRON ® : voir trolnitrate
PRE-SATE ® : voir chlorphentermine
PRESINOL ® : voir α-méthyldopa
PRESSITAN ® : voir para oxyphényl isopropyl méthylamine (sulfate de)
PRESSONEX ® : voir métaraminol
PRIAMIDE ® : voir halopéridol + isopropamide
PRIMACLONE ® : voir primidone
PRIMPERAN ® : voir métoclopramide
PRISCOL ® : voir benzylimidazoline
PROAZAMINE ® : voir prométhazine
PROBAMATE ® : voir méprobamate
PROBAMYL ® : voir méprobamate
PROBAN M ® : voir thalidomide
PROBANTHINE ® : voir parasympathicolytiques
PROBECILLINE ® : voir probénécid-pénicilline
PROCALM ® : voir bénactyzine
PROCALMODIOL ® : voir méprobamate
PROCIT ® : voir prométhazine
PROFAMINA ® : voir amphétamine
PROFETAMINE ® : voir amphétamine
PROGUANIL ® : voir chlorguanidine
PROHEPTADIENE ® : voir amitriptyline
PROLAX ® : voir méphénésine
PROLIXIN ® : voir fluphénazine
PROMA ® : voir promazine
PROACTIL ® : voir chlorpromazine
PROMANYL ® : voir promazine
PROMATINE ® : voir promazine
PROMAZINAMIDE ® : voir prométhazine
PROMETHAZINE METHOSALT ® : voir thiazinamium
PROMILENE ® : voir promazine
PROMINAL ® : voir méthylphénobarbital
PROMWILL ® : voir promazine
PRONESTYL ® : voir procaïnamide
PRONTOSIL ® : voir sulfamidés
PROPAPHEN ® : voir chlorpromazine
PROPAZIN ® : voir promazine
PROPISAMINE ® : voir amphétamine
PROPTANE ® : voir d-amphétamine (sel)
PROPYL-THIO-URACIL : voir thio-uracile
PROSTIGMINE : voir néostigmine
PROTACTYL ® : voir promazine
PRO-TAN ® : voir promazine
PROTHAZINE ® : voir prométhazine
PROTOVERATRIDINE ® : voir veratrum viride (alcaloïdes de)
PROVEST ® : voir contraceptifs oraux
PROZIL ® : voir chlorpromazine
PSILOCINE ® : voir psilocybine
PSYCHEDRINE ® : voir amphétamine
PSYCHOSAN ® : voir azacyclonol
PSYKOTON ® : voir méthamphétamine
PSYQUIL ® : voir triflupromazine
PTIMAL ® : voir triméthadione
PURINETHOL ® : voir 6-mercaptopurine
PYOPEN ® : voir carbénicilline

PYOSTACINE ® : voir pristinamycine
PYRIBENZAMINE ® : voir tripélennamine
PYRIBENZOXAT ® : voir tripélennamine
PYROLAXON ® : voir gallamine (triéthiodide)
QUADRACYCLINE ® : voir tétracyclines
QUADRONAL ® : voir méprobamate + antinévralgique
QUANAME ® : voir méprobamate
QUANIL ® : voir méprobamate
QUARINA ® : voir dérivés salicylés
QUELICIN ® : voir suxaméthonium
QUESTRAN ® : voir cholestryramine
QUIESCIN ® : voir réserpine
QUINERCYL ® : voir chloroquine (digentisate de)
QUINETHAZONE ® : voir diurétiques salurétiques
QUINICARDINE ® : voir quinidine (sulfate)

R 1625 : voir flurobutyrophénone
R 2498 : voir triflupéridol
R 4584 : voir benzpéridol
R 4749 : voir dropéridol
RACEPHEN ® : voir amphétamine
RASTINON ® : voir tolbutamide
RAUDIXOID ® : voir réserpine
RAULOYDIN ® : voir réserpine
RAUNORMIN ® : voir déserpidine
RAUPYROL ® : voir rescinamine
RAURINE ® : voir réserpine
RAU-SED ® : voir réserpine
RAUSERPOL ® : voir réserpine
RAUTRAX ® : voir rauwolfia serpentina + flumethiazide
RAUWILOID ® : voir extraits totaux de rauwolfia serpentina
RAUWOLFIA ® : voir extraits totaux de rauwolfia serpentina
RAUZIDE ® : voir rauwolfia serpentina + bendroflumethiazide
RECANESCINE ® : voir déserpidine
RECORDIL ® : voir efloxate
RECTULES ® : voir chloral (hydrate de)
REDOMEX ® : voir amitriptyline
REFUSAL ® : voir disulfiram
REGENON ® : voir diéthylpropion
REGROTON ® : voir chlortalidone + réserpine
RELAXAN ® : voir gallamine
RELAXAR ® : voir méphénésine
RELAXIL ® : voir méphénésine
RENARCOL ® : voir méphénésine
RENESE ® : voir polythiazide
RENESE R ® : voir polythiazide + réserpine.
REOSTRAL ® : voir méprobamate
RESCALOID ® : voir rescinnamine
RESCISON ® : voir rescinnamine
RESERCEN ® : voir réserpine
RESERPAL ® : voir réserpine
RESERPAMED ® : voir réserpine
RESERPEX ® : voir réserpine
RESERPOID ® : voir réserpine
RESOCHINE ® : voir diphosphate de chloroquine
RESTENIL ® : voir méprobamate
RESTINAL ® : voir méprobamate
RESTINIL ® : voir méprobamate
RETENSIN ® : voir gallamine
REVERIN ® : voir rolitétracycline
REVONAL ® : voir méthaqualone
RIFADIN ® : voir rifampicine
RIFOCINE ® : voir rifamycine S.V.
RIGIDIL ® : voir diphénhydramine
RILATINE ® : voir méthylphénidate
RIMACTAN ® : voir rifampicine
RIMIFON ® : voir isoniazide
RINGANE ® : voir dérivés salicylés
RISERPA ® : voir réserpine
RISORDAN ® : voir isosorbide (dinitrate)
RITALIN ® : voir méthylphénidate
RHEULISYN ® : voir dérivés salicylés
RHODINE ® : voir acide acétylsalicylique
RHONAL ® : voir acide acétylsalicylique
RHOFEINE ® : voir dérivés salicylés
ROBAXIN ® : voir méthocarbamol
ROBINUL ® : voir parasympathicolytiques
RONDOMYCINE ® : voir méthacycline
RONDOXYL ® : voir pipérazine
RONICOL ® : voir pyridylcarbinol
ROVAMYCINE ® : voir spiramycine
ROXINDIN ® : voir réserpine
ROXYTROPYL ® : voir atropine (dérivés)
RP 2987 : voir diéthazine

S.A.L. : voir sérum antilymphocytaire
SALENTEROL ® : voir salicylate de magnésium
SALICEL ® : voir salicylamide
SALICYLATE ANA ® : voir salicylate de sodium
SALICYLATE SUPERACTIVE ® : voir salicylate de sodium
SALICYLIX ® : voir salicylate de sodium
SALICY B ® : voir salicylate de sodium
SALIMAGOL TRIOSOL ® : voir salicylate de magnésium
SALUTENSIN ® : voir hydroflumethiazide + réserpine + protovératrine A
SALVARSAN ® : voir arsphénamine
SALYRGAN ® : voir mercure
SANEDRINE ® : voir éphédrine
SANDOSTENE ® : voir thénalidine
SANDRIL ® : voir réserpine
SANEPIL ® : voir diphénylhydantoïne
SANOBAT ® : voir méprobamate + barbiturique
SANOCHRYSIN ® : voir or
SARCOCLORIN ® : voir melphalan
SARPAGAN ® : voir extraits totaux de rauwolfia serpentina
SARPAREL ® : voir extraits totaux de rauwolfia serpentina
SAROTEN ® : voir amitriptyline
SAROTEX ® : voir amitriptyline
SCOLINE ® : voir suxaméthonium
SCILLARENE ® : voir scillarène A et B (scilla maritima)
SECONAL ® : voir sécobarbital
SEDALIS ® : voir thalidomide
SEDANGOR ® : voir érythrityl (tétranitrate)
SEDANTOIN ® : voir méphénytoïne
SEDANYL ® : voir méprobamate
SEDARAUPIN ® : voir réserpine
SEDAZIL ® : voir méprobamate
SEDERGINE ® : voir acide acétylsalicylique
SEDISTON ® : voir promazine
SEDOQUINASE ® : voir acide acétylsalicylique
SEDORMID ® : voir isopropylallylacétylurée
SEDOBROL ® : voir bromures
SEDO T.A. ® : voir réserpine
SEDOTAL ® : voir méprobamate
SEDULON ® : voir dihydroprylon
SEGONTINE ® : voir prenylamine
SEMOXIDRINE ® : voir méthamphétamine
SEPTOIODE ® : voir iodate de soude
SER-AP-ES ® : voir réserpine + hydralazine + hydrochlorothiazide
SERAX ® : voir oxazépam
SERENACE ® : voir halopéridol
SERENASE ® : voir halopéridol
SERENESIL ®: voir ethchlorvynol
SERENTIL : voir mésoridazine
SERESTA ® : voir oxazepam
SERFIN ® : voir réserpine
SERNYL ® :voir phencyclidine
SEROLFIA ® : voir réserpine
SERPASIL ® : voir réserpine
SERPASIL APRESOLINE ® : voir réserpine + hydralazine
SERPASIL ESIDREX ® : voir réserpine + hydrochlorothiazide
SERPATE ® : voir réserpine
SERPEN ® : voir réserpine
SEPENTINA ® : voir réserpine
SERPILOID ® : voir réserpine
SERPINE ® : voir réserpine
SEVINAL ® : voir fluphénazine
SEVINOL ®: voir fluphénazine
SHALVATON ® : voir méprobamate
SIGMAMYCINE ® : voir oxytétracycline (+ triacétyloléandomycine)
SILUBIN ® : voir butylbiguanide
SINAN ® : voir méphénésine
SINCURARINE ® : voir gallamine
SINEQUAN ® : voir doxépine
SINOCURARINE ® : voir gallamine
SINTROM ® : voir acénocoumarine
SINULIN ® : voir salicylamide
SIQUIL ® : voir triflupromazine
SIQUOLINE ® : voir fluphénazine
SIRYNGOSERP ESIDERX ® : voir syrosyngopine + hydrochlorothiazide
SOAMINE ® : voir arsénicaux pentavalents
SODANTOIN ® : voir diphénylhydantoïne
SOFRAMYCINE ® : voir framycétine
SOFTENON ® : voir thalidomide

