UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

MÉDICAMENTS ET GLAUCOME. ACTUALITÉS SUR LA PHARMACOVIGILANCE DES ANALOGUES DE LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 septembre 2011

en vue de l'obtention

du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Virginie REMY**
née le 23 décembre 1985 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président et Directeur : M[r] Jean-Yves JOUZEAU, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des disciplines pharmaceutiques, Bio-analyse du médicament, Nancy.

Juges : M[me] Karine ANGIOI-DUPREZ, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Ophtalmologie, Nancy.

M[me] Nadine PETITPAIN, Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Nancy.

M[r] Michel HURTU, Pharmacien titulaire, Saint Nicolas de Port.

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

MÉDICAMENTS ET GLAUCOME. ACTUALITÉS SUR LA PHARMACOVIGILANCE DES ANALOGUES DE LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 septembre 2011

en vue de l'obtention

du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Virginie REMY**
née le 23 décembre 1985 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président et Directeur : M[r] Jean-Yves JOUZEAU, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des disciplines pharmaceutiques, Bio-analyse du médicament, Nancy.

Juges : M[me] Karine ANGIOI-DUPREZ, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Ophtalmologie, Nancy.

M[me] Nadine PETITPAIN, Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Nancy.

M[r] Michel HURTU, Pharmacien titulaire, Saint Nicolas de Port.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	Microbiologie
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie organique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Roudayna DIAB	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique

François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	Hématologie
Adil FAIZ	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Olivier JOUBERT	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie
Christophe MERLIN	Microbiologie
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Chimie organique
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Mycologie, Botanique
Mohamed ZAIOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	Anglais

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Đ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Đ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Đe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉREES COMME PROPRES À LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Directeur de Thèse et Président du Jury,

M^r^ Jean-Yves JOUZEAU, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier des Disciplines Pharmaceutiques et Bio-analyse du médicament à Nancy,
Pour les enseignements que vous m'avez apportés pendant ma scolarité,
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider cette thèse,
Pour votre aide, votre écoute, votre confiance et pour le temps que vous m'avez consacré.
Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A mes Juges,

M^me^ Karine ANGIOI-DUPREZ, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Ophtalmologie à Nancy.
Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse.
Veuillez recevoir mes sincères remerciements et soyez assurée de l'honneur que vous me faites.

M^me^ Nadine PETITPAIN, Praticien Hospitalier au Centre régional de Pharmacovigilance au CHU de Nancy,
J'ai eu le plaisir de travailler avec vous lors de mon stage au CRPV,
Pour votre bonne humeur, votre gentillesse,
Pour m'avoir initié à la pharmacovigilance et appris à organiser mes recherches.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma considération.

M^r^ Michel HURTU, Pharmacien titulaire à Saint Nicolas de Port,
Pour votre gentillesse, votre accueil au sein de la pharmacie, votre confiance et pour le partage de vos connaissances.
Veuillez trouver ici l'assurance de mon estime et mes remerciements.

A mes Parents,

Sans qui je ne serai pas la personne que je suis aujourd'hui.
Pour votre soutien, votre patience, votre amour et pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris.
Pour avoir supporté mes sautes d'humeur en période d'examens.
Vous avez toujours été là et fait le maximum pour moi. Vous avez toujours pris soin de moi et m'avez sans cesse encouragé. Merci d'avoir toujours cru en moi.

Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de tout mon amour.

A Benoît,

Pour ton amour, ton soutien,
Pour m'avoir aidé dans mes révisions et m'avoir supporté en période d'examens,
Et pour ta précieuse aide en informatique.
Avec toute mon affection et ma tendresse.

A mon Frère Ludovic et à Anne-Claire,

Pour m'avoir changé les idées quand j'en avais besoin, pour votre soutien,
Pour tous ces moments passés ensemble,
A mon frère, pour ton aide en comptabilité,
Merci d'être là, tout simplement.

A Christiane,

Pour tes encouragements et pour avoir toujours cru en moi.

A mes Amis,

A Sonia, ma plus ancienne amie, et non la moindre,
Des souvenirs plein la tête, de bons moments passés ensemble,
Pour tout ce que nous avons partagé.

A Marie, mon amie depuis l'adolescence,
Pour toutes ces années d'entraide et d'écoute,
Pour notre complicité, nos délires et nos moments de détente,
Tu as su embellir nos longues années de scolarité.

A Soizic,
Pour nos interminables discussions, notre complicité, ton soutien,
Que la distance et les années n'affectent pas notre amitié.

A Jean-Sébastien,
Beaucoup de stress avant les examens mais de bons délires partagés ensemble.
Je garderai de très bons souvenirs de nos sessions révisions.

A Loïc, mon binôme de travaux pratiques,
sans qui les cours et les expériences n'auraient pas été si intéressants.

A toute l'équipe de la Pharmacie HURTU-COLIN,

Pour votre sympathie, votre confiance,
Pour le partage de votre expérience professionnelle et de vos connaissances.

A toute l'équipe de la Direction Régionale du Service Médical du Nord-Est,

Pour le temps que vous m'avez accordé,
Pour votre participation à la réalisation de ce travail.

Table des matières

I. Introduction 6

II. Rappels sur la physiologie oculaire 8

II.1. Les membranes de l'œil 8
II.1.1. La coque cornéo-sclérale 9
II.1.2. L'uvée 9
II.1.3. La rétine 12
II.1.3.1. L'épithélium pigmentaire rétinien 12
II.1.3.2. Le neuro-épithélium rétinien ou rétine sensorielle 13
II.1.3.3. La vascularisation de la rétine 14
II.1.3.4. Aspect du fond d'œil 14

II.2. Chambres antérieure et postérieure 15

II.3. Humeur aqueuse, angle irido-cornéen et pression intra-oculaire 15
II.3.1. Production de l'humeur aqueuse 16
II.3.1.1. Mécanisme de la sécrétion ciliaire 16
II.3.1.2. Composition de l'humeur aqueuse 17
II.3.1.3. Régulation de la sécrétion 18
II.3.2. Circulation et drainage de l'humeur aqueuse 18
II.3.2.1. Voie trabéculaire 19
II.3.2.1.1. Organisation générale 20
II.3.2.1.2. Régulation 21
II.3.2.2. Voie uvéo-sclérale 22
II.3.3. La pression intra-oculaire 23

II.4. Vitré 23

II.5. Cristallin 23
II.5.1. Structure 24
II.5.2. Métabolisme et transparence 24
II.5.3. Rôle optique 24

II.6. Annexes 25
II.6.1. Orbite 25
II.6.2. Muscles oculomoteurs 25
II.6.3. Conjonctive 27
II.6.4. Paupières 27
II.6.5. Système lacrymal et film lacrymal 28
II.6.6. Les cils 29

II.7. Système nerveux oculaire 30
II.7.1. Innervation parasympathique 31
II.7.2. Innervation sympathique 31

III. Physiopathologie du glaucome 33

III.1. Etiologies des glaucomes 33
III.1.1. Epidémiologie 33
III.1.2. Le glaucome primitif à angle ouvert 34
III.1.2.1. Définition 34
III.1.2.2. Facteurs de risque 34
III.1.2.3. Physiopathologie 34
III.1.2.3.1. La neuropathie optique glaucomateuse 34
III.1.2.3.2. L'augmentation de la pression intra-oculaire 34
III.1.2.4. Symptomatologie et diagnostic 35
III.1.2.4.1 L'hypertonie intra-oculaire 35
III.1.2.4.2 Le glaucome chronique constitué : le stade de la neuropathie optique glaucomateuse 35
III.1.2.4.3. Phase terminale de la neuropathie optique glaucomateuse 36
III.1.2.5. Traitement 36
III.1.2.5.1. Les collyres disponibles 36
III.1.2.5.1.1. Les collyres cholinergiques 36
III.1.2.5.1.2. Les collyres agonistes ou antagonistes du système sympathique. 37
III.1.2.5.1.3. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique 38
III.1.2.5.1.4. Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ 38
III.1.2.5.2. Trabéculoplastie 38
III.1.2.5.3. Sclérostomie 38
III.1.2.5.4. Chirurgie filtrante 39
III.1.2.5.5. Cyclo-affaiblissement 39
III.1.3. Autres formes cliniques du glaucome chronique à angle ouvert 39
III.1.4. Le glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen 40
III.1.4.1. Epidémiologie 40
III.1.4.2. Physiopathologie : les mécanismes de fermeture de l'angle 40
III.1.4.2.1. Le blocage pupillaire 40
III.1.4.2.2. L'iris-plateau 42
III.1.4.2.3. Le bloc ciliaire 42
III.1.4.2.4. Nanophtalmos 43
III.1.4.3. Clinique 43
III.1.4.4. Traitement 43
III.1.5. Glaucome congénital 45
III.1.5.1. Glaucome congénital primitif 45
III.1.5.2. Glaucome congénital associé 46
III.1.6. Glaucomes secondaires 46
III.1.6.1. Glaucome néovasculaire 46
III.1.6.2. Glaucome pigmentaire 46
III.1.6.3. Glaucome pseudo-exfoliatif 47
III.1.6.4. Glaucome post-traumatique 47
III.1.6.5. Glaucome secondaire à une uvéite 47
III.1.6.6. Glaucome d'origine cristallinienne 47
III.1.6.7. Tumeurs de l'uvée 47
III.1.6.8. Glaucome médicamenteux 48

III.2. Médicaments pouvant induire un glaucome à angle fermé 48
III.2.1. Agonistes adrénergiques 48

III.2.2. Parasympathomimétiques 50
III.2.3. Parasympatholytiques et principaux médicaments à effet anticholinergique 50
III.2.3.1. Parasympatholytiques 50
III.2.3.2. Médicaments ayant des effets indésirables anticholinergiques 52
III.2.4. Dérivés sulfamides et apparentés 55
III.2.5. Quinine 57
III.2.6. Antidépresseurs non imipraminiques 57
III.2.7. Anticoagulants 58
III.2.8. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sartans 60
III.2.9. Association carbamazépine / flucloxacilline 60
III.2.10. Latanoprost 61
III.2.11. Interféron alpha 61
III.2.12. Sildénafil 62
III.2.13. Toxine botulique 63
III.2.14. Perfluoropropane 63
III.2.15. Flavoxate 64
III.2.16. Bévacizumab 64
III.2.17. Acide méfénamique 65
III.2.18. Acide nicotinique 66

III.3. Glaucome iatrogène à angle ouvert 66
III.3.1. Glaucome cortisonique 66
III.3.1.1. Molécules incriminées 67
III.3.1.2. Physiopathologie 67
III.3.1.3. Gestion de l'hyperpression intra-oculaire et conduite à tenir 68
III.3.1.4. Illustrations à l'aide de quelques cas cliniques 68
III.3.2. Docétaxel (TAXOTERE®) et paclitaxel (TAXOL®) 70
III.3.3. Agents visco-élastiques utilisés en chirurgie ophtalmologique 71
III.3.4. Anti-VEGF 71

III.4. Glaucome iatrogène indifférencié 72
III.4.1. Mitomycine 72
III.4.2. Imatinib 73
III.4.3. Huile de silicone 74

IV. Les collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$ 75

IV.1. Pharmacocinétique des principes actifs administrés par voie oculaire 75
IV.1.1. Voies d'absorption des collyres 75
IV.1.1.1. Voie transcornéenne 75
IV.1.1.2. Voie conjonctivo-lymphatique 76
IV.1.1.3. Voie lacrymo-nasale 76
IV.1.1.4. Autres voies 77
IV.1.2. Biotransformation des principes actifs 77
IV.1.2.1. Au niveau local 77
IV.1.2.2. Au niveau systémique 77
IV.1.3. Comment limiter les effets indésirables des collyres ? 78
IV.1.3.1. Règle de base 78
IV.1.3.2. Présence ou non de conservateurs 78
IV.1.3.3. Mode d'instillation 79

IV.1.3.4. Utilisation de prodrogues....79
IV.1.3.5. Amélioration des formes pharmaceutiques....79

IV.2. Présentation et répartition des récepteurs aux prostanoïdes....80
IV.2.1. Métabolisme des prostanoïdes....80
IV.2.2. Propriétés pharmacologiques des prostanoïdes de la série 2....83
IV.2.2.1. Système cardiovasculaire....83
IV.2.2.2. Plaquettes et hémostase primaire....83
IV.2.2.3. Inflammation et immunité....84
IV.2.2.4 Muscles lisses....84
IV.2.2.5 Reins....85
IV.2.2.6 Yeux....86
IV.2.2.7 Système nerveux central....86
IV.2.2.8 Système endocrine....86
IV.2.2.9 Os....86

IV.3. Propriétés comparées des analogues de la $PGF_{2\alpha}$....87
IV.3.1. Structure chimique....87
IV.3.2. Propriétés pharmacologiques comparées....90
IV.3.2.1. Pharmacocinétique....90
IV.3.2.2. Pharmacodynamie....90

IV.4 Place des analogues de prostaglandine dans la prise en charge du glaucome....92
IV.4.1. Les enquêtes....93
IV.4.2. Les critères de choix....93
IV.4.3. Comparaison de leur efficacité....94
IV.4.4. Tolérance....95
IV.4.5. Coût....96
IV.4.6. En définitive, β-bloquants ou analogues de prostaglandine ?....96

IV.5. Effets indésirables des collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$....97
IV.5.1. Effets indésirables locaux....97
IV.5.1.1. Hypertrichoses malaires et ciliaires....97
IV.5.1.2. Hyperpigmentations....99
IV.5.1.2.1.Hyperpigmentations cutanée péri-oculaire et ciliaire....99
IV.5.1.2.2. Hyperpigmentation faciale....101
IV.5.1.2.3. Pigmentation conjonctivale....104
IV.5.1.2.4. Pigmentation de l'iris....105
IV.5.1.3. Mélanome....107
IV.5.1.4. Autres manifestations cutanées....110
IV.5.1.4.1. Dermatite allergique de contact....110
IV.5.1.4.2. Agrandissement du sillon palpébral....110
IV.5.1.4.3. Enophtalmie*....116
IV.5.1.4.4. Ectropion*....116
IV.5.1.5. Autres manifestations oculaires....117
IV.5.1.5.1. Œdèmes....117
IV.5.1.5.2. Kératites virales....121
IV.5.1.5.3. Progression d'un kératocône*....123
IV.5.1.5.4. Subluxation du cristallin et diminution de l'épaisseur du corps ciliaire....124

IV.5.1.5.5. Décollements 125
IV.5.1.5.6. Néovascularisation cornéenne 129
IV.5.1.5.7. Kyste irien bilatéral et récurrence 130
IV.5.1.5.8. Glaucome aigu à angle fermé 132
IV.5.1.5.9. Baisse de l'acuité visuelle 132
IV.5.1.5.10. Hyperhémie 133
IV.5.1.5.11. Irritation 135
IV.5.1.6. Effets indésirables locaux liés à la présence du chlorure de benzalkonium 135
IV.5.1.6.1. Propriétés générales 135
IV.5.1.6.2. Effets oculaires 135
IV.5.1.6.3. Manifestations cliniques 136
IV.5.1.6.4. Cas clinique : conjonctivite associée à la présence de chlorure de benzalkonium 136
IV.5.2. Effets indésirables systémiques 137
IV.5.2.1. Effets indésirables respiratoires 137
IV.5.2.2. Effets systémiques cardio-vasculaires 139
IV.5.2.2.1. Fonction cardiaque 139
IV.5.2.2.2. Pression artérielle 140
IV.5.2.3. Effets indésirables généraux 141
IV.5.2.3.1. Syndrome cardio-vasculo-respiratoire 141
IV.5.2.3.2. Vertiges 141
IV.5.2.3.3. Incontinence urinaire 143
IV.5.2.3.4. Diaphorèse 143
IV.5.2.4. Effets indésirables cutanés 143
IV.5.2.5. Effets indésirables digestifs 144
IV.5.3. Prescription des analogues de prostaglandine chez la femme enceinte ou allaitante 145
IV.5.3.1. Influence de la grossesse sur la PIO 145
IV.5.3.2. Classification des risques fœtaux 146
IV.5.3.3. Utilisation des analogues de prostaglandine pendant la grossesse 147
IV.5.3.4. Utilisation des analogues de prostaglandine chez la femme allaitante 147
IV.5.3.5. Conclusion 147

V. Conclusion 149

Bibliographie 151

Lexique 165

Liste des figures 172

I. Introduction

Selon le Haut Comité de la Santé publique (www.hcsp.fr), la iatrogénie regroupe « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé » (Bron, 2009). Elle inclut entre autre les effets indésirables des médicaments, c'est-à-dire les réactions nocives et non voulues d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic, ou le traitement d'une maladie ou pour la modification, la restauration, la correction d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.

Les effets indésirables des médicaments contribuent à altérer la qualité de vie des patients et l'observance thérapeutique (Bron, 2009). En effet, plus les effets indésirables, tant locaux que systémiques, sont diminués et plus la qualité de vie est améliorée, et meilleure est l'adhésion au traitement.