SOLANTOIN(E) ® : voir diphénylhydantoïne
SOLANTYL ® : voir diphénylhydantoïne
SOLU-CORTEF ® : voir hydrocortisone
SOLUTION ARSENICALE DE PEARSON ® : voir arsenic
SOLU-MEDROL ® : voir prednisolone
SOMNOS : voir hydrate de chloral
SONERYL ® : voir butobarbital
SORBITOL : voir diurétiques osmotiques
SORBOQUEL ® : voir parasympathicolytiques
SORMETAL ® : voir EDTA
SOROSIL ® : voir chloral (hydrate de)
SOVENTOL ® : voir bamipine
SPARINE ® : voir promazine
SPASFON ® : voir parasympathicolytiques
SPASMALEX ® : voir parasympathicolytiques
SPASMAVERINE ® : voir alvérine
SPASMEXINE ® : voir parasympathicolytiques
SPASMOCARBINE ® : voir belladone (composés)
SPASMODULEN ® : voir atropine (composés)
SPASMOLYN ® : voir méphénésine
SPECIATENSOL ® : voir clorexolone
SPECTROBACT ® : voir triacétyloléandomycine
SPIRALGYN ® : voir salicylamide
SPIROCIDE ® : voir arsénicaux pentavalents
STABYL ® : voir méprobamate
STALINON : voir étain
STAPHYLOMYCINE ® : voir virginimycine
STAPYOCINE ® : voir pristinamycine
STECLINE ® : voir tétracyclines
STEDERIL ® : voir contraceptifs oraux
STELAZINE ® : voir trifluopérazine
STEMETIL ® : voir prochlorpérazine
STERODARVON ® : voir acide acétylsalicylique
STINERVAL ® : voir phénelzine
STOVARSOL ® : voir arsénicaux pentavalents
STROPHANTINE ® : voir K-strophantine
STRUMAZOL ® : voir thiamazole
STUGERON ® : voir cinnarizine
SUAVITIL ® : voir bénactyzine
SUCCICURAN ® : voir suxaméthonium
SUCCICURARIUM ® : voir suxaméthonium
SUCCINOLIN ® : voir suxaméthonium
SUCCINYL-ASTRA ® : voir suxaméthonium
SUCCINYLCHOLINE ® : voir suxaméthonium
SUCCINYLDICHOLINE ® : voir suxaméthonium
SUCOSTRIN ® : voir suxaméthonium
SULFARSEBENYL ® : voir sulfarsphénamine
SULFARSENOL ® : voir sulfarsphénamine
SULPHENYTAME ® : voir sulthiame
SUPAC ® : voir acide acétylsalicylique
SUPPONERYL ® : voir butobarbital
SUPRIMAL ® : voir méclozine
SUREPTIL ® : voir cinnarizine
SURGEX ® : voir nialamide
SURITAL ® : voir thioamytal
SURMONTIL ® : voir trimipramine
SURSUM ® : voir iproclozide
SUX-CERT ® : voir suxaméthonium
SUXINUTIN ® : voir éthosuximide
SUXINYL ® : voir suxaméthonium
SYMMETREL ® : voir amantadine
SYMPAMETINE ® : voir l-amphétamine
SYMPAMINE ® : voir amphétamine
SYMPATOL ® : voir synéphrine
SYMPATEDRINE ® : voir amphétamine
SYNALGOS ® : voir acide acétylsalicylique
SYNACTHEN ® : voir ACTH
SYNCURAL ® : voir suxaméthonium
SYNCURARINE ® : voir gallamine
SYNCURINE : voir décaméthonium (bromure de)
SYNCURO ® : voir suxaméthonium
SYNDROX ® : voir méthamphétamine
SYNIRIN ® : voir acide acétylsalicylique
SYNTEDRIL ® : voir diphénhydramine
SYNTOCUR ® : voir suxaméthonium

TACOSAL ® : voir diphénylhydantoïne
TAENIVER ® : voir fougère mâle

TAKABEL ® : voir belladone (composés)
TALUSIN ® : voir prosciliaridine (scilla maritima
TAMPYRINE ® : voir dérivés salicylés
TANDERIL ® : voir oxyphenbutazone
TANIDIL ® : voir prométhazine
TANTUM ® : voir benzidamine
TAORYL ® : voir caramiphène
TARACTAN ® : voir chlorprothixène
TARASAN ® : voir chlorprothixène
TCS ® : voir théobromine
TEBRAZID ® : voir pyrazinamide
TEGRETOL ® : voir carbamazépine
TELAGAN ® : voir thalidomide
TELARGON ® : voir thalidomide
TELPAQUE ® : voir iode
TELMID ® : voir dithiazanine
TEM ® : voir trétamine
TEMENTIL ® : voir prochlorpérazine
TEMESTA ® : voir lorazépam
TENSERLIX ® : voir réserpine + furosémide
TENSIMIC ® : voir méthoserpidine (+ benzthiazide + K)
TENSIONORME ® : voir réserpine + bendrofluméthiazide
TENSITRAL ® : voir rescinamine (+ paraflutizide)
TENSOFIN ® : voir fluphénazine
TENSORAL ® : voir pempidine
TENUATE ® : voir diéthylpropion
TEPANIL ® : voir diéthylpropion + oligo-éléments
TERFLUZINE ® : voir trifluopérazine
TERSAVID ® : voir pivazide
TETRACAP ® : voir tétrachlorure d'éthylène
TETREX ® : voir tétracyclines
THALAMONAL ® : voir dropéridol
THEBES ® : voir oxypropylthéobromine
THENOPHENOPIPERIDINE ® : voir thénalidine
THENOPIPERIDINE ® : voir thénalidine
THEOCALCIN ® : voir théobromine + salicylate de calcium
THEOCARDINE ® : voir théobromine
THEODROX ® : voir théophylline éthylène diamine
THEOXANTHINE ® : voir théobromine
THEPHORIN ® : voir phénindamine
THIABENDAZOLE ® : voir thiabendazole
THIANTAN ® : voir diéthazine
THIERGAN ® : voir prométhazine
THILAZIN ® : voir perphénazine
THIOMERIN ® : voir mercaptomérine
THIOMUCASE ® : voir chondroïtinase
THIONTAN ® : voir diéthazine
THORAZINE ® : voir chlorpromazine
THOXIDIL ® : voir méphénésine
THYRANON ® : voir hormones thyroïdiennes
TILDIN ® : voir carbromal
TOFRANIL ® : voir imipramine
TOLANSIN ® : voir méphénésine
TOLINASE ® : voir tolazamide
TOLOSATE ® : voir méphénésine
TOLOXYN(E) ® : voir méphénésine
TOLSERAN ® : voir méphénésine (carbamate de)
TOLSEROL ® : voir méphénésine
TOLULEXIN ® : voir méphénésine
TOLULOX ® : voir méphénésine
TOLYSPAZ ® : voir méphénésine
TOMANOL ® : voir phénylbutazone
TOMIL ® : voir promazine
TONARIL ® : voir tripélennamine
TOQUILONE ® : voir méthaqualone
TORAZINA ® : voir chlorpromazine
TORYN ® : voir caramiphène
TRAC TABS ® : voir phénylsalicylate
TRAL ® : voir parasympathicolytiques
TRANCIN ® : voir fluphénazine
TRANCOGESIC ® : voir dérivés salicylés
TRANCOPAL ® : voir chlormézanone
TRANQUILLINE ® : voir bénactyzine
TRANQUISAN ® : voir perphénazine
TRANSAMINE ® : voir tranylcypromine
TRASENTINE ® : voir parasympathicolytiques
TRASICOR ® : voir oxprénolol
TRECATOR ® : voir éthionamide
TRENIMON ® : voir triaziquone
TRENTADIL ® : voir benzétaminophylline
TREPARSAN ® : voir arsphénamine
TREPARSOL ® : voir formyphénarsine