Les principaux facteurs de risque de la iatrogénie sont les médicaments en eux-mêmes, l'âge, certaines prédispositions anatomiques, la susceptibilité individuelle et les altérations métaboliques. Les effets indésirables oculaires des médicaments n'échappent pas à cette règle même si leur détection nécessite systématiquement un avis médical spécialisé.

D'une part, l'œil peut être le siège d'effets indésirables de médicaments administrés par voie locale mais aussi par voie générale. Nous verrons ainsi qu'un grand nombre de médicaments sont susceptibles de provoquer des pathologies oculaires, notamment des glaucomes.
Les glaucomes sont un groupe hétérogène d'affections oculaires ayant pour caractères communs une neuropathie optique et des anomalies visuelles, et dont le principal facteur de risque est une pression intra-oculaire (PIO) élevée (Tripathi et *coll.,* 2003). La régulation de la PIO résulte d'un équilibre entre la production, la circulation et le drainage de l'humeur aqueuse. C'est ainsi que les médicaments perturbant cet équilibre sont susceptibles de provoquer un glaucome.

D'autre part, les glaucomes génèrent un nombre d'actes thérapeutiques considérables en raison de leur fréquence (Bron, 2009). Quel que soit le mode de traitement utilisé, il n'est donc pas surprenant que les effets indésirables liés à la prise en charge de cette pathologie soient fréquents.
Nous nous intéresserons plus particulièrement aux effets indésirables des collyres antiglaucomateux à base d'analogues de prostaglandine.
En effet, le rôle pressionnel des prostaglandines fut démontré dès 1977 chez l'animal : appliquées localement sur des yeux de lapins, elles provoquent, après une augmentation initiale transitoire, une réduction prolongée de la PIO (Sellem, 2008e). En 1983, les premiers travaux décisifs concernèrent une prostaglandine naturelle, la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Plusieurs années ont été nécessaires pour modifier chimiquement cette molécule, afin d'améliorer sa pénétration intra-cellulaire et sa tolérance locale. En 1991, la molécule définitive fut ainsi obtenue, sous le nom de PhXA 41 ou latanoprost, prostaglandine de synthèse, qui est un ester de la $PGF_{2\alpha}$ (ce qui en fait une prodrogue). Mise sur le marché en

1997, elle a été rejointe quelques années plus tard par le travoprost, autre analogue estérifié de la $PGF_{2\alpha}$, et par le bimatoprost, un prostamide. D'une manière générale, nous rassemblerons ces trois molécules sous le vocable d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$.

Par ailleurs, les collyres peuvent être à l'origine d'une toxicité locale mais aussi systémique. En effet, les principes actifs des collyres pénètrent peu dans l'œil (Van Went et *coll.,* 2008) puisqu'on estime que seulement 3 à 5% diffuse à l'intérieur du globe oculaire. Par conséquent, la majeure partie des principes actifs est drainée vers les points lacrymaux qui constituent une voie d'entrée vers la circulation générale.
Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ peuvent donc se retrouver dans la circulation générale à une concentration non négligeable et exercer, par exemple, une action sur le système cardiovasculaire, sur les bronches, ou encore sur le tube digestif (Labetoulle et *coll.,* 2005).
Si la toxicité systémique des médicaments locaux à visée oculaire a longtemps été sous-estimée, on estime aujourd'hui que leurs effets indésirables peuvent, dans certaines circonstances, être comparables à ceux provoqués par les traitements systémiques.

Dans ce mémoire de thèse, nous ferons, dans un premier temps, un rappel sur la physiologie oculaire puis nous rapporterons la physiopathologie du glaucome, afin de comprendre les mécanismes à l'origine de la neuropathie glaucomateuse. Nous réaliserons ensuite un inventaire des principaux médicaments pouvant induire un glaucome, en essayant d'être le plus exhaustif possible. Enfin, la dernière partie s'intéressera spécifiquement aux effets indésirables des collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$.

II. Rappels sur la physiologie oculaire

II.1. Les membranes de l'œil

L'œil (figure 1) a grossièrement la forme d'une sphère de 23 mm de diamètre (Saraux, 1995).

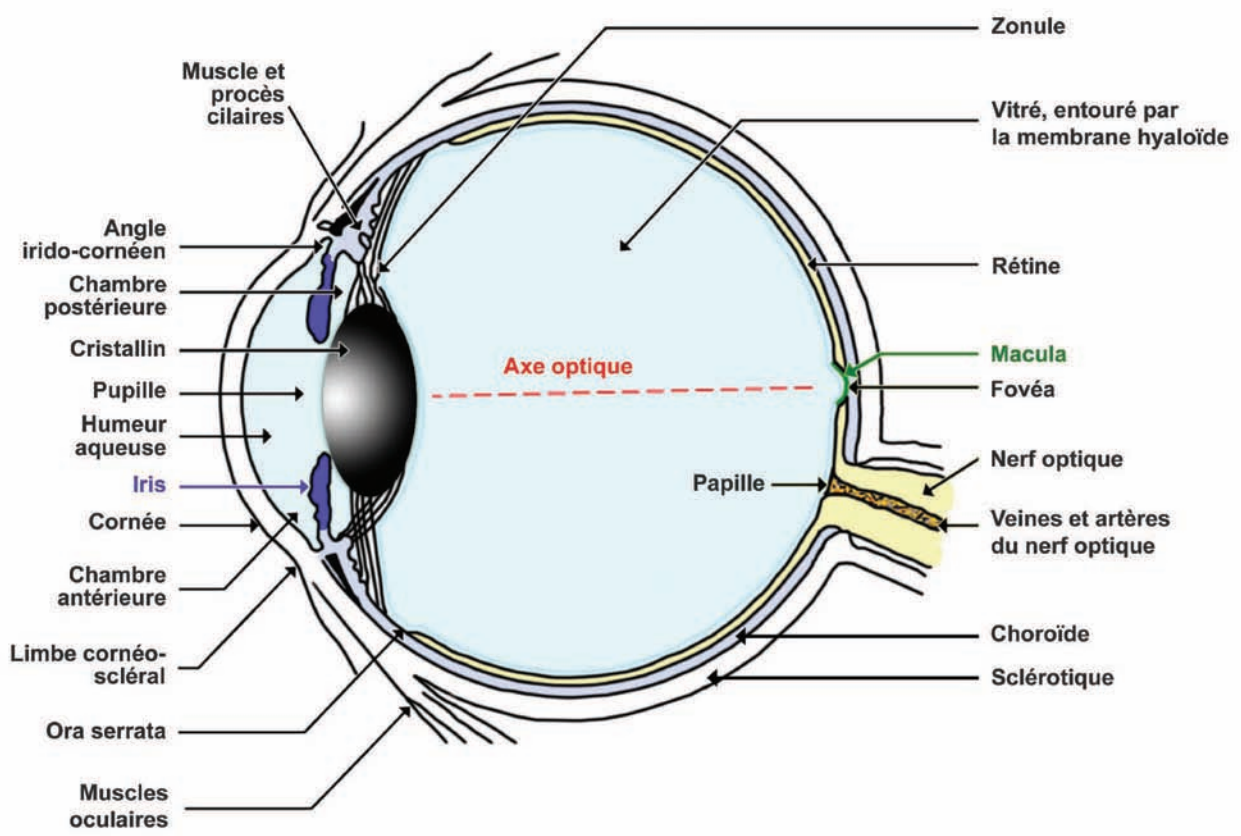


Figure 1 : Schéma d'une coupe sagittale de l'œil, adapté de (Dolisi, 2011).

Il est formé, de l'extérieur vers l'intérieur, par trois tuniques (Flament, 2002b) :

- la coque cornéo-sclérale ;
- l'uvée ;
- la rétine.

L'épisclère est la membrane externe transparente recouvrant la cornée et les culs de sac des paupières.

II.1.1. La coque cornéo-sclérale (Flament, 2002b)

Elle forme la paroi de l'œil et lui donne sa rigidité, son élasticité et sa résistance. Elle comporte la cornée en avant et la sclérotique (= la sclère) en arrière.

La cornée est un segment de sphère de 11 à 12 mm de diamètre, qui forme une coupole transparente jouant le rôle optique de dioptre* convergent. Elle est composée de trois couches superposées :

- l'épithélium antérieur stratifié non kératinisé ;
- le stroma ou le parenchyme ;
- l'endothélium postérieur.

La transparence de la cornée correspond à un état de déturgescence* entretenu par l'activité de l'endothélium, véritable « pompe à eau » assurant la permanence des mouvements moléculaires et ioniques. Toute atteinte de l'endothélium, ou modification de l'intégrité anatomique des différents tissus cornéens conduit à une hydratation et à une perte de transparence.
La cornée est avasculaire et puisse les substrats nécessaires à son métabolisme de trois sources : le film lacrymal via l'épithélium, la conjonctive via le limbe, et l'humeur aqueuse via l'endothélium.
Sa sensibilité au moindre contact est extrême. Elle est l'expression d'une riche innervation par les filets terminaux des nerfs ciliaires issus du nerf naso-ciliaire. Elle est mise en jeu dès qu'apparaît un état cornéen anormal (atteinte de la surface, inflammation). Elle est à l'origine du réflexe de clignement des paupières.

La sclérotique est très résistante. Constituée d'un tissu conjonctif dense très peu vascularisé, elle assure le passage de nombreux éléments vasculo-nerveux. Elle est également le point des insertions aux muscles oculomoteurs.
Beaucoup plus étendue que la cornée, la sclérotique occupe environ 80% de la coque cornéo-sclérale. Sa partie antérieure correspond au « blanc de l'œil ».

Le limbe cornéo-scléral, qui correspond à la jonction entre la cornée et la sclérotique, constitue un repère important. La transition qui se produit à son niveau entre la cornée transparente et la sclérotique blanche est renforcée par la limite périphérique de l'iris, membrane pigmentaire parfaitement visible à travers la cornée.

II.1.2. L'uvée (Flament, 2002b)

Située entre la face interne de la sclérotique et la rétine, cette tunique est de nature pigmentaire, conjonctive et vasculaire. Elle comprend trois parties bien distinctes :

- l'iris en avant ;
- la choroïde en arrière ;
- le corps ciliaire intermédiaire entre les deux.

La richesse de sa vascularisation, de son innervation végétative et de ses cellules lymphoïdes la conduisent à participer à de nombreux processus pathologiques, en particulier immunitaire.

L'iris forme un diaphragme musculo-pigmentaire tendu frontalement à la jonction cornéo-sclérale. Il est perforé d'un orifice central, la pupille.

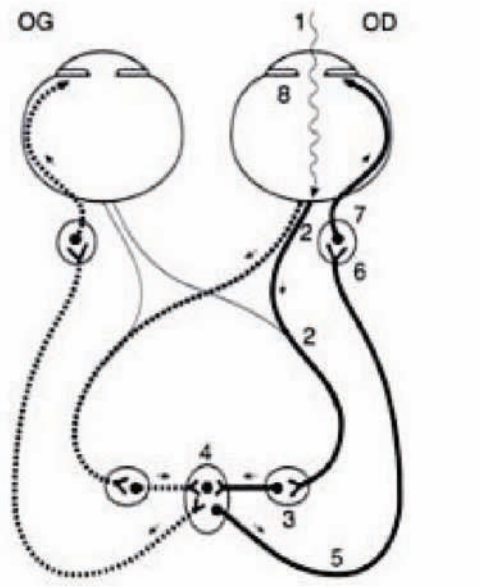
Le diaphragme irien donne « la couleur des yeux » en fonction du degré de pigmentation. Il constitue un écran infranchissable par la lumière. Il est contrôlé par deux systèmes musculaires antagonistes :

- le sphincter de l'iris, qui cerne la pupille et assure le rétrécissement de son diamètre (myosis). Il est sous la dépendance des terminaisons parasympathiques du nerf III (nerf moteur oculaire commun) véhiculé par les nerfs ciliaires ;
- le dilatateur de l'iris, qui assure la dilatation pupillaire (mydriase). Sa commande nerveuse sympathique provient du plexus sympathique cervical.

La pupille est l'orifice central de l'iris, qui permet le passage de la lumière vers le segment postérieur de l'œil et réduit l'incidence lumineuse à un étroit faisceau dépourvu d'aberrations. Les réflexes pupillaires photomoteurs ajustent en permanence le diamètre de la pupille à l'intensité de la lumière incidente, de manière à éviter les trop grandes variations d'illumination de la rétine. On distingue ainsi deux réflexes sous la dépendance du sphincter de l'iris (figure 2) :

- le réflexe photomoteur direct correspond à la réactivité pupillaire de l'œil éclairé. L'illumination de la rétine déclenche un influx nerveux qui emprunte les voies visuelles jusqu'au noyau prétectal pour rejoindre le noyau d'Edinger-Westphal du nerf III. La réponse motrice emprunte le nerf moteur oculaire commun, puis sa branche inférieure, puis les nerfs ciliaires courts, après avoir fait relais dans le ganglion ciliaire, pour rejoindre le sphincter de l'iris et déclencher sa contraction si l'intensité lumineuse augmente, son relâchement si elle diminue ;
- le réflexe photomoteur indirect répond au même arc réflexe. Sa voie afférente emprunte la décussation* chiasmatique des fibres optiques et conduit ainsi l'influx nerveux à emprunter l'arc réflexe controlatéral.

Ainsi, l'éclairage d'un seul œil provoque un myosis bilatéral.



Réflexes directs (—) et réflexes indirects (---).
OD : œil droit ; OG : œil gauche ; 1 : lumière ; 2 : nerf optique, chiasme optique, bandelette optique ; 3 : noyau prétectal ; 4 : noyau d'Edinger-Westphal ; 5 : nerf moteur oculaire commun ; 6 : ganglion ciliaire ; 7 : nerfs ciliaires courts ; 8 : sphincter de l'iris.

Figure 2 : Schéma représentatif des réflexes photomoteurs, d'après (Flament, 2002b).

Le réflexe pupillaire à l'accommodation* exprime la syncinésie* qui coordonne le rétrécissement de la pupille, le réflexe d'accommodation et le réflexe de convergence lors de la vision rapprochée. L'arc réflexe est peu différent de celui du réflexe photomoteur, mais le stimulus est la défocalisation de l'image rétinienne lors du passage de la vision à distance à la vision rapprochée.

Formation uvéale située en arrière de l'iris, le corps ciliaire assure une triple fonction en physiologie oculaire (figure 3) :

- il participe au phénomène d'accommodation par le muscle ciliaire, sphincter capable, par sa contraction, de réduire les phénomènes de tension s'exerçant sur le cristallin ;
- il permet l'insertion de la zonule (de Zinn), ligament suspenseur du cristallin ;
- il sécrète l'humeur aqueuse par ses procès ciliaires et contribue à la régulation de la pression intra-oculaire.

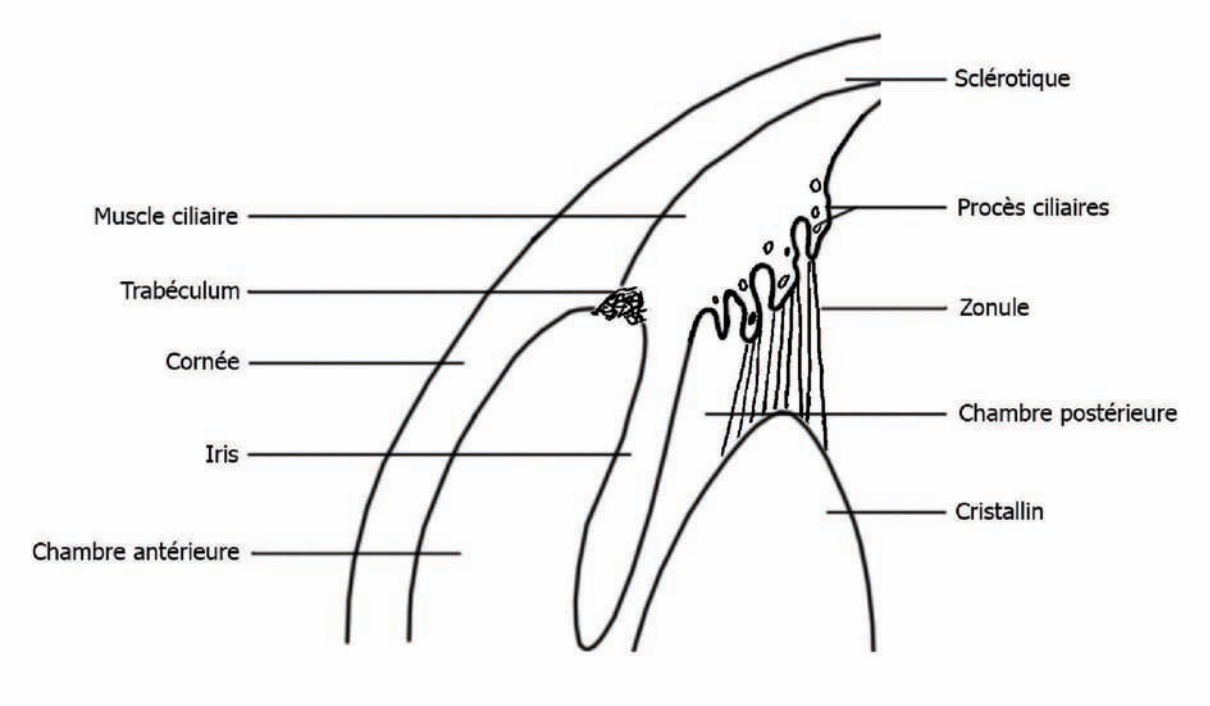


Figure 3 : Schéma représentatif du corps ciliaire,
adapté de (Flament, 2002b) et (Amice, 2011).

La choroïde est une véritable « éponge » vasculaire, qui tapisse la face interne de la sclérotique. La densité de son réseau circulatoire en fait la membrane au plus haut débit sanguin de l'organisme. Ses capillaires fenêtrés forment la chorio-capillaire organisée en lobules anastomotiques.
La choroïde assure le métabolisme de la rétine en transportant les éléments nutritifs et en assurant l'évacuation des déchets. Elle est aussi l'élément clé de la constance de la température intra-oculaire.

II.1.3. La rétine

Elle est la membrane la plus interne de l'œil, qui en assure la sensorialité (Flament, 2002b). Elle tapisse la face interne de la choroïde et se compose de deux tissus complémentaires mais très distincts l'un de l'autre : l'épithélium pigmentaire et le neuro-épithélium rétiniens (figure 4). L'un et l'autre sont en contact, mais néanmoins séparés par une cavité virtuelle.

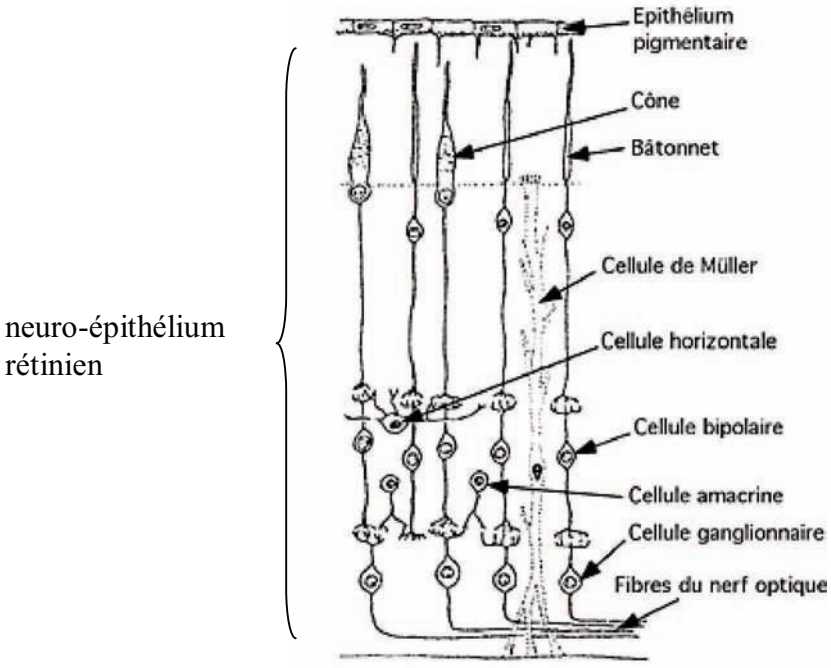


Figure 4 : Schéma représentatif de la rétine, d'après (Catala et *coll.*, 2007).

II.1.3.1. L'épithélium pigmentaire rétinien (Flament, 2002b)

Il est l'élément le plus externe de la rétine, directement en contact avec la chorio-capillaire par l'intermédiaire de la membrane de Bruch, elle-même constituée des membranes basales de l'épithélium pigmentaire, des capillaires choroïdiens et d'éléments conjonctivo-élastiques. L'épithélium pigmentaire rétinien n'est pas de nature nerveuse, mais contribue de manière fondamentale au fonctionnement du neuro-épithélium rétinien en jouant le rôle:

- d'écran : par sa pigmentation, il est totalement opaque à la lumière. Il arrête en conséquence la propagation transrétinienne de la lumière et transforme la cavité oculaire en un espace noir ;
- de barrière : par la cohérence de ses jonctions intercellulaires, il assure une perméabilité sélective des métabolites vers le neuro-épithélium rétinien. Il constitue la barrière hémato-rétinienne externe ;
- d'organe d'élimination : par les extrémités apicales de ses cellules, il assure l'élimination permanente des disques usagés des articles externes* des cellules sensorielles du neuro-épithélium et permet ainsi un fonctionnement continu des phénomènes photochimiques qui assurent la transformation de l'énergie photonique de la lumière incidente en influx nerveux. La diminution de cette fonction d'épuration

corrélée au vieillissement fait le lit de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

II.1.3.2. Le neuro-épithélium rétinien ou rétine sensorielle (Flament, 2002b)

Il est la membrane sensorielle de l'œil par l'organisation étagée de ses multiples cellules nerveuses en couches superposées.

Les cellules visuelles, que sont les cônes et les bâtonnets, forment la couche la plus externe du neuro-épithélium et sont, par leurs articles externes, directement en contact avec l'épithélium pigmentaire rétinien.
Les cônes sont concentrés au niveau de la macula*. Ils sont spécialisés dans la réception de trois types de longueurs d'onde bien définies (zones bleue, verte et rouge du spectre) et sont capables de réagir aux intensités lumineuses élevées. Ils assurent, par leur densité et leurs connexions, une transmission de l'image rétinienne en lumière diurne (vision photopique). La fovéa* ne contient pas de bâtonnets et la densité des cônes est extrême au niveau de la fovéola. Elle est le siège de l'acuité visuelle et du sens coloré. Elle correspond à la région centrale de la fovéa. La fovéola possède la plus grande capacité discriminative. A ce niveau, l'épaisseur du neuro-épithélium est réduite à cette seule couche cellulaire, elle est dépourvue de cellules ganglionnaires et constitue la partie la plus mince de la rétine.
Les bâtonnets sont disséminés dans toute la rétine. Ils sont sensibles aux faibles intensités lumineuses et permettent la vision crépusculaire (mésopique) et la vision nocturne (scotopique). Ils n'assurent qu'une vision imprécise sur toute l'étendue du champ visuel.

Si les cellules visuelles sont les récepteurs de la lumière, les cellules bipolaires sont le premier neurone, entièrement intrarétinien, des voies visuelles.
Les cellules bipolaires en connexion avec les cônes transmettent l'influx nerveux sans phénomène important de sommation et de concentration.
Celles en connexion avec les bâtonnets transmettent l'influx nerveux de multiples cellules en le réduisant à une information globale. Ce mécanisme explique la faible capacité discriminative liée au fonctionnement des bâtonnets.

Les cellules ganglionnaires, deuxièmes neurones des voies visuelles, sont rétino-cérébrales et forment, par leurs axones, la couche des fibres optiques qui est la plus interne du neuro-épithélium rétinien. Ces cellules se concentrent au niveau de la papille optique pour former le nerf optique, puis le chiasma optique et les bandelettes optiques avant de faire relais dans le noyau géniculé latéral. On trouve au niveau des cellules ganglionnaires une différenciation fonctionnelle spécialisée :

- la voie magnocellulaire* (cellules de grande taille = cellules α) possédant des champs rétiniens étendus, qui est activée par des stimuli de très faible contraste et comporte une faible sensibilité spectrale ;
- la voie parvocellulaire* (cellules de petite taille = cellules β) correspondant à des champs rétiniens réduits et à une sensibilité spectrale élevée.

Les autres cellules du neuro-épithélium rétinien correspondent :

- à des cellules de soutien, en particulier aux cellules de Müller ;
- à des cellules nerveuses d'association connectant cellules visuelles, bipolaires et ganglionnaires les unes aux autres (cellules horizontales et amacrines).

La photochimie, très schématiquement, est la transformation de l'énergie lumineuse photonique en un influx nerveux s'effectuant intégralement au niveau des cellules visuelles selon un cycle chimique continu extrêmement rapide impliquant des pigments visuels (rhodopsine, iodopsine), la vitamine A et l'épithélium pigmentaire rétinien avec un fort rendement énergétique.

La transduction rétinienne correspond à la transmission de l'influx nerveux aux axones des cellules ganglionnaires par l'intermédiaire du glutamate, neurotransmetteur principal du neuro-épithélium rétinien. Cette transmission s'accompagne d'un traitement de l'influx nerveux qui subit un codage et un compactage par un procédé de sommation aboutissant à transcrire l'influx issu de 120 millions de cellules photoréceptrices à 1 million de cellules ganglionnaires. Grâce aux champs rétiniens différenciés par les voies parvo- et magnocellulaire, le message sensoriel qui aborde le nerf optique est enrichi d'informations portant sur le mouvement, la forme et la position spatiale de l'objet observé.

II.1.3.3. La vascularisation de la rétine (Flament, 2002b)

Les artères rétiniennes se distribuent par division à partir de l'artère centrale de la rétine, branche terminale de l'artère ophtalmique, qui aborde l'œil par la papille optique. Cette circulation artérielle est de type terminal, non anastomotique et se résout en une maille capillaire très dense qui épargne la fovéola. Les capillaires rétiniens possèdent une sélectivité très élevée vis-à-vis de la diffusion des produits circulants en raison de la force des connexions intercellulaires de leur endothélium ; c'est à leur niveau qu'est située la barrière hémato-rétinienne interne grâce à laquelle le neuro-épithélium rétinien n'est pas altéré par un œdème extracellulaire.

Les veines suivent le même trajet et la même distribution que les artères. Les croisements artério-veineux sont fréquents et typiques. Elles sont collectées par la veine centrale de la rétine qui quitte l'œil par le centre de la papille optique.

II.1.3.4. Aspect du fond d'œil

L'observation du fond d'œil est réalisée à l'aide d'un ophtalmoscope ou d'une lampe à fente (Flament, 2002b). L'aspect normal du fond d'œil est typique et permet de reconnaître (figure 5) :

- la papille optique, tête du nerf optique. Il s'agit d'une plage circulaire jaune orangé centrée par les vaisseaux rétiniens et leurs divisions (artère centrale de la rétine, veine centrale de la rétine) ;
- la macula, qui centre le fond d'œil. Elle prend l'aspect d'une zone arrondie, reconnaissable à sa teinte brun orangé plus marquée que le reste du fond d'œil, à l'absence de vaisseaux rétiniens et à un reflet lumineux central objectivant la dépression fovéolaire ;
- les vaisseaux rétiniens. La maille capillaire n'est pas visible ;
- le fond uniformément coloré en orangé plus ou moins assombri d'une teinte brune selon l'intensité de la pigmentation de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la choroïde ;

- en périphérie, dans certaines conditions d'examen, l'ora serrata qui correspond au bord antérieur de la rétine, en arrière du corps ciliaire.

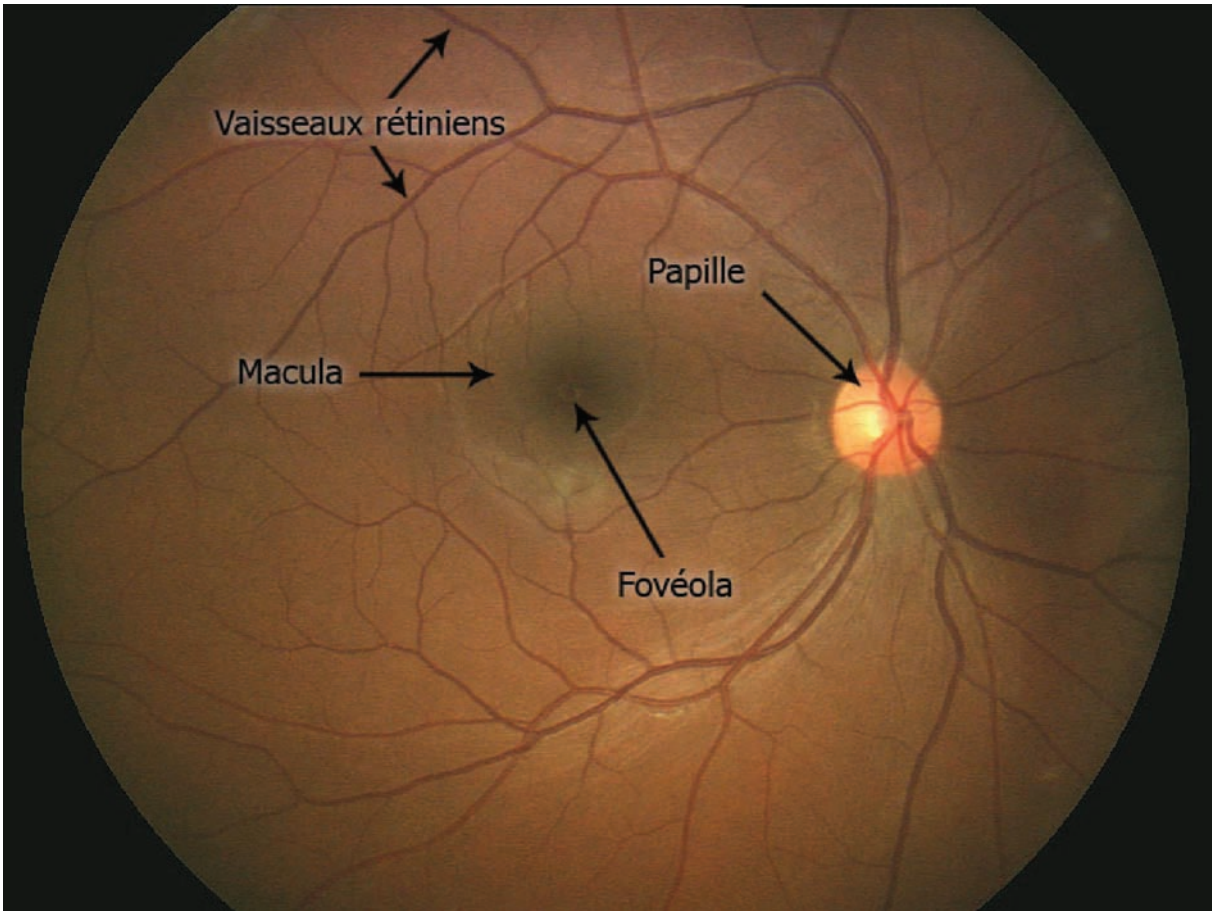


Figure 5 : Fond d'œil normal,
adapté de (Bitton-Azran et *coll.*, 2011).

II.2. Chambres antérieure et postérieure

La chambre antérieure est l'espace situé entre la cornée en avant et l'iris en arrière (Flament, 2002b). Sa profondeur revêt une importance particulière en sémiologie dans la mesure où elle est corrélée au degré d'ouverture de l'angle irido-cornéen.
La chambre postérieure correspond à un espace étroit situé entre l'iris en avant et le plan formé en arrière par le corps ciliaire, la zonule et le cristallin.

II.3. Humeur aqueuse, angle irido-cornéen et pression intra-oculaire

La connaissance de la production et du drainage de l'humeur aqueuse est essentielle pour appréhender les mécanismes régulant la PIO, ainsi que pour comprendre les traitements médicamenteux et chirurgicaux qui peuvent être proposés pour l'abaisser (Sellem, 2008d).

L'humeur aqueuse est un liquide transparent et incolore, nécessaire à la nutrition de la cornée et du cristallin qui sont avasculaires, et à l'élimination des déchets métaboliques. C'est elle, par la balance entre sa production et son évacuation, qui conditionne la valeur de la PIO.

II.3.1. Production de l'humeur aqueuse

II.3.1.1. Mécanisme de la sécrétion ciliaire

L'humeur aqueuse est produite par le corps ciliaire, et plus précisément au niveau de l'épithélium de ses procès ciliaires* (Roy, 2005).

La formation de l'humeur aqueuse procède de deux mécanismes.

Le premier, de type passif, consiste en une ultrafiltration du sang par gradients de pression osmotique et hydrostatique au travers de capillaires.

Le second est un transport actif par sécrétion de l'épithélium ciliaire de divers solutés (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-) (figure 6).
Les étapes clés de la formation de l'humeur aqueuse sont brièvement mentionnées. Initialement, l'anhydrase carbonique (AC) catalyse l'hydratation du CO_2 et la déshydratation de H_2CO_3 (Offret et Labetoulle, 2003). La réaction est la suivante : $H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$. L'iso-enzyme de type II responsable de la sécrétion ciliaire est localisée dans la membrane et le cytoplasme de certaines cellules de l'épithélium du corps ciliaire.
En présence de CO_2 / HCO_3^-, l'épithélium génère un potentiel transépithélial, l'humeur aqueuse étant porteuse de charges négatives (Roy, 2005). Ces dernières favorisent les mouvements de Na^+ et de Cl^-, au travers des antiports Na^+ / K^+ et Cl^- / HCO_3^-. Na^+ est également sécrété par la pompe Na^+ / K^+ / ATPase. D'autres ions sont aussi activement transportés via le symport Na^+ / K^+ / $2Cl^-$. Tous ces transferts ioniques créent une différence de pression osmotique transmembranaire, provoquant secondairement un mouvement d'eau dans le sens du gradient chimique.