TRESOCHIN ® : voir chloroquine (phosphate de)
TREUPEL ® : voir dérivés salicylés
TREVINTIX ® : voir pyrizinamide
TRIANTOINE ® : voir méphénytoïne
TRIBROMYL ® : voir bromure
TRICHLOROETHILENE GLYCOL ® : voir chloral (hydrate de)
TRICOFURON ® : voir furazolidone
TRICURAN ® : voir gallamine
TRIDIONE ® : voir triméthadione
TRIHISTAN ® : voir chlorcyclizine
TRILAFON ® : voir perphénazine
TRILUCYL ® : voir dérivés salicylés
TRIMEDAL ® : voir triméthadione
TRIMEPRIMINE ® voir trimipramine
TRIMEPROPIMINE : voir trimipramine
TRIMETIN ® : voir triméthadione
TRINITRINE RETARD ® : voir trinitroglycérine
TRINURIDE ® : voir association de phényléthylacétylurée, diphénylhydantoïne phénobarbital
TRIOSTAM ® : voir antimoine (dérivés)
TRIPERIDOL ® : voir triflupéridol
TRIPTANOL ® : voir amitriptyline
TRIPTIL ® : voir protriptyline
TRIQUIN ® : voir phosphate de chloroquine
TRITAN ® : voir alcaloïdes totaux de rauwolfia
TROMEXAN ® : voir éthylbiscoumacétate
TROXIDRONE ® : voir triméthadione
TRUXAL ® : voir chlorprothixène
TRYPARSAMIDE ® : voir glycinamide phénylarsinate sodique
TRYPCHYMASE ® : voir alphachymotrypsine
TRYPONARSIL ® : voir glycinamide phénylarsinate sodique
TRYPONURILE ® : voir arsénicaux pentavalents
TRYPOTAN ® : voir glycinamide phénylarsinate sodique
TRYPTANOL ® : voir amitriptyline
TRYPTIZOL ® : voir amitriptyline
TUAZOLE ® : voir méthaqualone
TYLCIPRINE ® : voir tranylcypromine
TYLINAL ® : voir diéthylpropion
ULTRAPAL ® : voir suxaméthonium
URADAL ® : voir carbromal
URBIL ® : voir méprobamate
UROGRAFINE ® : voir iode
UROMBRIL ® : voir iode
UROVISON ® :voir iode
URSINUS ® : voir dérivés salicylés
USTIMON ® : voir hexabendin
UVILON ® : voir pipérazine

VALAMINE ® : voir éthinamate
VALIUM ® : voir diazépam
VALLADAN ® : voir bénactyzine
VALLERGINE ® : voir prométhazine
VANQUIN ® : voir pyrvinium
VANQUISH ® : voir dérivés salicylés
VARIDASE ® : voir streptokinase et streptodornase
VAROPHEN ® : voir promazine
VASANGOR ® : voir propatylnitrate
VASOBRIX ® : voir iode
VASODILIAN ® : voir isoxsuprine
VASOSPAN ® : voir chlorhydrate de papavérine
VASOXYL : voir méthoxamine
VASTRAN ® : voir acide nicotinique
VEGANINE ® : voir dérivés salicylés
VELBAN ® : voir vincaleucoblastine, vinblastine
VELBE ® : voir vincaleucoblastine, vinblastine
VENDARCIN ® : voir oxytétracyclines
VERACTIL ® : voir lévomépromazine
VERATRINE ® : voir alcaloïdes de veratrum viride
VERITOL ® : voir sulfate de β-paraoxyphénylisopropyl méthylamine
VERONAL ® : voir barbital
VEROPHEN ® : voir promazine
VESALIUM ® : voir halopéridol + isopropamide
VESPAZIN ® : voir fluphénazine
VESPERONE ® : voir brallobarbital
VESPRAL ® : voir triflupromazine
VESPRIN ® : voir triflupromazine
VETAME ® : voir triflupromazine
VIBELINE ® : voir visnadine

VIBRAMYCIN ® : voir doxycycline
VIONACTANE ® : voir viomycine
VIOSERPINE ® : voir réserpine
VISCERALGINE ® : voir parasympathicolytiques
VISTARIL ® : voir hydroxyzine
VOCEINE ® : voir dérivés salicylés
VOLIDAN ® : voir contraceptifs oraux

WASANGOR ® : voir prénylamine
WHIPCIDE ® : voir phtalofyne
WILPO ® : voir phentermine
WINTERMIN ® : voir chlorpromazine
WYAMINE ® : voir phentermine (dérivé de la)

YAMALEN ® : voir dérivés salicylés
YATREN ® : voir iode(hydro) oxyquinoléine
YOMESAN ® : voir niclosamide

ZACTIRIN ® : voir dérivés salicylés
ZAMINTOL ® : voir dérivés salicylés
ZARONTIN ® : voir éthosuximide
ZEDRIN ® : voir amphétamine
ZENTROPIL ® : voir diphénylhydantoïne
ZEPHROL ® : voir éphédrine
ZYLOPRIM ® : voir allopurinol
ZYLORIC ® : voir allopurinol

NOMS GENERIQUES

ABENONIUM (chlorure de) :
p. 272
ACENOCOUMARINE :
p. 264
ACEPROMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
ACETAZOLAMIDE :
voir inhibiteurs d'anhydrase carbonique, p. 219-224
ACETOPHENAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
ACETYLARSALINATE DE SODIUM :
voir arsénicaux pentavalents, p. 247 à 255
ACETYLCHOLINE :
p. 192-193 et p. 271
ACETYLDIGITOXINE :
p. 175
ACETYLDIGOXINE :
p. 175
ACETYLSALICYLATE CALCIQUE :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
ACETYLSALICYLATE SODIQUE
voir dérivés salicylés, p. 150-153
ACETYLUREE :
p. 89 (tableau des anticonvulsivants)
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE :
voir dérivés salicylés, p. 49-56, 150-153 et 264
ACIDE ε-AMINO-CAPROÏQUE :
p. 265
ACIDE d-LYSERGIQUE
p. 86
ACIDE ETHACRINIQUE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
ACIDE FLUFENAMIQUE :
voir dérivés phénylanthraniliques, p. 156
ACIDE MEFENAMIQUE :
voir dérivés phénylanthraniliques, p. 156
ACIDE NALIDIXIQUE :
p. 341-343
ACIDE NICOTINIQUE :
voir dérivés de l'acide nicotinique, p. 155, 184 et 193
ACIDE NIFLUMIQUE :
voir dérivés de l'acide nicotinique, p. 155
ACIDE PARAMINOSALICYLIQUE :
p. 381-383 et dérivés salicylés, p. 150-153
ACIDE PICRIQUE :
p. 486
ACIDE 3 PIRYDYL-ACETIQUE :
p. 213
ACRIDINE (dérivés) :
p. 432
A.C.T.H. :
p. 274 à 292
ACTINOMYCINE-C :
voir immunodépresseurs, p. 478-483
ADENOSINE :
p. 183
ADRENALINE :
association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, p. 24 et 205
AJMALINE :
p. 181
ALCALOÏDES DE L'ERGOT :
p. 200-201
ALCALOÏDES DE VERATRUM :
p. 202
ALCLOFENAC :
p. 156-157
ALDOSTERONE :
p. 232-233
ALKYLAMINE :
p. 171

ALKYLANTS :
p. 447-454
ALLOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
ALLOPURINOL :
voir antigoutteux, p. 464-466
ALPHACHYMOTRYPSINE :
voir enzymes protéolytiques, p. 121-122
ALVERINE :
p. 184
AMAIGRISSANTS :
p. 111-115
AMANTADINE :
p. 102 (tableau des antiparkinsoniens)
AMBENOMIUM :
p. 272
AMETHOPTERINE :
p. 455-456 et 478
AMIDOPYRINE :
voir dérivés pyrazolés, p. 119-121
AMIKHELLINE :
p. 184
AMILARIDE :
p. 234
AMINOGLYCOSIDES :
p. 413
AMINOPHYLLINE :
p. 184
AMINOPROMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
AMINOQUINE :
voir 8-aminoquinoléines, p. 431-432
4 AMINOQUINOLEINE :
voir antimalariques de synthèse, p. 122-149
8 AMINOQUINOLEINES :
voir antimalariques de synthèse, p. 122-149 et p. 431-432
AMINOSIDINE :
voir paromomycine, p. 413
AMIODAQUINE (chlorhydrate d') :
voir antipaludéens de synthèse, p. 122-149
AMIODARONE (chlorhydrate d') :
p. 129, 185-192
AMITRIPTYLINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
AMOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
AMPHETAMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
action sympathicomimétique, p. 17-18
association amphétamine et IMAO, p. 17, 18, 25, et guanéthidine, p. 17
fréquence critique de fusion, p. 18
glaucome à angle ouvert, p. 19
glaucome à angle fermé, p. 19
manifestation d'origine centrale, p. 18
mydriase, p. 17
parésie accommodative, 17
relation accommodation convergence, p. 18
rivalité rétinienne, p. 18
scotome fonctionnel de l'amblyope, p. 18
tableau 16
vasodilatation rétinienne, p. 18
AMPHOTERICINE B :
p. 423
AMPICILLINE :
voir pénicilline, p. 390-395
ANABOLISANTS :
p. 297
ANALGESIQUES MAJEURS :
p. 116-117
ANALGESIQUES MINEURS :
p. 118-158
ANDROGENES :
p. 297
ANESTHESIQUES GENERAUX :
p. 107-108
ANGIOTENSINAMIDE :
p. 204
ANOREXIGENES :
p. 109-111
ANOVULATOIRES :
voir contraceptifs oraux, p. 298 à 317
ANTAZOLINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
ANTHELMINTHIQUES :
p. 436-446
ANTIANGOREUX :
p. 182
ANTIBACTERIENS :
p. 326-389