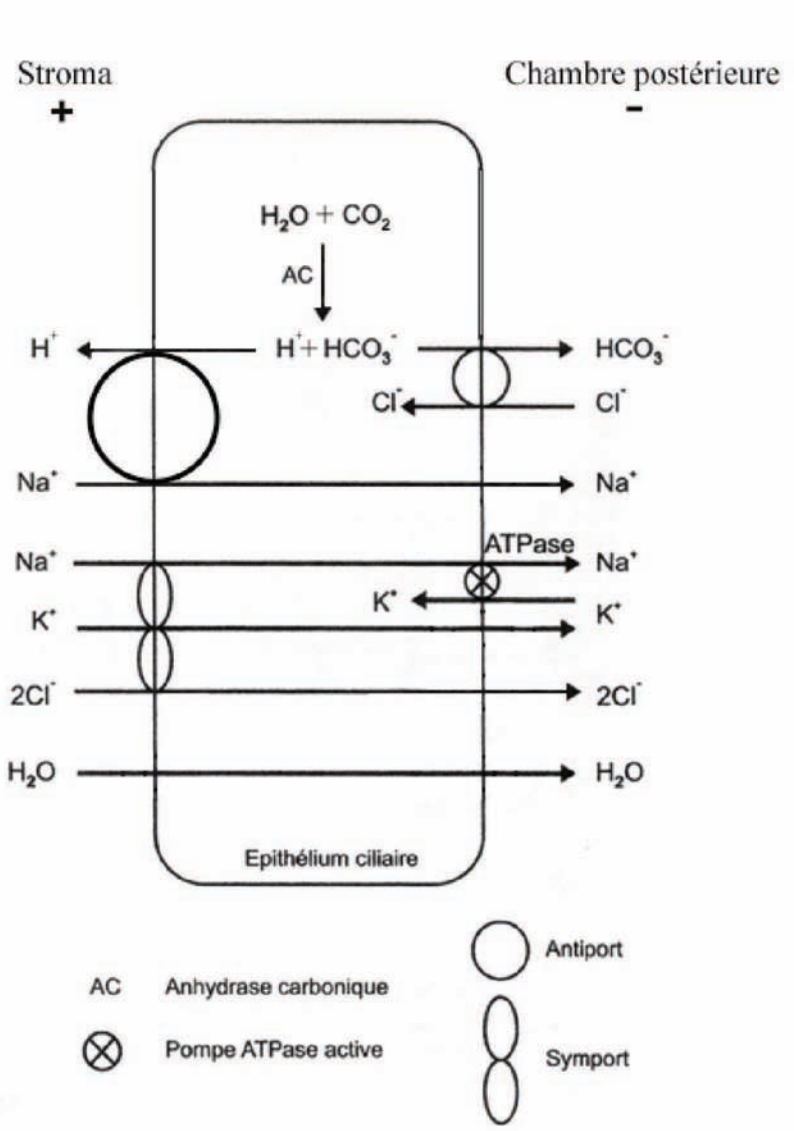


Figure 6 : Schéma de la production d'humeur aqueuse par l'épithélium ciliaire, adapté de (Roy, 2005).

Des inhibiteurs de l'AC, comme par exemple, l'acétazolamide, sont couramment employés en clinique afin de diminuer la production d'humeur aqueuse et d'abaisser la PIO lors de réduction de l'écoulement de l'humeur aqueuse dans les cas de glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen par exemple, ou en complément d'autres agents pharmacologiques abaissant la PIO (β-bloquants, α-agonistes, etc.) dans le cas de glaucome chronique à angle ouvert (Roy, 2005). Le contrôle du tonus vasculaire est commandé par les voies adrénergiques et cholinergiques dans un système d'autorégulation de la perfusion en fonction de la pression hydrostatique. Une stimulation par des agonistes α1 et α2 provoque une vasoconstriction qui entraîne une diminution de la perfusion, et donc de la production d'humeur aqueuse.

II.3.1.2. Composition de l'humeur aqueuse

La composition électrolytique de l'humeur aqueuse est proche de celle du plasma, contenant une quantité supérieure d'acides ascorbique et lactique (Sellem, 2008d). En revanche, elle est

très pauvre en protéines (moins de 1% du niveau plasmatique), ce qui lui assure une excellente transparence optique. Cette pauvreté en protéines est assurée par la barrière hémato-oculaire et, lorsque celle-ci est rompue, lors d'un processus inflammatoire, les protéines envahissent l'humeur aqueuse et peuvent être observables biomicroscopiquement, créant le phénomène de Tyndall*.

II.3.1.3. Régulation de la sécrétion

La sécrétion de l'humeur aqueuse est régulée par des processus physiologiques qui peuvent eux-mêmes être la cible d'une intervention pharmacologique.
En effet, cette sécrétion aqueuse est régulée par des récepteurs β-adrénergiques, avec une prédominance des récepteurs β2 dans les procès ciliaires (Sellem, 2008d). Ces récepteurs à protéine G sont couplés à l'adényl-cyclase, qui va transformer l'ATP en AMP cyclique en présence d'un agoniste β. L'AMPc active la protéine kinase A. Cette dernière va permettre la phosphorylation de protéines cibles. Finalement, le transport ionique et la sécrétion aqueuse seront stimulés. Il est également possible qu'une partie de l'adénosine libérée par la transformation de l'ATP se lie à des récepteurs spécifiques, qui interviendraient aussi sur le transport ionique.
Les récepteurs α-adrénergiques participent également au contrôle de la sécrétion ciliaire, mais cette action est essentiellement dirigée sur la perfusion du corps ciliaire et non sur l'épithélium des procès ciliaires. La stimulation des récepteurs α1 et α2 entraîne une vasoconstriction (Lechat, 2006). La perfusion et donc l'ultrafiltration sont donc diminuées. Cela provoque une baisse de la production d'humeur aqueuse. De plus, les récepteurs α2 sont couplés à une protéine G inhibitrice de l'adényl-cyclase. Donc, à l'inverse des récepteurs β-adrénergiques, leur stimulation entraîne une diminution d'AMPc et donc une diminution de la phosphorylation des protéines d'où une sécrétion ciliaire abaissée.
Enfin, l'activité de l'anhydrase carbonique contrôle aussi la production d'humeur aqueuse, comme nous l'avons vu précédemment (Roy, 2005).

II.3.2. Circulation et drainage de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse se déverse dans la chambre postérieure et passe dans la chambre antérieure entre l'iris et le cristallin, au niveau de la pupille (Sellem, 2008d).
Elle est ensuite évacuée au niveau de l'angle irido-cornéen par deux voies :

- la plus importante est la voie trabéculaire : l'humeur aqueuse franchit le trabéculum pour rejoindre le canal de Schlemm dans l'épaisseur de la sclère limbique, et en être finalement évacuée dans les veines épisclérales par les canaux collecteurs ou des veines aqueuses ;
- la seconde est la voie uvéo-sclérale, de découverte plus récente.

Tous les tissus oculaires, y compris la cornée et la rétine, ont cependant la capacité, certes très limitée quantitativement, d'absorber de l'humeur aqueuse.
C'est ce que nous pouvons observer sur le schéma suivant (figure 7).

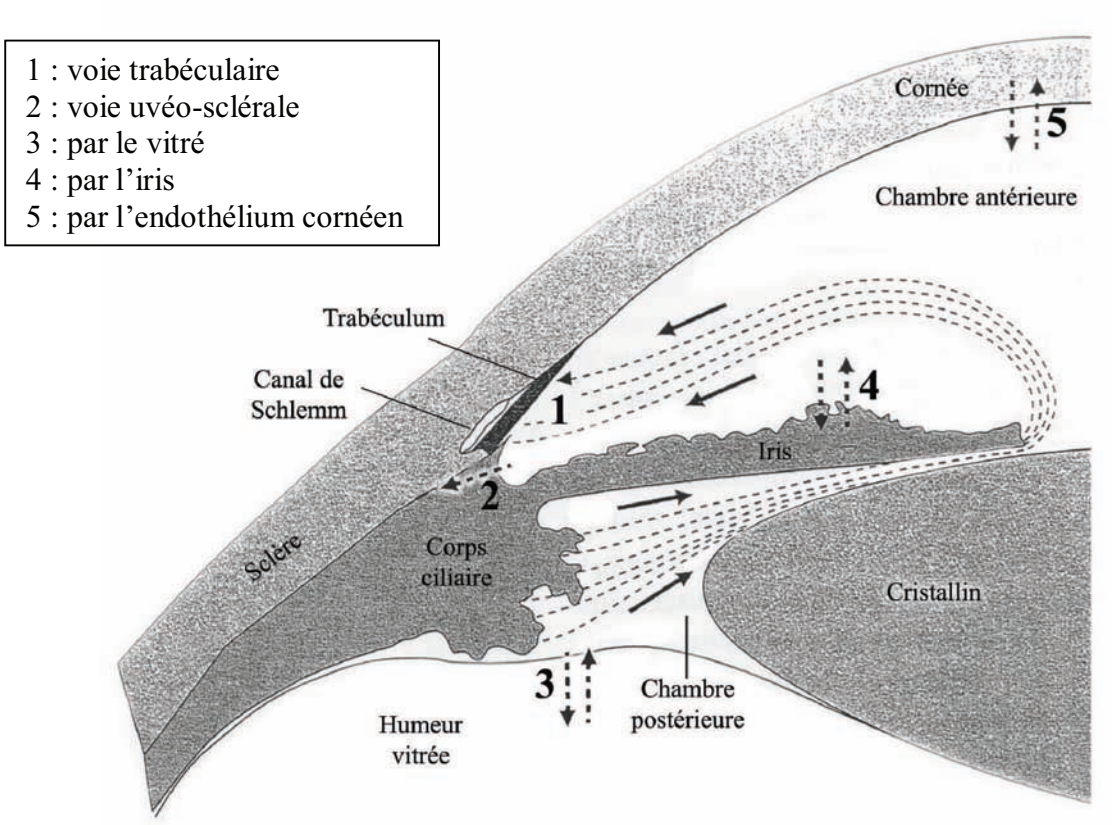


Figure 7 : Schéma représentatif les différentes voies de drainage de l'humeur aqueuse, adapté de (Tripathi et *coll*., 2003).

II.3.2.1. Voie trabéculaire

L'angle irido-cornéen (figure 8) représente une région anatomique de première importance (Achache, 2005). Ouvert vers la chambre antérieure, ses deux côtés sont constitués par la jonction cornéo-sclérale en avant, par la réunion de la racine de l'iris et du corps ciliaire en arrière. L'angle irido-cornéen est le siège de l'écoulement principal de l'humeur aqueuse par son accès au trabéculum et est, de ce fait, directement impliqué dans les mécanismes physiopathologiques du glaucome. En effet, l'angle irido-cornéen abrite les voies de drainage de l'humeur aqueuse qui comprennent, de dedans en dehors, le trabéculum et le canal de Schlemm à partir duquel naissent les canaux collecteurs externes, dernier maillon du flux circulatoire de l'humeur aqueuse.
Cette voie est responsable d'environ 90% du drainage de l'humeur aqueuse (Tripathi et *coll*., 2003).

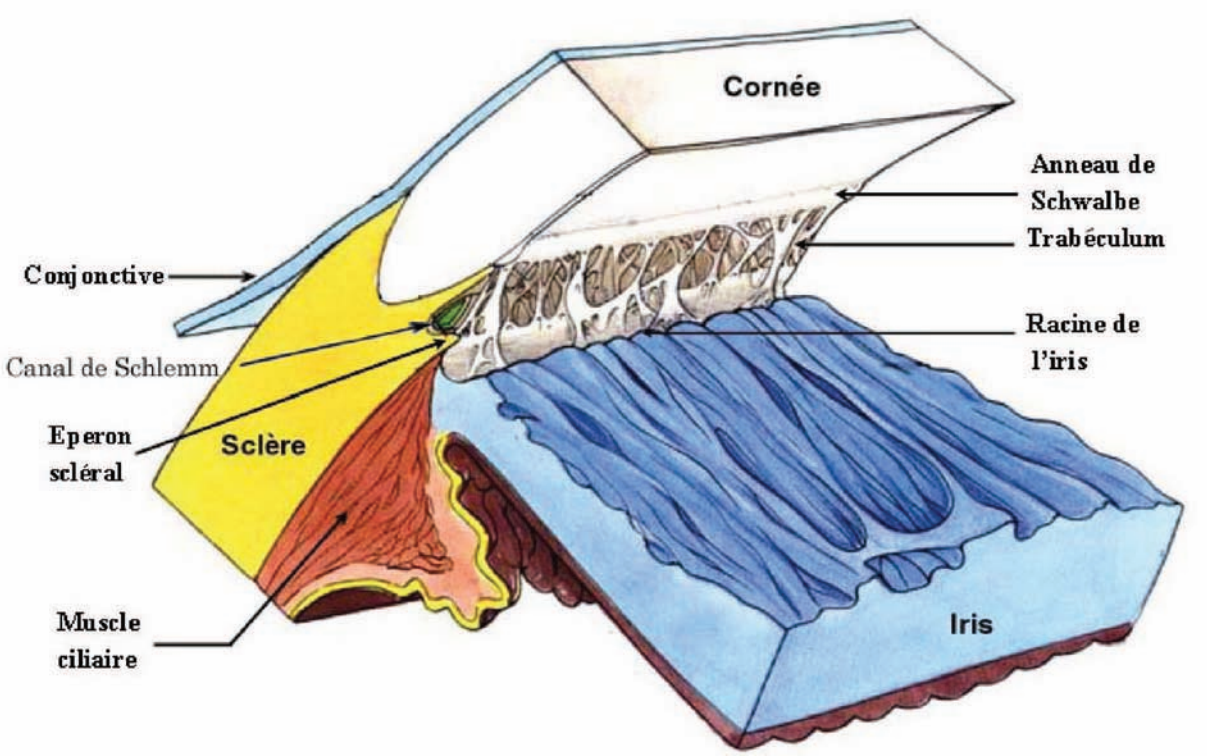


Figure 8 : Schéma de l'angle irido-cornéen, adapté de (Lezrek, 2006).

II.3.2.1.1. Organisation générale

- Trabéculum

Sur une section sagittale du segment antérieur du globe, le trabéculum (figure 9) apparaît comme une structure triangulaire dont la base s'appuie sur l'éperon scléral et dont le sommet rejoint l'anneau de Schwalbe (Sellem, 2008d). Le trabéculum est un tissu conjonctif, constitué d'un empilement de lamelles entourées d'endothélium, dont la structure réalise grossièrement une grille feuilletée plaquée contre le canal de Schlemm sur toute la circonférence du globe (figure 9). Le trabéculum est constitué de trois portions :

- le trabéculum uvéal, qui est directement en rapport avec l'humeur aqueuse de la chambre antérieure,
- le trabéculum cornéo-scléral, qui représente la partie moyenne,
- et le trabéculum juxtacanaliculaire, dernière portion empruntée par l'humeur aqueuse avant de rejoindre le canal de Schlemm. C'est lui qui est impliqué dans la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

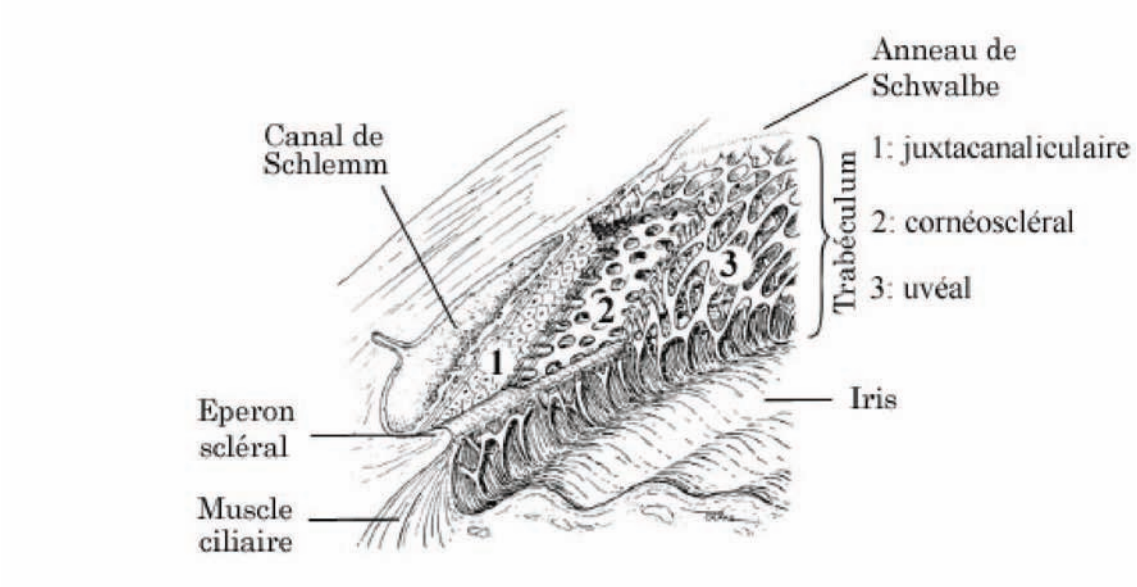


Figure 9 : Représentation schématique du trabéculum, adapté de (Achache, 2005) et (Alward, 2000).