ANTIBIOTIQUES :
p. 390-421
ANTICOAGULANTS :
p. 263-265
ANTICONVULSIVANTS :
p. 89-96
acétylurée, p. 92
carbamazépine, p. 95
diones, p. 92-94
hydantoïnes, p. 90-91
succinimides, p. 94
sulthiame, p. 94-95
tableau, p. 89
ANTIDEPRESSEURS :
p. 21-38
ANTIDIABETIQUES ORAUX :
p. 297-298
ANTIEPILEPTIQUES :
voir anticonvulsivants, p. 89-96
ANTIGENE METHYLIQUE :
p. 472
ANTIGOUTTEUX :
p. 465-467
ANTIHISTAMINE - PENICILLINE G :
voir pénicillines, p. 390-395
ANTIHISTAMINIQUES :
p. 170-173
ANTILEPREUX :
p. 350
ANTIMALARIQUES :
p. 426-436
ANTIMALARIQUES DE SYNTHESE :
p. 122-149 et p. 431-436
ANTIMETABOLITES :
p. 454-456
ANTIMOINE (dérivés) :
p. 425, p. 443-444
ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE :
p. 122-149
ANTIPARKINSONIENS :
p. 101-106
ANTIPROTOZOAIRES :
p. 424-425
ANTIPYRETIQUES
p. 118-158
ANTIPYRINE :
voir dérivés pyrazolés, p. 119-121
ANTIRHUMATISMAUX :
p. 118-158
ANTISEPTIQUES INTESTINAUX :
p. 343-350
ANTISEPTIQUES URINAIRES :
p. 333-343
ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHESE :
p. 293-294
ANTITUBERCULEUX :
p. 350 à 389
ANXIOLYTIQUES :
voir tranquillisants mineurs, p. 78-85
APROBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
ARAMINE :
association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, p. 25
ARSALINATE DE SODIUM :
voir arsénicaux pentavalents, p. 247 à 255
ARSENIC :
p. 246 à 254
ARSENICAUX PENTAVALENTS :
p. 246 à 254
ARSENICAUX TRIVALENTS :
p. 246 à 254
ARSPHENAMINE :
voir arsénicaux trivalents, p. 246 à 255
ASPIDIUM :
voir fougère mâle, p. 439
A.T. 10 :
p. 295
ATEBRINE :
voir acridine (dérivés), p. 432
ATROPINE :
p. 267 à 271
ATROPINE — Dérivés
p. 267 à 271
AZACYCLONOL :
p. 79 (tableau des tranquillisants mineurs)
AZATHIOPRINE :
p. 455 et immunodépresseurs, p. 478

BACITRACINE :
p. 390
B.A.L. :
p. 255

BAMIPINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
BARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
BARBITURIQUES :
p. 39-42
amaurose, p. 41
anesthésiques généraux, p. 40
fréquence critique de fusion, p. 42
Lyell, p. 42
mydriase, p. 41
nystagmus, p. 40
pression intra-oculaire, p. 41
sédatifs, p. 39
tableau, p. 39
troubles oculomoteurs, p. 40
BASES XANTHIQUES :
p. 184, 205 et 215-216
BELLADONE :
p. 268 à 271
BELLADONE — Composés :
p. 268 à 271
BENACTYZINE :
p. 79 et 81-82
BENDROFLUMETHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
BENETAMINE PENICILLINE :
voir pénicillines, p. 390-395
BENZAMPHETAMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
BENZATHINE - PENICILLINE G :
voir pénicillines, p. 390-395
BENZATROPINE (mésylate de) :
p. 102 et 171
BENZETAMINOPHYLLINE :
p. 184
BENZIDAMINE :
voir dérivés de l'indol, p. 153-155
BENZIODARONE :
voir antigoutteux, p. 464-466
BENZOQUINONIUM :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97-99
BENZOTHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
BENZPERIDOL :
voir butyrophénones, p. 69
BENZTROPINE (mésylate de) :
p. 102 et 171
BENZYL IMIDAZOLINE :
p. 192-193
BEPHENIUM :
p. 437
BETAMETHAZONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
BETA-NAPHTOL :
p. 437
BETANIDINE (Sulfate de) :
p. 196
BIGUANIDES :
p. 298
BIIODURE DE MERCURE :
voir iode, p. 258 à 261
BIPERIDEN :
p. 102
BISHYDROXYCOUMARINE :
p. 264
BISMUTH :
p. 246
BITHIONOL :
p. 437
BRALLOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
BROME :
p. 261-262
BROMO-ACETATE DE SODIUM
p. 262
BROMURE :
p. 261-262
BROXYQUINOLEINE :
voir 3-8 hydroxyquinoléines, p. 343-350
BUCLIZINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
BUFEXAMAC :
p. 156-157
BUFORMIN :
p. 298
BUFOTENINE :
p. 86
BUSULFAN :
p. 452-453
BUTALBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
BUTALLYLONAL :
voir barbituriques, p. 39-42

BUTHALITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
BUTHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
BUTIRYLPERAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
BUTOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
BUTYLBIGUANIDE :
p. 298
BUTYROPHENONES :
p. 69

CACODYLATE SODIQUE :
p. 246
CAFEINE :
voir diurétiques bases xanthiques, p. 215-216
CAMPHRE :
p. 37
CAPREOMYCINE :
p. 389
CAPTODIAMINE :
p. 79 (tableau des tranquillisants mineurs)
CARAMIPHENE :
p. 102
CARBAMAZEPINE :
p. 95
CARBANYL-3-METHYLCHOLINE :
p. 272
CARBENICILLINE :
voir pénicillines, p. 390-395
CARBIMAZOLE :
p. 294
CARBINOXAMINE :
p. 171
CARBOCROMEN :
p. 184
CARBROMAL :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
CARBUTAMIDE :
p. 297
CARDIOTONIQUES :
p. 174
CARPHENAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
CEPHALEXINE :
voir céphalosporines, p. 395-396
CEPHALOSPORINES :
p. 395-396
CEPHALOTHINE :
voir céphalosporines, p. 395-396
CETOPHENYLBUTAZONE :
voir dérivés pyrazolés, p. 119-121
CHELATEURS :
p. 255-256
CHLORAL (hydrate de) :
p. 43-44
CHLORAMBUCIL :
voir moutarde azotée (dérivés), p. 448 et 450-451
CHLORAMPHENICOL :
p. 397-413
CHLORCYCLIZINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
CHLORDIAZEPOXYDE :
p. 79-80
CHLORGUANIDINE :
p. 433
CHLORHYDRATE D'AMIODARONE :
p. 129, 185-192
CHLORHYDRATE DE 1 (3-OXYPHENY) -1-OXY-2-ETHYL AMINO ETHANE :
p. 204
CHLORIMIPRAMINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
CHLORISONDAMINE :
p. 196
CHLORMEZANONE :
p. 84-85
CHLORO 2-4-DISULFAMYL TOLUENE :
voir inhibiteurs d'anhydrase carbonique, p. 219-224
CHLOROQUINE :
voir antipaludéens de synthèse (APS), p. 122-149
CHLOROTHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
CHLORPHENAMIDE :
voir inhibiteurs d'anhydrase carbonique, p. 219-224

CHLORPHENINDIONE :
p. 265
CHLORPHENIRAMINE :
p. 171
CHLORPHENTERMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
CHLORPROMAZINE :
voir phénothiazine, p. 51-69 et p. 195
CHLORPROPAMIDE :
p. 297
CHLORPROTHIXENE :
p. 69
CHLORTETRACYCLINES :
voir tétracyclines, p. 416-421 et 448-450-451
CHLORTHALIDONE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
CHLORURE D'AMMONIUM :
voir antimalariques de synthèse, p. 148
voir diurétiques acidifiants, p. 218
CHLORURE D'ETHYLE :
p. 107
CHOLESTYRAMINE :
p. 213
CHONDRADENDRON TOMENTOSUM :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99
CHONDROITINASE :
voir enzymes protéolytiques, p. 7-8
CI - 581 :
p. 107-108
CINNARIZINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques) et p. 184
CLEMIZOLE :
p. 171
CLIOQUINOL :
voir hydroxyquinoléine, p. 343-350
CLOFIBRATE :
p. 213
CLOMETOCILLINE :
voir pénicilline, p. 390-395
CLONIDINE :
p. 200
CLOPAMIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
CLOREXOLONE :
p. 228
CLOXACILLINE :
voir pénicillines, p. 390-395
COBALT (benzène sulfonate de) :
p. 192
CODEINE :
p. 116
COLCHICINE :
voir antigoutteux, p. 464-466
COLESTRYRAMINE :
p. 213
COLISTINE :
voir polymyxines, p. 414-416
CONTRACEPTIFS ORAUX :
p. 298 à 317
CONVALLARIA MAJALIS :
p. 175- 176
CONVALLOTOXINE :
p. 176
CORTICOIDES :
p. 274 à 292
CORTISONE :
p. 274 à 292
COUMARINIQUES (Dérivés) :
p. 264
COUMETAROL :
p. 264
C.P.I.B. — Clofibrate :
p. 213
CRESOXYDIOL :
voir myorelaxants (tableau), p. 101
CRYPTENAMINE :
p. 227
CUIVRE :
p. 242 et 243
CURARISANTS :
p. 97-100
CURARISANTS ACETYLCHOLINO-COMPETITIFS :
p. 97 et 98-99
CURARISANTS DEPOLARISANTS
p. 97 et 99-100
CYCLANDELATE :
p. 192
CYCLIZINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)

CYCLOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
CYCLOPENTHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
CYCLOPHOSPHAMIDE :
voir moutarde azotée (dérivés), p. 448, 450-451
CYCLOPROPANE :
p. 107
CYCLOSERINE :
p. 385 à 386
CYCRIMINE :
p. 102
CYPROHEPTADINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
CYTOSTATIQUES :
p. 447-464

D-AMPHETAMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
DEBRISOQUINE (sulfate de) :
p. 196
DECAMETHONIUM (Bromure de) :
voir curarisants dépolarisants, p. 97 et 99-100
DECONTRACTURANTS :
voir myorelaxants, p. 100-101
DELTA-CORTISONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
DELTA HYDRO-CORTISONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
DEMECOLCINE :
p. 456
DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE :
voir tétracycline, p. 416-421
DEPTROPINE (= DIBENZHEPTROPINE) :
p. 172
DERIVES COUMARINIQUES :
voir coumariniques, p. 264
DERIVES PHENYLANTHRANILIQUES :
p. 156
DERIVES PYRAZOLES :
p. 119-121
DERIVES SALICYLES :
p. 150-153
DESACETYLLANATOSIDE C :
p. 175
DESERPIDINE :
p. 194 et Rauwolfia (alcaloïdes), p. 69-71
DESFERRIOXAMINE :
p. 255
DESIPRAMINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
DESOXY-EPHEDRINE (= METHAMPHETAMINE) :
voir amphétamines, p. 15-21
D.E.T. :
p. 86
DEXAMETHASONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
DEXTRO-AMPHETAMINE (d-AMPHETAMINE) :
voir amphétamines, p. 15-21
DIALYSE RENALE :
p. 238 à 240
DIAMIDINES AROMATIQUES :
p. 425, 462
DIAZEPAM :
p. 79 et 80-81
DIBENZEPINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
DIBENZHEPTROPINE :
p. 172
DIBROMO-8-HYDROXYQUINOLEINE :
voir 8-hydroxyquinoléine, p. 343-350
DIBROMO-MANNITOL :
p. 463
DICHLORPHENAMIDE :
voir inhibiteurs d'anhydrase carbonique, p. 219-224
DICHLOROPHENE :
p. 437
DICLOXACILLINE :
voir pénicilline, p. 390-395
DIDROPHYLLINE :
p. 184
DIETHAZINE :
voir phénothiazine, p. 51-69
DIETHYLCARBAMAZINE :
p. 437-438

2-2-DIETHYL-1-3 PROPANDIOL :
voir myorelaxants (tableau), p. 101
DIETHYLPROPION :
p. 109-110

DIETHYL TRYPTAMINE :
p. 86
DIGENTISATE DE CHLOROQUINE :
voir antipaludéens de synthèse, p. 122-149
DIGITALIS LANATA :
p. 174-175
DIGITALIS PURPUREA
p. 174-175
DIGITOXINE :
p. 175-178
DIGOXINE ® :
p. 175-178
DIHYDRAZINOPHTALAZINE :
p. 195
DIHYDROPRYLON :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
DIHYDROSTREPTOMYCINE :
p. 352 à 360
DIIODO-8-HYDROXYQUINOLEINE :
voir 8-hydroxyquinoléine, p. 343-350, p. 424
DIISOAMYLOXYTHIOCARBANIL-AMIDE :
p. 387
DIMENHYDRINATE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
DIMETACRINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
DIMETHINDENE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
DIMETHYLSULFOXIDE (DMSO) :
p. 158
DIMETHYL-TUBOCURARINE :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99
DIMETHYL TRYPTAMINE :
p. 86
DINIOFORM :
voir 8-hydroxyquinoléine, p. 343-350
DINITROCRESOL :
voir dinitrophénol, p. 111
DINITROPHENOL :
p. 111
DIODOQUIN :
voir 8-hydroxyquinoléine, p. 343-350
DIONES :
p. 89 et 92 à 94
DIOPARINE :
p. 191
DIPHENADIONE :
p. 265
DIPHENETHYL NICOTINAMIDE :
p. 184
DIPHENHYDRAMINE :
p. 170-171
DIPHENYLHYDANTOÏNE :
voir hydantoïnes, p. 89 et 90-91
DIPHENYLPYRALINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
DIPHOSPHATE DE CHLOROQUINE :
voir antipaludéens de synthèse, p. 122-149
DIPHYLLINE :
p. 192
DIPIRYDAMOLE :
p. 183
DISULFIRAM :
p. 484
DI TE PER :
voir vaccin, p. 467
DITHIAZANINE :
p. 438
DIURETIQUES BASES XANTHIQUES :
p. 215-216
DIURETIQUES OSMOTIQUES :
p. 216-218
DIURETIQUES SALURETIQUES :
p. 225-232
DIXYRAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
D.M.S.O. :
p. 158
D.M.T. :
p. 86
DOXEPINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33

DOXYCYCLINE :
p. 390; voir tétracycline, p. 416-421
DROPERIDOL :
p. 81
D-TUBOCURARINE :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99

ECORCE DE GRENADIER :
p. 438
ECTYLUREE :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
EDTA :
p. 255
EFLOXATE :
p. 184
EMETINE :
p. 425 et 438-439
ENZYMES PROTEOLYTIQUES :
p. 121-122
EPHEDRINE :
p. 204-205; association avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 24
EPITHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
ERGOT (Alcaloïdes) : p. 200-201
ERGOTAMINE :
p. 201
ERYTHRITYL TETRANITRATE :
p. 182
ERYTHROMYCINE :
p. 390, 413
ESERINE :
voir physostigmine, p. 272
ETAFENONE :
p. 184
ETAIN :
p. 244 à 245
ETAVERINE (chlorhydrate) :
p. 184
ETHAMBUTOL :
p. 370 à 380
ETHANOLAMINES :
p. 170
ETHCHLORVYNOL :
p. 43 et 44-45
ETHER :
p. 107
ETHER DIVINYLIQUE :
p. 107
ETHINAMATE :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
ETHIONAMIDE :
p. 367 à 368
ETHOSUXIMIDE :
voir succinimides, p. 89 et 92
ETHOTOÏNE :
voir hydantoïnes, p. 89 et 90-91
ETHOXZOLAMIDE :
voir inhibiteurs d'anhydrase carbonique, p. 219-224
ETHYLAMINES :
p. 183, 184
ETHYLBENZATROPINE :
p. 271
ETHYLBISCOUMACETATE :
p. 264
ETHYLENE-DIAMINES :
p. 171
ETRYPTAMINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
EXTRAITS GLUCOSIDIQUES TOTAUX :
p. 174 à 180
EXTRAITS DE LA PERVENCHE :
p. 456-461

FENFLURAMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
FER :
p. 241
FLUDRO-CORTISONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
FLUORESCEINE :
p. 486
FLUOROBUTYROPHENONE :
p. 69
5-FLUORO-URACIL :
p. 455-456
FLUPHENAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69

FLUPREDNISOLONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
FOUGERE MALE :
p. 439
FORMYPHENARSINE :
voir arsénicaux pentavalents, p. 247 à 255
FRAMYCETINE :
voir oligosaccharides, p. 413
FUNGISTATIQUES :
p. 422-424
FURALTADONE :
p. 333, 334-339, 341
FURAZOLIDONE :
p. 334, 340
FURSEMIDE : voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
FURTERENE :
voir diurétiques inhibiteurs de sécrétion potassique, p. 233-234

GALLAMINE (triiodoéthylate de) :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99
GAZ MOUTARDE :
p. 448, 450-452
GENTAMYCINE :
voir oligosaccharides, p. 413
GENTISATE DE PYRAMIDON :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
GENTISATE DE SODIUM :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
GITALINE :
p. 175
GITALOXINE :
p. 175
GITOXINE :
p. 175
GLUCOCORTICOÏDES :
p. 274 à 292
GLUCOSE :
voir diurétiques osmotiques, p. 216-218
GLUTHETIMIDE :
p. 42-43
GLYCEROL :
voir diurétiques osmotiques, p. 216-218
GLYCINAMIDE PHENYL ARSINATE SODIQUE :
voir arsénicaux pentavalents, p. 247 à 255

GLYCODIAZINE :
p. 297
GRISEOFULVINE :
p. 422
GUANETHIDINE :
p. 195, 196, 198
GUANOXAN (sulfate de) :
p. 196, 198

HALLUCINOGENES :
p. 85-88
HALOPERIDOL :
p. 69
HALOTHANE :
p. 108
HEPARINE :
p. 263
HEPTABARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
HEXABENDIN :
p. 184
HEXACHLOROPARAXYLENE :
p. 440
HEXAMETHONIUM :
p. 196-198
HEXAPROPYMATE :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
HEXOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
HEXYLRESORCINOL :
p. 440
HISTAMINE :
p. 170
HORMONES :
p. 274-314
HORMONE PARATHYROÏDIENNE :
p. 295
HORMONES THYREOTROPES :
voir hormones thyroïdiennes, p. 293
HORMONES THYROÏDIENNES :
p. 292