- Canal de Schlemm (Sellem, 2008d)

Le canal de Schlemm est un canal veineux d'un diamètre variable de 300 à 800 micromètres, elliptique, présentant parfois une double lumière.

- Au-delà du canal de Schlemm (Sellem, 2008d)

Les canaux collecteurs, au nombre de 25 à 35, naissent du canal de Schlemm. Deux systèmes de collecteurs aqueux ont été identifiés :

- un système direct constitué de vaisseaux courts de large diamètre (veines aqueuses d'Ascher), se drainant directement dans les veines épisclérales ;
- et un système indirect constitué de nombreux vaisseaux très fins et touffus, formant deux plexus intra-scléraux, l'un profond, l'autre superficiel, rejoignant finalement les plexus veineux épiscléraux et conjonctivaux.

Les veines épisclérales se drainent dans le sinus caverneux par les veines ciliaires antérieures et les veines ophtalmiques supérieures, alors que les veines conjonctivales rejoignent les veines ophtalmiques supérieures ou les veines faciales par les veines palpébrales et angulaires.

II.3.2.1.2. Régulation (Sellem, 2008d)

Le drainage de l'humeur aqueuse est régulé par plusieurs mécanismes.

La composition et la quantité des glycosaminoglycanes matriciels jouent indéniablement un rôle dans la régulation de la PIO. La diminution de leur renouvellement avec l'âge pourrait, en partie, expliquer l'augmentation physiologique de la PIO chez le sujet âgé. Il a été prouvé que le turn-over était accru après trabéculoplastie au laser, donnant une des explications admises de l'efficacité de ce traitement physique. Alors que leur polymérisation et leur liaison au collagène au niveau du trabéculum peuvent être provoquées par les corticoïdes, induisant une rétention d'eau et une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse, la

hyaluronidase, qui les hydrolyse, diminue leur degré d'hydratation et facilite l'écoulement aqueux. Des expériences ont également montré des modifications des glycosaminoglycanes du trabéculum sous l'effet la progestérone, pouvant expliquer la baisse régulière de la PIO observée pendant la grossesse.

Les propriétés phagocytaires interviennent également dans cette régulation, et peuvent être dépassées : le nombre des cellules endothéliales diminue avec l'âge (et plus encore dans le glaucome à angle ouvert). Des études radiographiques ont montré que la trabéculoplastie au laser pouvait avoir la propriété de sélectionner les cellules endothéliales les plus « vigoureuses », et donc les plus aptes à assurer une activité phagocytaire.

Mais les cellules trabéculaires ont aussi des propriétés contractiles, tel un muscle lisse. La contraction et la relaxation du trabéculum pourraient donc influencer le drainage aqueux. Expérimentalement, lorsque les microfilaments d'actine des cellules trabéculaires sont dépolymérisés par de la cytochalasine D*, la résistance à l'écoulement diminue nettement. Il a finalement été suggéré que le trabéculum et le muscle ciliaire pourraient agir comme des antagonistes fonctionnels, dont la résultante des actions respectives déterminerait la quantité du flux excrété : la contraction du muscle ciliaire élargit les pores trabéculaires, alors que la contraction trabéculaire les réduit. Ainsi, l'effet de diverses molécules antiglaucomateuses est fonction de leur influence respective sur le trabéculum et sur le muscle ciliaire : l'abaissement de la PIO provoqué par la pilocarpine, qui contracte le muscle ciliaire, en est l'exemple le plus évident.

Il est légitime que la lumière du canal de Schlemm puisse également intervenir dans la régulation de ce drainage. Lorsqu'on essaie, chirurgicalement, d'élargir la lumière du canal de Schlemm, un abaissement de la PIO est effectivement obtenu.

II.3.2.2. Voie uvéo-sclérale (Sellem, 2008d)

Elle présente un regain d'intérêt depuis que l'on sait que les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ agissent directement sur son ouverture.
Puisqu'il n'existe aucune barrière épithéliale étanche entre la chambre antérieure et le corps ciliaire, l'humeur aqueuse peut librement s'insinuer entre les fibres musculaires ciliaires pour rejoindre finalement les espaces supra-ciliaires et supra-choroïdiens. De là, elle peut être absorbée par les vaisseaux drainant l'uvée. Cette voie accessoire de drainage, dite « uvéo-sclérale », a été décrite par Bill dans les années 1960. Elle assure physiologiquement environ 10% du drainage aqueux. A l'inverse de la voie trabéculaire, elle n'est pas pression intra-oculaire dépendante, et son débit est le même quel que soit le niveau pressionnel.
Cette voie d'évacuation peut être modifiée pharmacologiquement par des substances contractant ou relâchant le muscle ciliaire : la pilocarpine diminue son débit, alors que les agonistes α-adrénergiques l'augmentent. L'action hypotonisante des analogues de prostaglandine est différente et complexe. De façon simplifiée, ces molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques FP ou sur des variants de ces récepteurs, qui interviennent en produisant des enzymes dépolymérisant le collagène de la matrice extra-cellulaire, rendant au final cette voie uvéo-sclérale beaucoup plus perméable. Il est remarquable de constater que les plus fortes baisses de pression induites par les médicaments (jusqu'à – 35%) sont observées avec ces molécules, qui n'interviennent finalement que sur une voie physiologique quantitativement modeste du drainage aqueux.

II.3.3. La pression intra-oculaire

La PIO est le facteur de risque essentiel du glaucome : la prévalence de tous les glaucomes augmente avec l'élévation de sa valeur et son abaissement a une influence favorable sur l'évolution de la maladie (Sellem, 2008d).
Sa mesure est donc un passage obligatoire chez tous les patients suspects de glaucome, ou traités pour un glaucome avéré. En réalité, elle doit l'être chez tous les patients lors d'une consultation d'ophtalmologie dans un but de dépistage.

Au sens clinique, la PIO normale correspond à la valeur de pression qui n'entraîne pas d'atteinte glaucomateuse du nerf optique (Denis, 2005).
La PIO moyenne se situe entre 15 et 16 mm Hg, avec un écart type de 2,5 mm Hg (Sellem, 2008d).
Le terme d'hyperpression intra-oculaire s'applique aux situations cliniques dans lesquelles la PIO est égale ou supérieure à 22 mm Hg.

Un grand nombre de facteurs sont susceptibles d'affecter la mesure de la PIO (Denis, 2005) : âge, posture, réfraction, activité physique, pression artérielle systémique, influence hormonale… Les facteurs génétiques ou ethniques, la mydriase, la prise de certains médicaments, l'épaisseur de la cornée et le moment de la mesure de la PIO (Sellem, 2008d) peuvent également avoir une influence sur cette dernière.

II.4. Vitré (Flament, 2002b)

Le vitré remplit la cavité oculaire en arrière du cristallin et occupe, par son volume, les 4/5 de l'organe.
Le vitré est un gel composé d'une trame de collagène remplie d'une phase liquidienne riche en acide hyaluronique qui en assure la cohérence globale. Les médiateurs chimiques y sont nombreux et expliquent la réactivité fréquente du vitré aux processus inflammatoires et, en particulier, immunologiques.
Le vitré contracte des adhérences anatomiques particulières avec les éléments tissulaires environnants :

- la face postérieure du cristallin, en avant ;
- le corps ciliaire et l'ora serrata, en périphérie (en constituant la base du vitré) ;
- la macula et le pourtour de la papille optique, en arrière ;
- les vaisseaux, à la surface rétinienne.

Ces adhérences s'estompent avec l'âge. Elles participent au mécanisme du décollement rhegmatogène* de la rétine.

II.5. Cristallin (Flament, 2002b)

Le cristallin forme une lentille biconvexe placée frontalement derrière la pupille et l'iris. Il est maintenu en position par son ligament suspenseur, la zonule, qui relie son équateur aux procès ciliaires.

II.5.1. Structure

Le cristallin possède un épithélium antérieur qui prend, à l'équateur, les caractères d'un épithélium germinatif produisant, durant toute la vie de l'individu, des cellules : les fibres cristalliniennes.
Cet épithélium antérieur tapisse la face postérieure de la capsule du cristallin, enveloppe périphérique du cristallin qui n'est autre que la membrane basale de l'épithélium.
Les fibres cristalliniennes, dont le cytoplasme est constitué par un empilement très ordonné de grosses molécules protéiques, sont des cellules très allongées étendues d'une face à l'autre du cristallin. Au fur et à mesure de la formation de nouvelles fibres par l'épithélium, le cortex du cristallin se constitue tandis que les fibres les plus anciennes sont refoulées vers le centre du cristallin où, par leur tassement, elles vont peu à peu former le noyau du cristallin.

II.5.2. Métabolisme et transparence

Le cristallin est un organe avasculaire dont le métabolisme est entièrement dépendant des milieux environnants et, en particulier, de l'humeur aqueuse.
Les échanges transcapsulaires sont très intenses pour les petites molécules, parmi lesquelles il est important de retenir la place privilégiée des glucides, des vitamines et des ions.
Les grosses molécules, et en particulier celles issues du vieillissement des fibres cristalliniennes et de leur catabolisme, restent enfouies dans la profondeur du cristallin.
La transparence du cristallin est la conséquence de sa double organisation :

- au niveau de l'empilement moléculaire intracytoplasmique ;
- au niveau cellulaire où l'alignement parallèle des fibres est particulièrement marqué.

La traversée du cristallin par la lumière est ainsi assimilable au phénomène qui conduit à l'illumination des fibres optiques.

II.5.3. Rôle optique

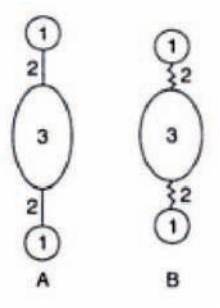
Le cristallin est l'équivalent, à l'état de repos, d'une lentille convergente de 20 dioptries*. Il participe, en conséquence, à la puissance réfractive globale de l'œil.

L'accommodation (figure 10) est le mécanisme physiologique qui permet d'ajuster la puissance réfractive de l'œil à la distance de l'objet observé, de manière à maintenir constante la focalisation rétinienne de la lumière incidente et la netteté de l'image. Trois éléments anatomiques sont mis en action durant ce phénomène :

- le cristallin, dont les courbures sont modifiées selon l'importance des tractions exercées sur son équateur par la zonule ;
- la zonule, jouant le rôle de courroie de transmission ;
- le muscle du corps ciliaire, qui est un sphincter.

Lors de la vision à distance, l'œil est au repos. Le muscle ciliaire n'est pas contracté, la zonule est sous tension, l'équateur du cristallin est étiré et ses courbures sont peu marquées ; son pouvoir réfractif est alors de 20 dioptries.

Lors de la vision rapprochée, l'œil est en état d'accommodation. Le muscle ciliaire est alors contracté ; la zonule est détendue. Le cristallin devient globuleux, ses courbures s'accentuent et son pouvoir réfractif augmente.



1 : muscle ciliaire
2 : zonule
3 : cristallin

A : vision à distance
B : vision rapprochée

Figure 10 : Représentation du phénomène d'accommodation, d'après (Flament, 2002b).

II.6. Annexes

II.6.1. Orbite (Flament, 2002b)

De nature osseuse, l'orbite correspond à une loge frontale située à la jonction crânio-faciale et emprunte des éléments de nombreuses pièces osseuses (os frontal, os sphénoïde, os zygomatique, os maxillaire, os palatin, ethmoïde, unguis).
Ses nombreux orifices permettent passage des éléments vasculo-nerveux essentiels à la vitalité et au fonctionnement de l'œil (veines, artères, nerfs, …).

II.6.2. Muscles oculomoteurs

Les muscles oculomoteurs sont au nombre de six par œil (Flament, 2002b). Chaque orbite contient quatre muscles droits (médial, latéral, supérieur, inférieur) et deux muscles obliques (supérieur, inférieur) (figure 11).
Ils permettent la mobilisation des globes oculaires.

Le nerf III innerve le droit médial, le droit supérieur, le droit inférieur, l'oblique inférieur.
Le nerf IV innerve l'oblique supérieur.
Le nerf VI innerve le droit latéral.

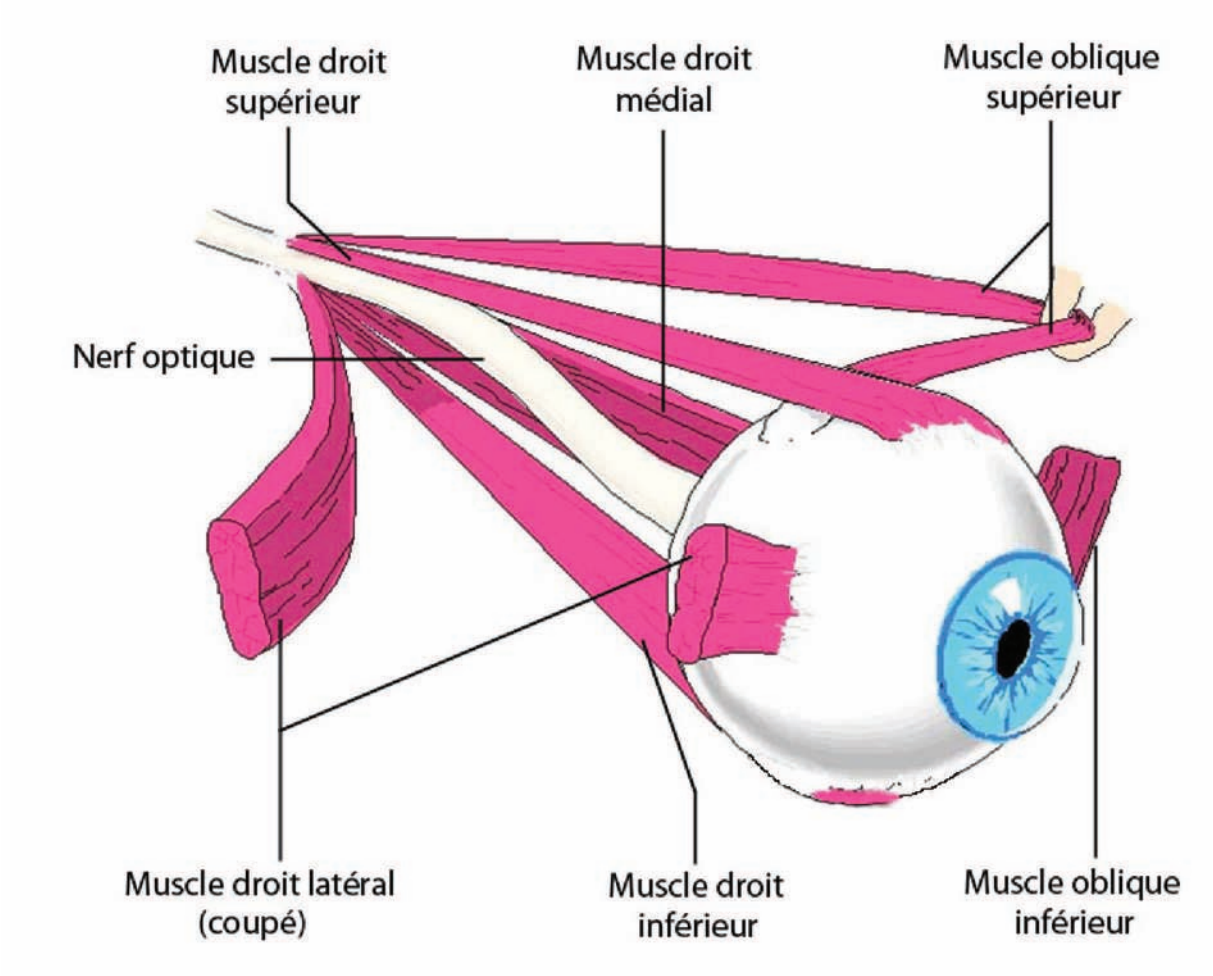


Figure 11 : Représentation schématique des muscles oculomoteurs, adapté de (Anonyme, 2010).

Ces muscles sont insérés sur la sclérotique en avant (Flament, 2002b). Dans l'espace orbitaire rétrobulbaire, ils sont réunis les uns aux autres par des ailerons aponévrotiques pour former un cône musculo-aponévrotique dans lequel cheminent le nerf optique, les vaisseaux et les nerfs ciliaires destinés à la choroïde et le ganglion ciliaire, à l'origine de l'innervation sensitive et neurovégétative intra-oculaire.