HUILE DE CHENOPODIUM :
p. 440
HYALURONIDASE :
voir enzymes protéolytiques, p. 121-122
HYDANTOÏNES :
p. 90-91
HYDRALAZINE (hydrochloride d') :
p. 196-197, 203
HYDRAZINO-2-OCTANE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
HYDRAZINOPHTALAZINES :
p. 195-196
HYDROCHLOROTHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
HYDROCORTISONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
HYDROXYCHLOROQUINE :
voir antipaludéens de synthèse, p. 122-149
HYDROXYLASE :
voir enzymes protéolytiques, p. 121-122
8-HYDROXYQUINOLEINES (dérivés halogénés) :
p. 343-350
2-HYDROXY STILBAMIDINE :
p. 425, 462
HYDROXYZINE :
p. 181
HYPNOTIQUES BARBITURIQUES :
voir barbituriques, p. 39-42
HYPNOTIQUES :
p. 39-50
barbituriques, p. 39-42
non barbituriques, p. 42-50
HYPNOTIQUES NON BARBITURIQUES :
p. 42-47
carbamate de méthylpentynol, p. 44
chloral (hydrate de), p. 44
éthchlorvynol, p. 44
gluthétimide, p. 42
méthylprylon, p. 43
paraldéhyde, p. 45
tableau, p. 42
thalidomide, p. 45-47
HYPOLIPEMIANTS :
p. 212 à 214
HYPOTENSEURS ARTERIELS :
p. 194, et association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, p. 23
IBUPROFENE :
p. 157
I.M.A.O. :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30 et p. 200
IMIDAZOLINE :
p. 200
IMIPRAMINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
INDANEDIONE (Dérivés) :
p. 265
INDOL (Dérivés de l') :
p. 153-155
INDOMETHACINE :
voir dérivés de l'indol, p. 153-155 et p. 464-466
I.N.H. :
p. 360-367
INHIBITEURS DE L'ALDOSTERONE :
p. 232-233
INHIBITEURS D'ANHYDRASE CARBONIQUE :
p. 219-224
INHIBITEURS DE LA METAPHASE :
p. 456-461
INHIBITEURS DE LA MONOAMINE-OXYDASE (I.M.A.O.) :
p. 22-30 et p. 200
association I.M.A.O. et aliments riches en histamine, dihydroxyphénylléthylamine ou en tyramine, p. 24-25
et imipramine, p. 25
et réserpine, p. 24
et substances sympathicomimétiques, p. 17, 24-25
et tétrabénazine, p. 24
Hypertension paroxystique, p. 23
Hypotension artérielle, p. 23
Myosis, p. 30
Névrite optique, p. 25-30
acuité visuelle, p. 27

champ visuel, p. 27
dyschromatopsie, p. 26
E.R.G., p. 28
examen anatomo-pathologique, p. 28-29
papille, p. 28
physiopathologie, p. 29
pronostic, p. 29
Parésie accommodative, p. 30
Ptosis, p. 30
Tableau, p. 22
INSULINE :
p. 296-297
INSULINE :
association avec la mébanazine, p. 23
INTRAIODE (Intrajod) :
p. 294
INVENOL :
p. 297
IODACETATE :
p. 259
IODATE DE SOUDE :
p. 259
IODE :
p. 258 à 261
IODE (HYDRO) OXYQUINOLEINE :
p. 424
IODO-CHLOR-8-HYDROXYQUINOLEINE :
voir 8-hydroxyquinoléines, p. 343-350
IODOTHYMOL :
p. 440
IODURE :
p. 258 à 261
IPRINDOLE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
IPROCLOZIDE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
IPRONIAZIDE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
IPROVERATRIL :
p. 184
ISOCARBOXAZIDE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
ISONIAZIDE :
p. 360 à 367
ISOPENTAQUINE :
voir 8-aminoquinoléines, p. 431-432
ISOPROPYLALLYLACETYLUREE :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
ISOPROPYLNORADRENALINE (Chlorhydrate) :
p. 182
ISOPROPYLNORADRENALINE (Sulfate) :
p. 181
ISOSORBIDE (Dinitrate) :
p. 182
ISOTHAZINE :
p. 102
ISOXSUPRINE Hcl :
p. 192

J.B. 318 :
p. 86
J.B. 336 :
p. 86
J.B. 329 :
p. 86

KANAMYCINE :
p. 384 et oligosaccharides, p. 413
KETAMINE :
p. 107-108
KHELLINE (et dérivés) :
p. 184
KOSSO :
p. 440
l-AMPHETAMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
LANATOGLUCOSIDES :
p. 175
LANATOSIDE C :
p. 175, 179
L-DOPA :
p. 102 et 103-104
LEPTOCURARES :
voir curarisants dépolarisants, p. 97 et 99-100
LEVACETOPERANE :
p. 109

LEVO-AMPHETAMINE (l-amphétamine) :
voir amphétamines, p. 15-21
LEVOMEPROMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
LEVULOSE :
voir diurétiques osmotiques, p. 216-218
LIDOFLAZINE :
p. 185
LINCOMYCINE :
p. 390
LORAZEPAM :
p. 79 (tableau des tranquillisants mineurs)
L.S.D. :
p. 86
LUCANTHONE :
p. 440

MACROLIDES :
p. 413-414
MANNITOL :
voir hexanitrate, p. 182
voir diurétiques osmotiques, p. 216-218
MEBANAZINE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
MEBHYDROLINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
MECAMYLAMINE :
p. 196
MECLOZINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
MEDAZEPAM :
p. 79 (tableau des tranquillisants mineurs)
MEDRYLAMINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
MEFRUSIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
MELARSOPROL ® :
p. 247
MELITRACENE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
MELPHALAN :
voir moutarde azotée (dérivés), p. 449 et p. 450-451
MEPAZINE :
voir phénothiazine, p. 51-69
MEPHENESINE :
p. 101
MEPHENTERMINE :
p. 204
MEPHENYTOÏNE :
voir hydantoïnes, p. 89 et 90-91
MEPROBAMATE :
p. 79, 82-83 et 228
MERCAPTOMERINE :
p. 243
6-MERCAPTOPURINE :
p. 455-456
MERCURE :
p. 243, 244
MERCUROCHROME :
voir mercure, p. 243, 244
MESCALINE :
p. 86
MESORIDAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
METARAMINOL :
association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase, p. 25
METARAMINOL :
p. 204
METFORMIN :
p. 298
METHACYCLINE :
voir tétracyclines, p. 416-421
METHAMPHETAMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
METHAQUALONE :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
METHAZOLAMIDE :
voir inhibiteurs d'anhydrase carbonique, p. 219-224
METHICILLINE :
voir pénicillines, p. 390-395
METHOCARBAMOL :
voir myorelaxants (tableau), p. 101
METHOHEXITAL :
voir barbituriques, p. 39-42

METHOHEXITONE (= METHOHEXITAL) :
voir barbituriques, p. 39-42
METHOPROMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
METHOSERPIDINE :
voir rauwolfia (alacoïdes du), p. 69-71
METHOSERPIDINE :
p. 194
METHOXAMINE :
p. 204-205
METHSUXIMIDE :
voir succinimides, p. 89 et 92
METHYLARSINE :
p. 246
METHYLBEBEERINE (Diméthyl éther de la) :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99
METHYLBIGUANIDE :
p. 298
METHYLCHROMONE :
p. 184
METHYLCLOTHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
α METHYL DOPA :
p. 196-199
METHYLPENTYNOL (Carbamate de) :
p. 43 et 44
METHYLPHENIDATE :
p. 15 et 110
METHYLPHENOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
METHYL-2-PIPERIDINO-3-PYRAZINE :
p. 22-30
METHYLPREDNISOLONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
METHYLPRYLON :
p. 43
METHYL-THIO-URACILE :
voir thio-uracile, p. 293-294
METHYLTYRAMINE :
p. 204
METOCLOPRAMIDE :
p. 271
METRAZOL (= PENTETRAZOL) :
p. 37-38
METRIFONATE :
p. 440
METRONIDAZOLE :
p. 424
MONOPHENYLBUTAZONE :
voir dérivés pyrazolés, p. 119-121
MOUTARDE AZOTEE (Dérivés) :
p. 448, 450-451
MUSTINE :
voir moutarde azotée, p. 448, 450-451
MYORELACHANTS :
voir myorelaxants, p. 100-101
MYORELAXANTS :
p. 100-101

N. ACETYL SALICYLAMIDE :
voir dérivés salcylés, p. 150-153
NAPHOXIDINE :
p. 463
NEOARSPHENAMINE :
voir arsénicaux trivalents, p. 246 à 255
NEOMYCINE :
voir oligosaccharides, p. 413
NEOSTIGMINE :
p. 272
NEUROLEPTIQUES :
p. 50-78
alcaloïdes du rauwolfia, p. 69-71
butyrophénones, p. 69
phénothiazines, p. 51-68
thioxanthèmes, p. 69
NIALAMIDE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
NICAMETHATE :
p. 184
NICLOSAMIDE :
p. 441
NICOMETHANOL :
p. 184
NICOTINATE D'ALUMINIUM :
p. 213
ACIDE NICOTINIQUE (Dérivés) :
p. 155, 184-193
NIRIDAZOLE :
p. 425 et 441

NITRAZEPAM :
p. 79 (tableau des tranquillisants mineurs)
NITRITE D'AMYLE :
p. 182
NITROFURANES (Dérivés) :
p. 333-345
NITROFURANTOÏNES :
p. 334, 339-340
NITROFURAZON :
p. 334, 340
NORADRENALINE (bitartrate) :
p. 204
NORTRIPTYLINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
NOVOBIOCINE :
p. 421
NP 207 :
voir phénothiazines, p. 51-69 et 62-64
NYSTATINE :
p. 423