Le droit médial a un champ d'action en dedans, le droit latéral en dehors, le droit supérieur en haut et en dehors et le droit inférieur en bas et en dehors (Gualino, 2009).
L'oblique supérieur a un champ d'action en bas et en dedans et l'oblique inférieur en haut et en dedans.

Chaque muscle a un antagoniste homolatéral et un synergique controlatéral, permettant la vision binoculaire. Cette dernière nécessite une bonne coordination entre les muscles antagonistes et synergiques. Deux lois interviennent pour synchroniser les muscles oculomoteurs :

- la loi de Herring : l'influx nerveux est envoyé de façon égale aux muscles synergiques des deux yeux ;
- la loi de Sherrington : quand les muscles synergiques se contractent, les muscles antagonistes se relâchent.

II.6.3. Conjonctive

La conjonctive (figure 12) est une muqueuse recouvrant la partie postérieure des paupières et la partie antérieure du globe oculaire jusqu'à la cornée (Batterbury et Bowling, 2005a). La conjonctive se réfléchit entre le globe oculaire et les paupières formant ainsi deux culs de sac, les fornix supérieur et inférieur. La conjonctive adhère fermement à la paupière, est libre au niveau des fornix et adhère peu au globe oculaire. Par conséquent, une inflammation peut induire un épaississement conjonctival important au niveau de la conjonctive bulbaire et des fornix.
Elle facilite les mouvements du globe oculaire et le frottement des paupières sur la cornée.
La conjonctive a un rôle important dans la protection de l'œil contre les micro-organismes.

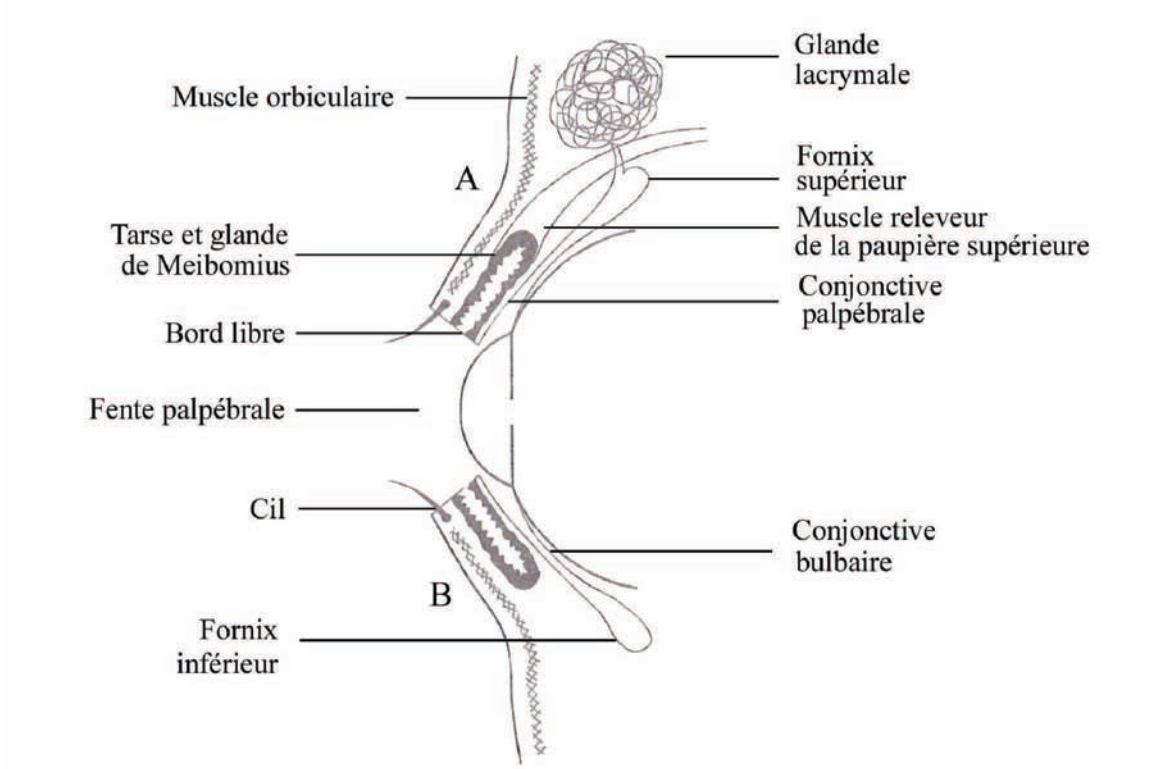


Figure 12 : Représentation schématique de la conjonctive et des paupières (A : paupière supérieure, B : paupière inférieure), d'après (Flament, 2002b).

II.6.4. Paupières

Les paupières (figure 12) forment le plan protecteur de l'œil vis-à-vis du milieu extérieur. De nature musculo-aponévrotique, elles ménagent entre leur partie supérieure et leur partie inférieure la fente palpébrale limitée par leur bord libre (Flament, 2002b).

La paupière supérieure est très mobile et assure l'ouverture et la fermeture de la fente palpébrale. Le muscle releveur de la paupière supérieure s'insère sur le bord supérieur du tarse et commande l'ouverture de la fente palpébrale. Il est mis en action par le nerf moteur oculaire commun (III), qui innerve également le muscle droit inférieur. Cette innervation

conjointe explique la synergie de l'abaissement de la paupière supérieure observée au cours du mouvement d'infraduction* de l'œil.
La paupière inférieure est peu mobile.

Les paupières assurent un rôle de protection en se fermant d'une façon réflexe en cas d'agression lumineuse ou traumatique (Gualino, 2009). Elles assurent également la bonne répartition du film lacrymal grâce au clignement spontané.

Chacune des paupières possède (Flament, 2002b) :

- un muscle orbiculaire (commun aux deux) qui cerne la fente palpébrale et assure l'occlusion palpébrale sous la commande nerveuse de la branche supérieure du nerf facial (VII). Il existe une synergie avec l'élévation de l'œil qui conduit celui-ci à être en position de supraduction* lors de l'occlusion palpébrale ;
- un système fibreux, le tarse, qui arme la portion proximale de chaque paupière en la rigidifiant. Le tarse contient de nombreux éléments glandulaires, les glandes de Meibomius, qui s'ouvrent par leurs canaux excréteurs sur le bord libre et participent, par leur sécrétion lipidique, à la formation du film lacrymal ;
- des cils implantés sur le bord libre, qui participent à la protection oculaire au cours du clignement.

II.6.5. Système lacrymal et film lacrymal (Flament, 2002b)

La surface oculaire est constamment lubrifiée par un film lacrymal qui :

- assure sa protection vis-à-vis du milieu extérieur et, en particulier, de l'air ambiant et de tous les micro-organismes et microcorps étrangers qu'il contient ;
- permet le glissement sans frottement mécanique irritant du bord libre de la paupière supérieure sur la cornée et la conjonctive lors du clignement ;
- évite la dessiccation de la surface cornéenne.

Le film lacrymal ne peut répondre à ces objectifs que s'il est quantitativement et qualitativement normal.
Quantitativement, il doit être étalé en couche mince sur toute la surface oculaire.
Qualitativement, il comporte une structure classiquement feuilletée cohérente, qui s'oppose à son évaporation trop rapide tout en facilitant sa fluidité et son écoulement. Il est le résultat du mélange des différentes sécrétions lacrymales à l'origine de ses trois constituants lipidique, aqueux, et muqueux.
Ce film lacrymal de base permanent ne doit pas être confondu avec les larmes du pleuré, produit aqueux d'une réaction réflexe induite par une irritation de la surface oculaire ou de l'œil, par une stimulation particulière de la glande lacrymale ou par une émotion.

La sécrétion lacrymale est continue et entretient le film lacrymal de base. Elle relève :

- de la glande lacrymale principale située dans l'angle supéro-temporal de l'orbite avec une expansion palpébrale pour sa phase aqueuse,
- des glandes lacrymales accessoires disséminées dans la conjonctive palpébrale, dans la conjonctive bulbaire, dans le tarse pour sa phase lipidique superficielle,

- des cellules à mucus de l'épithélium conjonctival bulbaire et du fornix pour sa phase muqueuse profonde.

La fraction du film lacrymal non évaporée est évacuée vers les fosses nasales par les voies lacrymales (figure 13) qui comprennent :

- le point lacrymal ou méat lacrymal supérieur et inférieur, situé à la partie interne du bord libre palpébral correspondant ;
- le canalicule lacrymal supérieur et inférieur, qui longe le bord libre vers le canthus* palpébral médial ;
- le canal lacrymal d'union, qui réunit, en dedans de la caroncule, les deux canalicules lacrymaux supérieur et inférieur ;
- le sac lacrymal, logé dans la profondeur du canthus palpébral médial ;
- le canal lacrymo-nasal, qui relie le sac lacrymal à la muqueuse nasale abritée par le cornet inférieur.

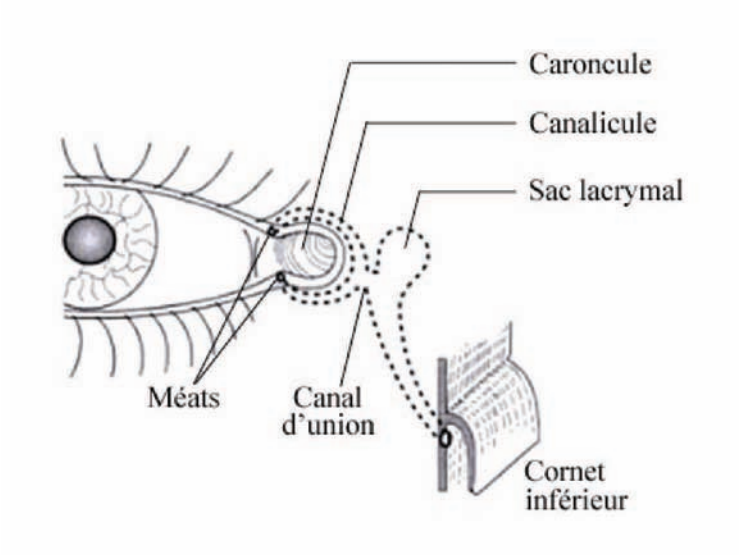


Figure 13 : Schéma des voies lacrymales, d'après (Flament, 2002b).

II.6.6. Les cils

Les cils ont un rôle dans la protection de l'œil (Kassir et Tham-Kassir, 2001).

Leur implantation au bord libre des paupières se fait par les follicules (figure 14). A chaque follicule ciliaire sont rattachées deux glandes de Zeiss (sébacées), les glandes de Moll (sudoripares) et un riche réseau vasculo-nerveux responsable de la sensibilité des cils et qui commande le réflexe d'occlusion palpébrale et de recul de la tête.

Les cils sont composés de cellules kératinisées mortes réunies par des protéines extracellulaires (Tortora et Grabowski, 2001). A la base de chaque follicule se trouve le bulbe pileux. Cette structure abrite la papille du poil qui renferme de nombreux vaisseaux sanguins

nourrissant le follicule en croissance. Le bulbe contient également une couche germinative de cellules appelée matrice. Les cellules de la matrice proviennent de la couche basale, siège de la division cellulaire. Elles sont donc à l'origine de la croissance des poils existants et produisent de nouveaux poils pour remplacer ceux qui sont tombés. Ce processus de renouvellement se déroule à l'intérieur d'un même follicule.
Chaque follicule pileux traverse un cycle de croissance comprenant une phase de croissance (phase anagène) et une phase de repos (Tortora et Grabowski, 2001). Pendant la phase de croissance, les cellules de la matrice se différencient, se kératinisent puis meurent. Le cil s'allonge au fur et à mesure que de nouvelles cellules s'ajoutent à la base de la racine. La phase de repos s'amorce quand la croissance du cil s'arrête. Une nouvelle phase de croissance débute après la phase de repos. La racine du « vieux » cil tombe ou est expulsée hors du follicule, et un nouveau cil apparaît.
Les cils tombent au bout de douze semaines et repoussent en trois semaines environ. Leur croissance n'est pas hormono-dépendante (Kassir et Tham-Kassir, 2001).

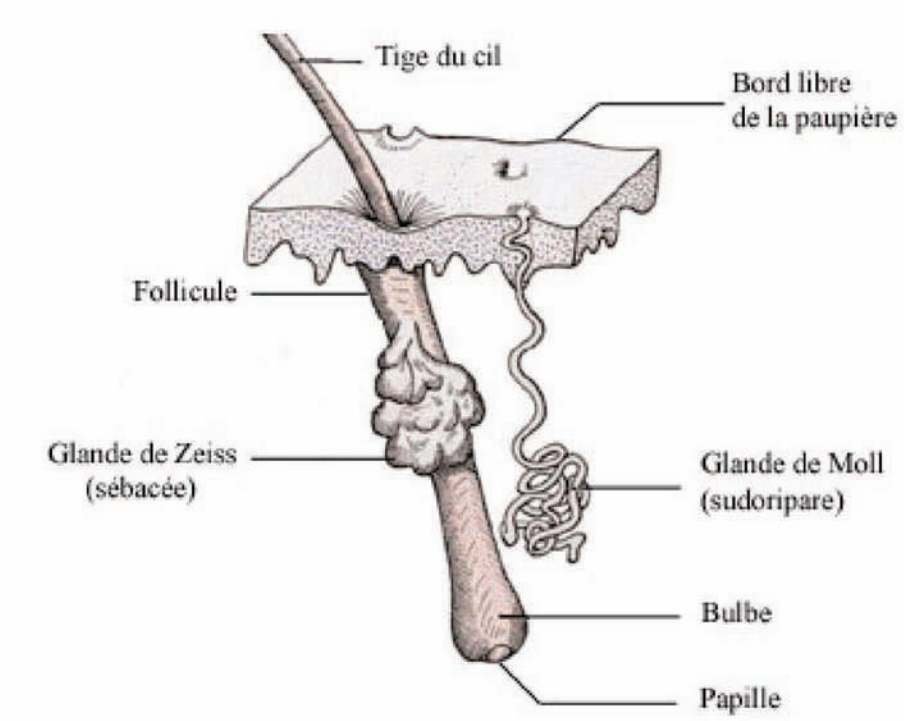


Figure 14 : Schéma d'un follicule ciliaire et de ses annexes, adapté de (Crickx, 2005).

II.7. Système nerveux oculaire

L'œil reçoit des afférences des systèmes sympathique et parasympathique.

II.7.1. Innervation parasympathique (Ulmer, 1998)

Les fibres nerveuses parasympathiques sont destinées à contrôler la motricité de l'iris et du muscle ciliaire.

La propagation de l'influx nerveux au sein du système parasympathique est assurée par la libération d'acétylcholine. Ce neuromédiateur va se fixer sur des récepteurs oculaires spécifiques, de type muscariniques.

La stimulation de ces récepteurs va provoquer :

- au niveau du sphincter pupillaire, un myosis suite à la contraction du sphincter ;
- au niveau du muscle ciliaire, la contraction de celui-ci, à l'origine d'une accommodation et d'une ouverture des mailles trabéculaires qui va faciliter l'écoulement de l'humeur aqueuse ;
- au niveau des muscles lisses des parois vasculaires, une vasoconstriction par contraction de ces muscles ;
- au niveau de la glande lacrymale, une stimulation de cette glande provoquant un larmoiement.

Après libération d'acétylcholine, cette dernière est rapidement hydrolysée par une enzyme, l'acétylcholinestérase. L'action de ce neuromédiateur est donc brève.

II.7.2. Innervation sympathique

Ici, la neurotransmission est assurée par le système mono-aminergique, principalement par la noradrénaline (Ulmer, 1998).

Le système sympathique, par l'intermédiaire des catécholamines, joue un rôle dans la sécrétion, la circulation et l'évacuation de l'humeur aqueuse, directement ou indirectement par leur action sur les procès ciliaires.

Il existe deux types de récepteurs adrénergiques au niveau oculaire, les récepteurs α et β, avec une prédominance au niveau oculaire pour les récepteurs α2 et β2 :

- les récepteurs α-adrénergiques (Offret et *coll.*, 2003) : α1-récepteurs, à action vasoconstrictive puissante, qui provoquent une diminution de la production de l'humeur aqueuse, et à action mydriatique et les α2-récepteurs, à action antihypertensive puissante.

- les récepteurs β-adrénergiques, essentiellement β2, sont particulièrement abondants au niveau du muscle ciliaire et des procès ciliaires, ainsi qu'au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques oculaires (Sellem, 2008e). La stimulation des récepteurs β-adrénergiques va engendrer une augmentation de la sécrétion de l'humeur aqueuse, par vasodilatation, ainsi qu'un transport accru au niveau des procès ciliaires, une

augmentation de l'ultrafiltration par vasodilatation et une augmentation de la facilité d'écoulement par relaxation du trabéculum (Ulmer, 1998).

Les catécholamines sont catabolisées par la mono-amine-oxydase et par la catéchol-O-méthyl transférase.

Outre les récepteurs adrénergiques, des récepteurs dopaminergiques sont présents au niveau de l'épithélium conjonctival, de la rétine et des procès ciliaires. Ils interviennent donc également dans l'innervation oculaire même si leur modulation n'est pas utilisée de façon ciblée dans la prise en charge médicamenteuse du glaucome.

III. Physiopathologie du glaucome

III.1. Etiologies des glaucomes

Les glaucomes constituent un groupe hétérogène de maladies oculaires dont les caractères communs sont l'apparition d'une neuropathie optique et d'une diminution du champ visuel, et dont le principal facteur de risque est une PIO élevée (Tripathi et *coll.*, 2003).
La neuropathie glaucomateuse résulte de la dégénérescence des fibres axonales du nerf optique et de la mort des corps cellulaires neuronaux et des cellules ganglionnaires de la rétine, provoquant une atrophie du nerf optique puis sa destruction irréversible.
En l'absence de traitement, le glaucome peut donc conduire à la cécité. En effet, la cécité d'origine glaucomateuse représente 10 à 15% des patients non-voyants (Muratet, 2004).

III.1.1. Epidémiologie

En 2004, en France, il y avait environ 800 000 patients glaucomateux traités et autant de glaucomes non traités (Muratet, 2004).
D'après certains auteurs, la répartition mondiale du glaucome à angle ouvert est identique à celle du glaucome par fermeture de l'angle, avec environ 33 millions de patients atteints pour chacun (Villain, 2005). Mais la répartition est différente selon les ethnies. En effet, pour les caucasiens, la répartition est de 1 patient atteint de glaucome par fermeture de l'angle pour 11 atteints de glaucome à angle ouvert. Pour les africains, la fréquence des glaucomes par fermeture de l'angle est d'environ 1 pour 150 glaucomes. Trois quart des chinois atteints de glaucome présentent un glaucome par fermeture de l'angle. Les japonais atteints de glaucome présentent surtout des glaucomes à angle ouvert, avec près de 70% de glaucome à pression normale.
La proportion des glaucomes secondaires serait de 20%.
Parmi les 66 millions de patients atteints de glaucome, près de 10% auraient une cécité bilatérale.

Le glaucome est la première cause de cécité irréversible dans le monde et la deuxième, après la DMLA, dans les pays développés (Flament, 2002a). Son incidence augmente avec l'âge. Il touche l'adulte entre 35 et 70 ans et concerne 1 à 2% de la population âgée de plus de 40 ans.
En France, plus de 500 000 personnes sont menacées de malvoyance et de cécité par glaucome.

Le caractère héréditaire du glaucome à angle ouvert, admis depuis longtemps, est un facteur de prédisposition important (Chaine, 2000).

III.1.2. Le glaucome primitif à angle ouvert

III.1.2.1. Définition (Flament, 2002a)

Il s'agit d'un glaucome chronique caractérisé par une neuropathie optique progressive de nature atrophiante et cécitante, dont le principal facteur de risque est l'hypertonie intra-oculaire.

III.1.2.2. Facteurs de risque (Sellem, 2008a)

Le premier facteur de risque est l'hyperpression intra-oculaire mais il y a également l'âge, les antécédents familiaux, l'origine ethnique comme indiqué précédemment.
Le glaucome est plus fréquent chez les porteurs d'une dispersion pigmentaire ou d'un syndrome pseudo-exfoliatif*.
De plus, la myopie forte entraîne une plus grande vulnérabilité à l'hypertension intra-oculaire.
Les facteurs vasculaires (artériosclérose, hypotension ou hypertension artérielle, vasospasme, diabète, …) augmentent l'hypoxie rétinienne et précipitent les cellules ganglionnaires vers l'apoptose.

III.1.2.3. Physiopathologie

III.1.2.3.1. La neuropathie optique glaucomateuse (Flament, 2002a)

Le mécanisme précis menant à la mort des cellules ganglionnaires dont les axones forment la couche des fibres optiques de la rétine, puis le corps du nerf optique, est encore très imparfaitement connu. Différentes théories s'opposent, tout en se complétant vraisemblablement :

- la théorie mécanique, qui privilégie la compression des fibres optiques de la tête du nerf optique sous l'effet de l'hypertension intra-oculaire ;
- la théorie ischémique, qui rapporte le processus d'atrophie optique à une insuffisance circulatoire papillaire ;
- la théorie de l'apoptose et de l'excitotoxicité, qui accorde un rôle majeur à la mort programmée des cellules ganglionnaires déclenchée par la présence de glutamate en excès, un neurotransmetteur excitateur commun de la rétine retrouvé en quantités anormalement élevées au cours du glaucome.

III.1.2.3.2. L'augmentation de la pression intra-oculaire (Garway-Heath et *coll.*, 2005)

Dans le glaucome primitif à angle ouvert avec élévation de la PIO, il existe une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse, consécutive à une altération des capacités de filtration du trabéculum ; l'humeur aqueuse ne s'évacue plus correctement d'où l'hyperpression intra-oculaire.

Les facteurs y participant incluent une quantité ou une composition anormale de la matrice extra-cellulaire, l'existence de dépôts en « plaques » dans la région juxtacanaliculaire, des modifications des cellules endothéliales du trabéculum, une diminution de la durée de vie des cellules du trabéculum et un collapsus du réseau trabéculaire.

III.1.2.4. Symptomatologie et diagnostic

L'évolution du glaucome primitif à angle ouvert est insidieuse (Chaine, 2000). Lorsque la baisse de l'acuité visuelle survient, la neuropathie optique glaucomateuse est constituée de longue date.
L'examen de l'angle irido-cornéen montre un angle ouvert, par définition.
L'examen du champ visuel doit être réalisé puisque des altérations du champ visuel sont mises en évidence. Au début, les déficits sont localisés puis s'étendent et deviennent profonds. La vision centrale est longtemps conservée, ce qui peut retarder le motif de consultation en dehors d'une surveillance régulière.
Le caractère cécitant de la neuropathie optique glaucomateuse en fait un problème majeur de santé publique dont la solution passe par un dépistage systématique chez l'adulte (Flament, 2002a).

III.1.2.4.1 L'hypertonie intra-oculaire

L'hypertonie intra-oculaire n'est pas synonyme de glaucome (Chaine, 2000).

Statistiquement, l'hypertonie oculaire est retenue lorsque la pression dépasse 21 mm Hg (Flament, 2002a). Mais, compte tenu des variations individuelles et surtout de la notion de « pression cible », la vigilance du médecin doit être mise en éveil par des chiffres inférieurs. Une mesure répétée de la PIO et un examen oculaire détaillé, comprenant l'étude de l'angle irido-cornéen, de la papille optique et du champ visuel, sont indispensables.
Au terme de ce bilan, l'hypertonie intra-oculaire est classiquement la seule anomalie de l'examen ophtalmologique : l'œil est normal ainsi que les fonctions visuelles.
Des céphalées sus-orbitaires peuvent exister lorsque l'hyperpression intra-oculaire est très marquée.
Seule la surveillance régulière, associée à l'analyse des autres facteurs de risque de glaucome permet de différencier l'hypertonie oculaire simple de l'hypertonie oculaire caractérisant la phase initiale du glaucome primitif à angle ouvert.

Cependant, l'hypertonie intra-oculaire n'est pas forcément présente (Chaine, 2000). En effet, le glaucome à pression normale se définit par une atteinte glaucomateuse de la papille et du champ visuel, sans que l'on puisse mettre en évidence une hypertonie oculaire au cours du nycthémère. Une atteinte microvasculaire du nerf optique est ici particulièrement en cause. Un terrain vasculaire à risque est souvent retrouvé.

III.1.2.4.2 Le glaucome chronique constitué : le stade de la neuropathie optique glaucomateuse (Chaine, 2000)

L'examen du fond d'œil permet d'observer la papille ou la tête du nerf optique et tout particulièrement de mettre en évidence une excavation* ou un élargissement d'une excavation

physiologique de la papille par atteinte des fibres optiques au niveau de l'anneau neuro-rétinien de la papille. Au début de la maladie, l'atteinte peut être discrète sous la forme d'une encoche. Ensuite, l'excavation peut progresser jusqu'au stade ultime de disparition complète de l'anneau. D'autres signes peuvent être également observés : pâleur papillaire, hémorragie péripapillaire, disparition des fibres optiques rétiniennes.

III.1.2.4.3. Phase terminale de la neuropathie optique glaucomateuse (Flament, 2002a)

Le patient est alors dans une situation de grande malvoyance et de cécité, caractérisée par un champ visuel très réduit et une papille optique blanche, excavée ; l'acuité visuelle est encore parfois chiffrable.

III.1.2.5. Traitement

III.1.2.5.1. Les collyres disponibles

Parce que la PIO est le paramètre physiologique le plus facilement modulable par une approche pharmacologique, les mesures thérapeutiques consistent à diminuer cette pression pour protéger le nerf optique (Tripathi et *coll.*, 2003).

La PIO dépend de la sécrétion du corps ciliaire, du passage de l'humeur aqueuse à travers la pupille et de ses deux voies majeures d'écoulement : la voie trabéculaire et la voie uvéo-sclérale (Offret et Labetoulle, 2003).
Les collyres antiglaucomateux agissent, selon les molécules :

- en diminuant la sécrétion ciliaire,
- en augmentant la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse :
    - au niveau du trabéculum,
    - au niveau de la voie uvéo-sclérale.

Rappelons que l'œil est sous le contrôle des afférences nerveuses des systèmes sympathique et parasympathique. Une meilleure connaissance des récepteurs impliqués a permis de mieux connaître l'impact exact des différents collyres.

III.1.2.5.1.1. Les collyres cholinergiques

Le système parasympathique, par l'intermédiaire de l'acétylcholine, provoque un myosis (sphincter de l'iris) et la contraction du muscle ciliaire (Offret et Labetoulle, 2003). L'acétylcholine étant immédiatement hydrolysée par la cholinestérase, elle ne peut donc être utilisée en collyre. On utilise alors la pilocarpine (ISOPTO PILOCARPINE®, PILO®, PILOBLOQ®, CARPILO®), à effet cholinergique direct sur les récepteurs muscariniques.

L'action hypotonisante essentielle de la pilocarpine est provoquée par la diminution de la résistance à l'écoulement trabéculaire (Sellem, 2008e). Celle-ci est précisément secondaire à la contraction du muscle ciliaire, qui se transmet au trabéculum, déployant finalement ses mailles pour finalement élargir les espaces inter-trabéculaires. De plus, la pilocarpine abaisse la PIO par diminution du débit sécrétoire ciliaire. *A contrario,* les myotiques réduisent l'évacuation uvéo-sclérale de l'humeur aqueuse, ce qui peut expliquer certaines hypertonies médicamenteuses paradoxales lorsque l'angle est altéré, par exemple à la suite d'un traumatisme.

III.1.2.5.1.2. Les collyres agonistes ou antagonistes du système sympathique.

Le système sympathique, par l'intermédiaire des catécholamines, joue un rôle essentiel dans la sécrétion, la circulation et l'évacuation de l'humeur aqueuse, par une action directe ou indirecte sur les procès ciliaires (Offret et Labetoulle, 2003).

- Les collyres β-bloquants agissent en diminuant la sécrétion active de l'humeur aqueuse par les cellules claires de l'épithélium ciliaire (Sellem, 2008e). Ils préviennent ainsi l'activation de l'enzyme adénylate-cyclase membranaire, essentiellement sur les sites β2-adrénergiques de ces cellules ciliaires. Or, l'adénylate-cyclase transforme l'adénosine triphosphate (ATP) intra-cellulaire en adénosine mono-phosphate (AMP) cyclique qui commande précisément la sécrétion aqueuse. Les β-bloquants provoquent également une moindre ultrafiltration par réduction du débit sanguin capillaire, car ils renforcent le tonus vasculaire α-adrénergique (Nordmann, 2005).

Les β-bloquants utilisés dans le traitement du glaucome sont le timolol (DIGAOL®, GAOPTOL®, GELTIM®, NYOGEL®, NYOLOL®, OPHTIM®, TIMABAK®, TIMOCOMOD®, TIMOPTOL®, AZARGA®, COMBIGAN®, COSOPT®, DUOTRAV®, GANFORT®, XALACOM®, PILOBLOQ®), le cartéolol (CARTEOL®, CARTEABAK®, CARPILO®), le lévobunolol (BETAGAN®), le métipranolol (BETANOL®) et le bétaxolol (BETOPTIC®) (Dorosz, 2010).

- Les collyres contenant des α-agonistes peuvent être sélectifs ou non des sous-types de récepteurs (Sellem, 2008e).

Ainsi, la dipivéphrine (PROPINE®), précurseur de l'adrénaline, est un stimulant non sélectif de l'ensemble des récepteurs du système sympathique. Cette molécule diminue ainsi la sécrétion aqueuse par vasoconstriction ciliaire (effet α1 stimulant), augmente la perméabilité de la voie uvéo-sclérale, a une action sur les flux sanguins intra-oculaires et sur la pression veineuse épisclérale, mais surtout augmente la facilité d'écoulement par stimulation des récepteurs β2 trabéculaires.

Les agonistes α-adrénergiques sélectifs ou α2-adrénergiques (apraclonidine : IOPIDINE®, brimonidine : ALPHAGAN®, COMBIGAN®) réduisent la sécrétion ciliaire de l'humeur aqueuse. La brimonidine augmente également l'élimination uvéo-sclérale.

III.1.2.5.1.3. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Le dorzolamide (TRUSOPT®, COSOPT®) et le brinzolamide (AZOPT®, AZARGA®) réduisent la sécrétion de l'humeur aqueuse par blocage de la sécrétion active de l'humeur aqueuse (Sellem, 2008e). Cet effet est dû à l'inhibition de l'anhydrase carbonique présente dans l'épithélium ciliaire non pigmenté. L'anhydrase carbonique est une enzyme qui catalyse la réaction d'hydratation du gaz carbonique en produisant des bicarbonates. Par diminution de la production de bicarbonates, le pH à l'intérieur de la cellule épithéliale est modifié ; la sortie de sodium s'en trouve bloquée, ce qui diminue les flux liquidiens hors de la cellule épithéliale ciliaire.

III.1.2.5.1.4. Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$

Les prostaglandines dérivent de l'acide arachidonique, acide gras poly-insaturé lié aux phospholipides membranaires (Offret et Labetoulle, 2003). Ce lipide est transformé par la voie de la cyclo-oxygénase en endoperoxydes cycliques qui sont métabolisés en plusieurs familles de molécules dont les prostaglandines et notamment la $PGF_{2\alpha}$ qui a un effet hypotonisant oculaire.

Le latanoprost (XALATAN®), le travoprost (TRAVATAN®) et le bimatoprost (LUMIGAN®) agissent en augmentant la perméabilité de la voie uvéo-sclérale par élargissement des fibres du muscle ciliaire et par des modifications structurales des collagènes de type I et IV via l'intervention de collagénases (Offret et Labetoulle, 2003). Des récepteurs FP des prostaglandines ont notamment été localisés dans cette matrice de collagène.
Cependant, le bimatoprost n'agit pas directement sur les récepteurs FP, contrairement aux deux autres molécules, mais sur des variants de ces récepteurs (Liang et *coll.*, 2008).

Ces analogues agissent également sur l'évacuation trabéculaire (Toris et *coll.*, 2008).
Nous nous intéresserons plus en détail à ces trois molécules dans le chapitre IV.

III.1.2.5.2. Trabéculoplastie (Smeltzer et Bare, 2006)

A l'aide d'un rayon laser, la surface interne du réseau trabéculaire est brûlée, de façon à créer un espace à l'intérieur du trabéculum et à élargir le canal de Schlemm. L'humeur aqueuse peut ainsi s'écouler et la PIO diminuer.

III.1.2.5.3. Sclérostomie (Desmettre, 1997)

La sclérostomie permet de réaliser, avec un laser, une filtration de l'humeur aqueuse par la conjonctive.

III.1.2.5.4. Chirurgie filtrante

La trabéculectomie est une intervention qui consiste à exciser la partie profonde du limbe contenant le trabéculum (Flament, 2002a). Une communication directe est ainsi établie entre la chambre antérieure et l'espace sous-conjonctival, sous la protection d'un volet scléral superficiel.

La chirurgie filtrante non perforante repose essentiellement sur deux techniques.

- La sclérectomie profonde consiste à lever l'obstacle trabéculaire responsable de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse en ôtant le canal de Schlemm et le trabéculum juxtacanaliculaire sans ouverture de la chambre antérieure puisque le réseau trabéculaire le plus interne (trabéculum uvéal et cornéo-scléral) est laissé intact (Hamard et *coll.*, 1999). L'humeur aqueuse s'écoule ainsi de la chambre antérieure vers les espaces sous conjonctivaux au travers de cette fine membrane trabéculaire résiduelle. L'absence d'ouverture de la chambre antérieure met à l'abri des complications potentielles de la trabéculectomie (athalamie, décollement choroïdien, infection, …).
- La viscocanalostomie a pour but de créer un passage par lequel l'humeur aqueuse puisse atteindre le canal de Schlemm directement puis quitter l'œil par la voie physiologique normale sans traverser le filtre trabéculaire (Carassa, 1998). Ceci est réalisé en créant une "chambre" dans l'épaisseur de la sclère. Il y a une communication directe entre le canal de Schlemm et la chambre antérieure par une "fenêtre" créée juste en avant du trabéculum dans laquelle la membrane de Descemet* est restée intacte. L'humeur aqueuse peut entrer dans la "chambre" en traversant cette membrane et quittera l'œil en passant directement dans le canal de Schlemm. L'injection d'un produit visqueux dans les deux extrémités ouvertes du canal de Schlemm a pour but d'ouvrir la lumière du canal et de ses canaux efférents afin que l'humeur aqueuse les rejoigne plus facilement.