OCTAMYLAMINE :
p. 184
ŒSTROGENES :
voir contraceptifs oraux, p. 298
OLEANDOMYCINE :
voir macrolides, p. 413
OLIGO-ELEMENTS :
p. 241-251
OLIGOSACCHARIDES :
p. 413
OPIPRAMOL :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
OPIUM :
p. 116
OR et SELS D'OR :
p. 241 et 242
ORPHENADRINE :
p. 101
OXACILLINE :
voir pénicillines, p. 390-395
OXAMPHETAMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
OXAPROPANIUM (Iodure) :
p. 192-193
OXAZEPAM :
p. 79 (tableau des tranquillisants mineurs)
OXOMEMAZINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
OXPRENOLOL :
p. 200
OXYDIPENTONIUM :
voir curarisants dépolarisants, p. 97 et 99-100
OXYFEDRINE :
p. 184
OXYPHENBUTAZONE :
voir dérivés pyrazolés, p. 119-121
OXYPROPYLTHEOBROMINE :
p. 184
OXYTETRACYCLINE :
voir tétracyclines, p. 416-421

PACHYCURARES :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99
PAMAQUINE :
voir 8-aminoquinoléine, p. 431-432
PAPAVERINE (Chlorhydrate) :
p. 184, 192-193
PARALDEHYDE :
p. 43 et 45
PARAMETHADIONE :
voir diones, p. 89 et 92-94
PARAMETHAZONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
PARASYMPATHICOLYTIQUES (Système digestif) :
p. 267 à 271
PARASYMPATHICOMIMETIQUES (Système digestif) :
p. 271
PARATHORMONE :
voir hormone parathyroïdienne, p. 295
PARGYLINE :
p. 200, et inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
PAROMOMYCINE :
voir oligosaccharides, p. 413
PECAZINE (= MEPAZINE) :
voir phénothiazines, p. 51-69

PEMPIDINE :
p. 196-203
PENICILLAMINE :
p. 256
PENICILLINES :
p. 390-395
PENICILLINE G :
voir pénicillines, p. 390-395
PENICILLINE-PROCAÏNE :
voir pénicillines, p. 390-395
PENICILLINE V :
voir pénicillines, p. 390-395
PENTAERITHRITYL (TETRANITRATE) :
p. 182
PENTAMIDINE :
p. 425 et 462
PENTAQUINE :
voir 8-aminoquinoléine, p. 431-432
PENTETRAZOL :
p. 37-38
PENTOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
PERAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PERPHENAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PHENCYCLIDINE :
p. 86
PHENDIMETRAZINE :
p. 109-110
PHENELZINE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
PHENETHICILLINE :
voir pénicillines, p. 390-395
PHENFORMIN :
p. 298
PHENINDAMINE :
p. 172
PHENIPRAZINE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
PHENIRAMINE :
p. 171
PHENITOÏNE (= DIPHENYLHYDANTOÏNE) :
voir hydantoïnes, p. 89 et 90-91
PHENMETRAZINE :
p. 109 et 110
PHENOBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
PHENOPROPAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PHENOTHIAZINES :
p. 51-69
action adrénolytique, p. 54-55
action anticholinergique, p. 53-54
anesthésie locale, p. 56
atrophie optique, p. 67
clignement, p. 57
complications oculaires précoces, p. 53-57
complications oculaires tardives, p. 57-68
choriorétine, p. 62-67
conjonctive, p. 59
cornée, p. 59-61
crises oculogyres, p. 57
cristallin, p. 61-62
électro-oculogramme, p. 66-67
formule, p. 51
fréquence critique de fusion, p. 56
glaucome aigu, p. 56
hétérophorie, p. 55
kératite ponctuée, p. 59
immobilité de la face, p. 56
iris, p. 62
myosis, p. 55
mydriase, p. 54
NP 207, p. 62-64
parésie de l'accommodation, p. 54
pigmentation cutanée, p. 67-69
pipéridylchlorophénothiazine, p. 62-64
pression artérielle ophtalmique, p. 55
pression intra-oculaire, p. 56
sécrétion lacrymale, p. 60
symptômes extra-pyramidaux, p. 56-57
tableau, p. 52
thioridazine, p. 64-66
uvéite, p. 57
PHENOXYBENZAMINE :
p. 200, 202
PHENOXYPROPAZINE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30

PHENPROCOUMONE :
p. 264
PHENSUXIMIDE :
voir succinimides, p. 89 et 92
PHENTERMINE :
voir amphétamines, p. 15-21
PHENYLACETYLUREE :
voir acétylurée, p. 89 (tableau des anticonvulsivants)
PHENYL ANTHRANILIQUES (Dérivés) :
p. 156
PHENYL BUTAZONE :
voir dérivés pyrazolés, p. 199-121 et p. 264, p. 464 à 466
PHENYLEPHRINE :
p. 204
PHENYLETHYLACETYLUREE :
p. 89 (tableau des anticonvulsivants)
PHENYLETHYLBIGUANIDE :
p. 298
PHENYL-ETHYNIL CARBINOL (Carbamate de) :
p. 79 (tableau des tranquillisants mineurs)
PHENYLSALICYLATE :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
PHOSPHATE DE CHLOROQUINE :
voir antipaludéens de synthèse, p. 122-149
PHTALOFYNE :
p. 441
PHTALYLSULFATHIAZOL :
voir sulfamidés, p. 326-333
PHYSOSTIGMINE :
p. 272
PIMARICINE :
p. 423
PIPAMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PIPERACETAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PIPERAZINE :
p. 183-184 et p. 441-442
PIPERAZINE (Dérivés) :
p. 171
PIPRADOL :
p. 15 et 109 (tableau des anorexigènes)
PIPRATECOL :
p. 184
PIVAZIDE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
PLASMOCHINE :
voir 8-aminoquinoléines, p. 431-432
PLASMOCID :
voir 8-aminoquinoléines, p. 431-432
POLYMYXINES :
p. 414-416
POLYMYXINE B :
voir polymyxines, p. 414-416
POLYTHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
POTASSIUM :
acétate, p. 181
chlorure, p. 181
citrate, p. 181
glutamate, p. 181
PRAEQUINE :
voir 8-aminoquinoléines, p. 431-432
PREDNISOLONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
PREDNISONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
PRENYLAMINE :
p. 184
PRIMAQUINE :
voir 8-aminoquinoléines, p. 431-432
PRIMIDONE :
p. 42
PRISTINAMYCINE :
p. 390
PROBENECID :
voir antigoutteux, p. 464-466
PROBENECID-PENICILLINE :
p. 395
PROCAÏNAMIDE :
p. 181
PROCHLORPERAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PROGESTAGENES :
voir contraceptifs oraux, p. 298 à 317
PROGUANIL :
voir chlorguanidine, p. 433
PROMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69

PROMETHAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PROPALLYLONAL :
voir barbituriques, p. 39-42
PROPRANOLOL :
p. 181, 200, 202-204
PROPATYLNITRATE :
p. 182
PROPHENAMINE (= ISOTHAZINE) :
p. 102
PROPICILLINE :
voir pénicillines, p. 390-395
PROPINICIAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PROPIOMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
PROPYLAMINES :
p. 183, 184
PROPYL-THIO-URACIL :
voir thio-uracile, p. 293-294
PROSCILLARIDINE :
p. 175
PROTAMINE :
chlorure, p. 264
sulfate, p. 264
PROTHIONAMIDE :
p. 368
PROTRIPTYLINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
PSILOCYBINE :
p. 86
PSYCHEDELIQUES (Substances) :
p. 85-88
PSYCHOANALEPTIQUES :
p. 15-38
stimulants de la vigilance, p. 15-21
stimulants de l'humeur, p. 21-37
stimulants divers, p. 37-38
PSYCHODYSLEPTIQUES :
p. 85-88
PSYCHOLEPTIQUES :
p. 38-85
hypnotiques, p. 39-50
neuroleptiques, p. 50-78
tranquillisants mineurs, 78-85
PSYCHOMIMETIQUES (Substances) :
p. 85-88
PSYCHOTONIQUES :
p. 15-21
PSYCHOTROPES :
p. 15-88
psychoanaleptiques, p. 15-38
psycholeptiques, p. 38-85
psychodysleptiques, p. 85-88
PYRAZINAMIDE :
p. 369-370
PYRAZOLES (Dérivés) :
p. 119-121
PYRIDOSTIGMINE :
p. 272
β-PYRIDYLCARBINOL :
p. 192
PYRILAMINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
PYRIMETHAMINE :
p. 426
PYRITHYLDIONE :
p. 43 (tableau des hypnotiques non barbituriques)
PYRVINIUM :
p. 442-443

QUINACRINE :
p. 123, 127 et 425, 432
QUINIDINE :
p. 181
chlorhydrate de dihydro-, p. 181
phénylbarbiturate, p. 181
polygalacturonate, p. 181
sulfate, p. 181
QUININE :
p. 426-430

RAUBASINE :
p. 200
RAUWOLFIA (Alcaloïdes du) :
p. 69-71
anesthésie locale, p. 71
crises oculogyres, p. 71
hyperhémie conjonctivale, p. 70
larmoiement, p. 70
myosis, p. 70
pression intra-oculaire, p. 70-71

ptosis, p. 70
et p. 203
RESCINNAMINE :
voir rauwolfia (alcaloïdes du), p. 69-71
et p. 194-203
RESERPILINE :
p. 194
RESERPINE :
voir rauwolfia (alcaloïdes du), p. 69-71
et p. 194-195, 203
RIFAMPICINE :
p. 381, et rifamycine, p. 414
RIFAMYCINE :
p. 414
RIFAMYCINE S.V. :
voir rifamycine, p. 414
ROLITETRACYCLINE :
voir tétracyclines, p. 416-421

SALECETAMIDE :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
SALICYLAMIDE :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
SALICYLATE D'ALUMINIUM :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
SALICYLATE DE MAGNESIUM :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
SALICYLATE DE POTASSIUM :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
SALICYLATE DE SODIUM :
voir dérivés salicylés, p. 150-153
SALICYLES (Dérivés) :
p. 150-153
SALURETIQUES :
p. 225
SANTONINE :
p. 443
SCILLA MARITIMA :
p. 175
SCOPOLAMINE :
p. 267 à 271
SECOBARBITAL :
vor barbituriques, p. 39-42
SEDATIFS PSYCHIQUES :
voir psycholeptiques, p. 38-85
SERUMS :
p. 473-478
SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE :
p. 478-483
SPARSOMYCINE :
p. 462-463
SPIRAMYCINE :
voir macrolides, p. 413-414
SPIRONOLACTONE :
voir diurétiques inhibiteurs de l'aldostérone, p. 232-233
STIBOCAPTATE :
p. 443-444
STIBOPHENE :
p. 443-444
STILBAMIDINE :
p. 425 et 462
STIMULANTS DE L'HUMEUR :
p. 21-38
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 21-30 ou thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
STIMULANTS DE LA VIGILANCE :
p. 15-21
STREPTODORNASE :
p. 265
STREPTOKINASE :
p. 265
STREPTOMYCINE :
p. 352 à 360
G-STROPHANTINE :
p. 175
STROPHANTIQUES (HETEROSIDES)
p. 175, 179
K-STROPHANTINE :
p. 175
STRYCHNINE (Sulfate de) :
p. 38
SUCCINIMIDES :
p. 89 et 92
SUCCINYLCHOLINE :
voir curares dépolarisants, p. 97 et 99-100
SULFADIAZINE :
voir sulfamidés, p. 326-333
SULFAGUANIDINE :
voir sulfamidés, p. 326-333
SULFAMERAZINE :
voir sulfamidés, p. 326-333

SULFAMIDES :
p. 326-333
SULFAMIDES DIURETIQUES :
p. 219 à 229
SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS :
association avec la mébanazine, p. 23, 297-298
SULFANILAMIDE :
voir sulfamidés, p. 326-333
SULFAPYRIDINE :
voir sulfamidés, p. 326-333
SULFARSPHENAMINE :
voir arsénicaux trivalents, p. 246 à 255
SULFATE DE CHLOROQUINE :
voir antipaludéens de synthèse, p. 122-149
SULFATE D'HYDROXYCHLOROQUINE :
voir antipaludéens de synthèse, p. 122-149
(SULFATE DE) B PARAOXY PHENYL ISOPROPYL METHYLAMINE :
p. 204
SULFATHIAZOLE :
voir sulfamidés, p. 326-333
SULFINPYRAZONE :
voir dérivés pyrazolés, p. 119-121, et antigoutteux, p. 464-466
SULFISOMIDINE :
voir sulfamidés, p. 326-333
SULFISOXAZOL :
voir sulfamidés, p. 326-333
SULFONES :
p. 387-388
SULPHONYLUREES :
voir sulfamides hypoglycémiants, p. 297-298
SULTHIAME :
p. 94-95
SURAMINE :
p. 425
SUXAMETHONIUM (= Succinylcholine :
voir curares dépolarisants, p. 97 et 99-100
SYMPATHOPLEGIQUES :
p. 196
SYNDROME DE HOIGNE :
p. 392-395
SYNDROME DE LYELL :
p. 487 à 504
SYNEPHRINE :
p. 204
SYSTEME MOTEUR (Médicaments agissant sur le) :
p. 97-106

TETRABENAZINE :
association avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 24
TETRACHLORURE DE CARBONE :
p. 444
TETRACHLORURE D'ETHYLENE :
p. 444
TETRACYCLINES :
p. 416-421
THALIDOMIDE :
p. 43 et 45-47
THALLIUM :
p. 245
THENALIDINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
THEOBROMINE :
p. 184, 205, 215
THEOBROMINE (Ca salicylate) :
p. 192-215
THEOBROMINE (Mg oléate) :
p. 192
THEOPHYLLINE :
p. 184, 205, 215
THEOPHYLLINE ETHYLENE DIAMINE :
voir diurétiques bases xanthiques, p. 215-216
THEOPHYLLINE MONO-ETHANOLAMINE
p. 184
THIABENDAZOLE
p. 444
THIALBARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
THIAMAZOLE :
p. 294
THIAZINAMIUM (Méthyl sulfate) :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
THIETHYLPERAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69

THIOAMYTAL :
voir barbituriques, p. 39-42
THIOBARBITONE :
voir barbituriques, p. 39-42
THIOBUTABARBITAL :
voir barbituriques, p. 39-42
THIO ISOAMYLCARBANILIDE :
p. 387
THIOPENTHOTAL :
voir barbituriques, p. 39-42
THIOPROPAZATE :
voir phénothiazines, p. 51-69
THIOPROPERAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
THIORIDAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69, et voir p. 64-66
THIOSEMICARBAZONE :
p. 388-389
THIO-URACILE :
p. 293 et 294
THIOXANTHENES :
p. 69
THROMBOLYTIQUE :
p. 265
THYMO-ANALEPTIQUES :
p. 21-38
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 21-30 ou thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
THYMO-ANALEPTIQUES TRICYCLIQUES :
p. 30-33
action anticholinergique, p. 31
association — et bétanidine, p. 31
et débrisoquin, p. 31
et inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 25
et inhibiteurs des bêta-récepteurs adrénergiques, p. 31
crises de glaucome aigu, p. 32
hallucinations visuelles, p. 32
mydriase, p. 31-32
parésie accommodative, p. 32
tableau, p. 30
THYMOLEPTIQUES :
voir neuroleptiques, p. 50-78
THYMOL .
p. 440
THYREOSTIMULINES :
voir hormones thyroïdiennes, p. 292
THYROXINE :
voir hormones thyroïdiennes, p. 292
TIO TEPA :
p. 449
TOLAZAMIDE :
p. 297
TOLBUTAMIDE :
p. 297
TRANQUILLISANTS MAJEURS :
voir neuroleptiques, p. 50-78
TRANQUILLISANTS MINEURS :
p. 78-85
TRANYLCYPROMINE :
voir inhibiteurs de la monoamine-oxydase, p. 22-30
TRASYLOL ® :
p. 265
TRETAMINE :
p. 448
TRIACETYLOLEANDOMYCINE :
voir oléandomycine, p. 413
TRIAMCINOLONE :
voir corticoïdes, p. 274 à 292
TRIAMTERENE :
voir inhibiteurs de sécrétion de potassium (diurétiques), p. 233-234
TRIAZIQUONE :
p. 453
TRICHOMYCINE :
p. 423
TRICHLORMETHIAZIDE :
voir diurétiques salurétiques, p. 225-232
TRIFLUOPERAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
TRIFLUOPROMAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
TRIFLUPERIDOL (= TRIPERIDOL) :
p. 69
TRIIODOMETHANE :
voir iode, p. 258
TRI-IODOTHYRONINE :
voir hormones thyroïdiennes, p. 292

TRIHEXYPHENIDYLE :
p. 102
TRIMEPRAZINE :
voir phénothiazines, p. 51-69
TRIMEPRIMINE :
voir thymo-analeptiques tricycliques, p. 30-33
TRIMETAPHAN :
p. 196
TRIMETAZIDINE :
p. 184
TRIMETHADIONE :
voir diones, p. 89 et 92 à 94
TRIMETHYLACETYLAMINE (Iodure de) :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99
TRINITROGLYCERINE :
p. 182
TRIPARANOL :
p. 213
TRIPELENNAMINE :
p. 171
TRIPERIDOL :
p. 69
TRIPROLIDINE :
p. 172 (tableau des antihistaminiques)
TROLNITRATE :
p. 182
TROPEINES :
p. 171
TRYPARSAMIDE :
p. 246 à 255 et p. 425
TRYPONURILE ® :
p. 250
TUBERCULINE :
p. 486
TUBERCULOSTATIQUES :
p. 350 à 389
TUBOCURARINE :
voir curarisants acétylcholino-compétitifs, p. 97 et 98-99
TYROTRICINE :
p. 390

UREE :
voir diurétiques osmotiques, p .216-218
URETHANE :
p. 456
UROKINASE :
p. 265

VACCINS
antidiphtérique, p. 471
antigrippal, p. 472
anti-herpétique, p. 473
antirabique, p. 471
antitétanique, p. 471
antityphique, 471
antivariolique, p. 468
B.C.G., p. 468
DI-TE-PER, p. 467
VANCOMYCINE :
p. 390
VASODILATATEURS :
p. 192
VASOPRESSINE (Phénylalanine-lysine) :
p. 204
VERATRUM ALBUM (Alcaloïdes de) :
p. 200, 202-203
VERATRUM VIRIDE (Alcaloïdes de) :
p. 200-202
VINBLASTINE :
voir extraits de la pervenche, p.456-461
VINCALEUCOBLASTINE :
voir extraits de la pervenche, p.456-461
VINCRISTINE :
voir extraits de la pervenche, p.456-461
VIOLET DE GENTIANE :
p. 444
VIOMYCINE :
p. 385
VIRGINIMYCINE :
p. 421
VISNADINE :
p. 184
VITAMINE A :
p. 318-322
VITAMINE C :
p. 321
VITAMINE D :
p. 322-324
VITAMINE K :
p. 264-265, p. 318-321

WARFARINE :
p. 264

XANTHIQUES (Bases) :
p. 184, 205, 215-216

YPERITE :
p. 448, 450-452

ZOXAZOLAMINE :
voir myorelaxants p. 101