III.1.2.5.5. Cyclo-affaiblissement (Chaine, 2000)

En cas de glaucome évolué, les techniques de cyclo-affaiblissement par le laser ou le froid permettent de limiter la sécrétion d'humeur aqueuse en agissant directement sur le corps ciliaire.

III.1.3. Autres formes cliniques du glaucome chronique à angle ouvert

Il existe d'autres formes cliniques pouvant être rapprochées du glaucome chronique à angle ouvert, car leur symptomatologie et leur évolution sont relativement similaires ; les plus importantes sont (Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France, 2004) :

- le glaucome du myope* fort : de diagnostic difficile du fait des modifications de la papille et du champ visuel chez le sujet myope ;
- le glaucome juvénile : survenant avant 40 ans, d'évolution souvent rapide et sévère. Il présente un caractère héréditaire marqué (dont un des gènes responsables a récemment été localisé sur le chromosome 1) ;

- le glaucome cortisonique, développé ultérieurement.

III.1.4. Le glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen

III.1.4.1. Epidémiologie

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, sa prévalence varie selon l'origine ethnique (Chaine, 2000). En effet, chez les Esquimaux, la prévalence est 30 fois plus élevée qu'en Europe, en raison des particularités anatomiques, et notamment de l'étroitesse de la chambre antérieure.
Le glaucome par fermeture de l'angle est également plus fréquent chez la femme.
Il existe des facteurs de risque dans cette affection comme les antécédents familiaux, l'existence d'une cataracte ou d'un diabète (Sellem, 2008b).
De plus, certaines prédispositions anatomiques sont nécessaires à la survenue d'un glaucome primitif à angle fermé :

- un raccourcissement de la longueur axiale du globe ;
- une diminution du diamètre cornéen et du rayon de courbure de la cornée ;
- l'augmentation de l'épaisseur et de la laxité zonulaire du cristallin (augmentant avec l'âge), qui diminue la profondeur de la chambre antérieure ;
- l'étroitesse de la chambre antérieure : lorsque la profondeur de la chambre antérieure est inférieure à 1,8 mm, le risque de fermeture de l'angle est élevé, et reste encore possible jusqu'à 2,5 mm (Chaine, 2000) ;
- un angle irido-cornéen étroit (Sellem, 2008b).

III.1.4.2. Physiopathologie : les mécanismes de fermeture de l'angle

III.1.4.2.1. Le blocage pupillaire

- Sur un œil anatomiquement prédisposé, le blocage pupillaire (figure 15) joue un rôle déterminant dans le déclenchement de la fermeture (Chaine, 2000). Lorsque la pupille est en position intermédiaire (semi-mydriase), l'iris peut s'adosser au cristallin et donc faire obstacle au circuit normal de l'humeur aqueuse. Cette dernière va s'accumuler dans la chambre postérieure (Sellem, 2008b). Il se crée alors un gradient de pression entre chambres postérieure et antérieure puisque la pression devient plus élevée dans la chambre postérieure. La racine de l'iris est alors poussée en avant, va s'accoler à la périphérie de la cornée et fermer l'angle irido-cornéen, c'est le blocage prétrabéculaire (Chaine, 2000).

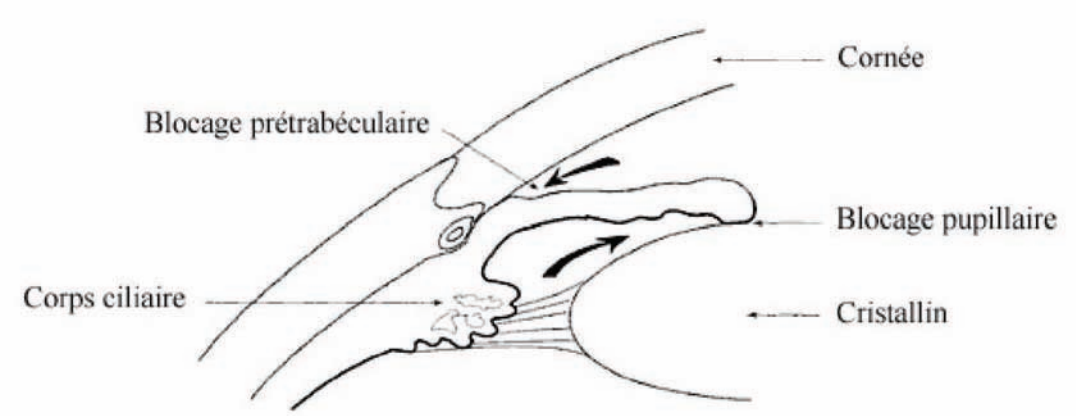


Figure 15 : Schéma représentatif des blocages pupillaire et prétrabéculaire, d'après (Chaine, 2000).

La dilatation pupillaire modérée est la cause la plus importante de bloc pupillaire (Schrooyen, 2007). Classiquement, le bloc n'apparaît pas lorsque la pupille est en cours de dilatation, celle-ci se faisant trop rapidement, mais apparaît lors du retour lent à la taille normale, la pupille restant longtemps en semi-mydriase.

- Facteurs déclenchants

Lorsque la pupille est en dilatation moyenne, la force physique plaquant l'iris sur le cristallin est maximale, et bloque le franchissement aqueux de la pupille (Sellem, 2008b). Dans les globes prédisposés, la semi-mydriase est donc une circonstance anatomique très favorable à la survenue d'un bloc pupillaire.
- Ainsi, le stress, accompagné de sa décharge adrénergique dilatant la pupille, est parfois rapporté par les patients présentant un bloc pupillaire. De la même façon, l'émotion, la douleur et la peur peuvent précipiter la semi-mydriase par un effet sympathomimétique indirect (Schrooyen, 2007).
- Le passage d'une ambiance fortement éclairée à la pénombre (relâchement du sphincter), le froid et certains exercices physiques sont aussi régulièrement signalés comme facteurs déclenchants du bloc pupillaire (Sellem, 2008b).
- Toute une série de médicaments peuvent induire une mydriase plus ou moins importante et provoquer, sur un terrain prédisposé, la fermeture de l'angle par blocage pupillaire (Chaine, 2000) :
    - les collyres mydriatiques (parasympatholytiques du type atropine, homatropine, tropicamide…, sympathomimétiques du type néosynéphrine, dipivéphrine) qui sont formellement contre-indiqués en cas d'antécédents de glaucome par fermeture de l'angle ;
    - les médicaments à action anticholinergique ou adrénergique susceptibles d'inhiber le muscle du sphincter de l'iris ou de stimuler le muscle dilatateur de l'iris ;
    - l'anesthésie générale (stress + prémédication à l'atropine + parasympatholytiques ou adrénergiques), cause classique de glaucome aigu.

- Mécanisme du glaucome par blocage pupillaire (figure 16) :

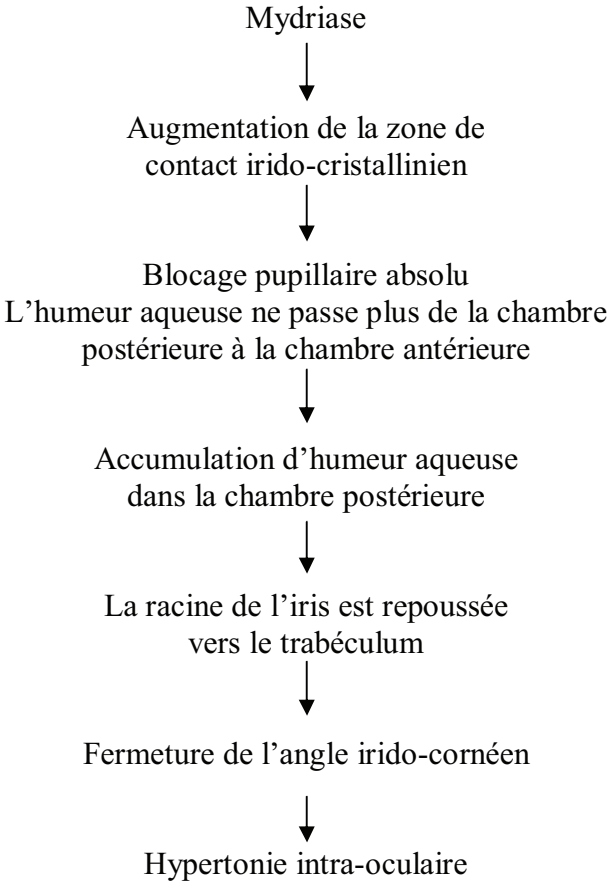


Figure 16 : Schéma représentatif des étapes menant au blocage pupillaire, d'après (Flament, 2002a).

III.1.4.2.2. L'iris-plateau (Sellem, 2004)

L'iris-plateau s'exprime cliniquement comme le glaucome par bloc pupillaire, mais le mécanisme de la fermeture en est très différent : la perforation irienne est théoriquement inefficace, puisqu'il n'y a pas ici de déséquilibre de pression entre les chambres antérieure et postérieure. D'ailleurs, la chambre antérieure est normalement profonde lorsque l'angle se ferme. L'étroitesse périphérique constitutionnelle de l'angle est provoquée, non pas par une anomalie irienne propre, mais par un ancrage anormalement antérieur d'un corps ciliaire souvent très épais, avec des procès ciliaires eux-mêmes basculés vers l'avant. Cette caractéristique est habituellement bilatérale.

III.1.4.2.3. Le bloc ciliaire (Sellem, 2008b)

Dans cette pathologie, l'humeur aqueuse ne passe plus de la chambre postérieure à la chambre antérieure, mais est déviée dans le vitré et/ou dans les espaces rétro-vitréens. Le bloc irido-

cilio-lenticulaire* se trouve ainsi propulsé vers l'avant, provoquant une athalamie* et une fermeture de l'angle.

Le mécanisme précis de cette déviation postérieure du flux sécrétoire ciliaire reste à être établi. Mais ce glaucome nécessite simultanément :

- une prédisposition anatomique, avec conjonction d'une petite longueur axiale oculaire, d'une insertion cristallinienne antérieure et la présence habituelle de goniosynéchies* ;
- un facteur déclenchant, presque toujours une ouverture chirurgicale du globe, exceptionnellement une prescription de myotiques ou une iridotomie.

A l'examen, la chambre antérieure est pratiquement inexistante, le cristallin est très près de la cornée, et l'iridotomie éventuelle est patente. Les procès ciliaires sont basculés très antérieurement.

III.1.4.2.4. Nanophtalmos (Sellem, 2004)

Le nanophtalmos est exceptionnel. Il s'agit d'une forme pure de microphtalmie, toujours bilatérale, souvent familiale, qui survient chez des patients très fortement hypermétropes* présentant une petite cornée et un cristallin « normal ». La sclère est épaissie et anormalement dense.
Avec la croissance du cristallin, la chambre antérieure devient plus étroite.

III.1.4.3. Clinique (Chaine, 2000)

Il s'agit le plus souvent d'un sujet âgé, de sexe féminin, volontiers hypermétrope. Les signes fonctionnels sont bruyants : douleur oculaire intense, accompagnée de céphalées du même côté, baisse brutale d'acuité visuelle, photophobie, larmoiement, avec souvent nausées et/ou vomissements.
L'examen au biomicroscope retrouve, du côté atteint, une hyperhémie conjonctivale avec cercle périkératique, un œdème cornéen, une chambre antérieure étroite et une pupille en semi-mydriase aréflexique. Le tonus oculaire est très élevé.

III.1.4.4. Traitement

Le glaucome par fermeture de l'angle est une urgence médicale qui nécessite une hospitalisation en ophtalmologie (Chaine, 2000). Le traitement consiste à lever le plus rapidement possible la compression de la tête du nerf optique (Flament, 2002a).

Le traitement systémique de la crise de glaucome par fermeture de l'angle commence par l'utilisation de médicaments hypotenseurs sous la forme :

- d'agents osmotiques comme le Mannitol® 20% à la posologie de 250 à 500 mL par voie veineuse à passer en 20 minutes (Chaine, 2000). Il crée un gradient de pression osmotique entre le système sanguin péri-oculaire et les milieux intra-oculaires, ce qui provoque une déshydratation, en particulier du vitré. Son utilisation ne se fait qu'en milieu hospitalier ;

- d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme l'acétazolamide (DIAMOX®) : il agit en diminuant la production d'humeur aqueuse (Nordmann, 2005). Il est employé en urgence par voie intraveineuse à la posologie usuelle de 5 à 10 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans et de 1 à 2 g par jour chez l'adulte. L'abaissement de la PIO est de 20 à 40% avec un pic d'activité au bout de 30 minutes et une durée d'action d'environ 4 heures. Il peut également être utilisé par voie orale à la posologie usuelle de 5 à 10 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans et de 250 à 500 mg par jour chez l'adulte (Vidal®, 2011).

Dans le cas d'un blocage pupillaire, le traitement local comporte l'utilisation de myotiques parasympathomimétiques destinés à lever ce blocage, en luttant contre la mydriase, de manière à rouvrir l'angle irido-cornéen et à rétablir l'évacuation de l'humeur aqueuse (Flament, 2002a). Le collyre myotique, à base de pilocarpine, aura également pour effet de bien tendre et d'amincir la partie de l'iris à percer, de façon à réaliser une iridotomie au laser (Detry-Morel, 2002) (figure 17).
L'iridotomie au laser ne sera d'aucune utilité si le glaucome n'est pas en relation avec un blocage pupillaire. Elle permet de réaliser une ouverture dans l'iris pour lever le blocage (Smeltzer et Bare, 2006).

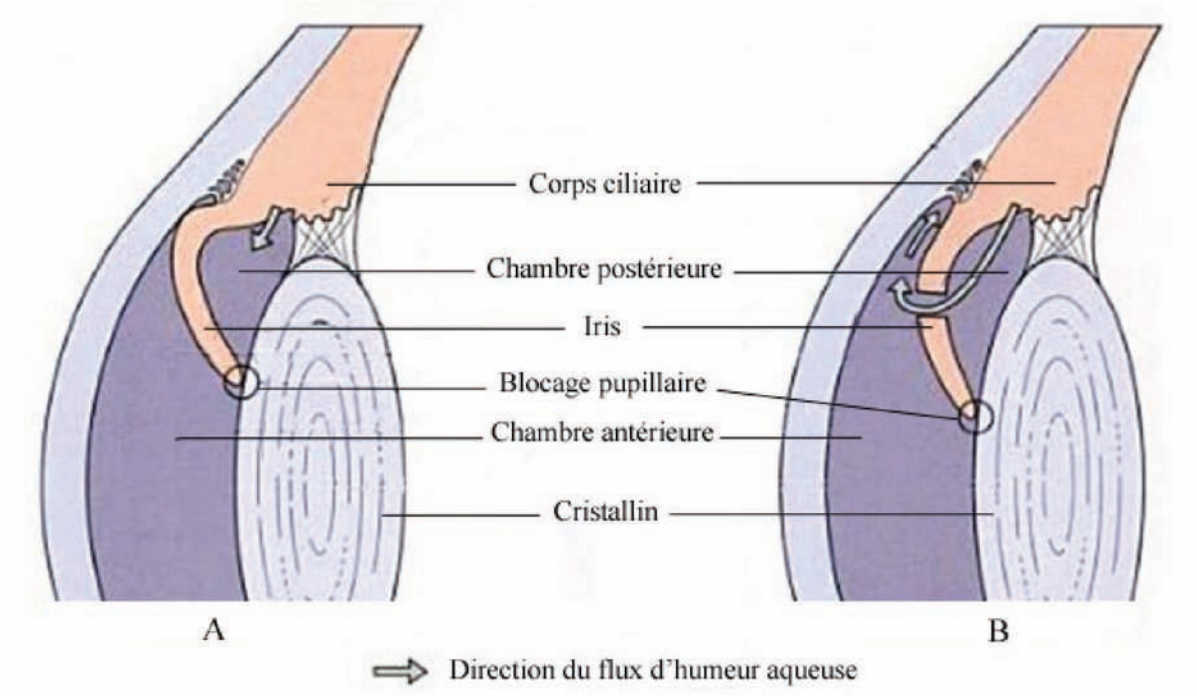


Figure 17 : A : Représentation schématique du blocage pupillaire et de la fermeture de l'angle ; B : Schéma représentatif de l'ouverture de l'angle suite à une iridotomie, d'après (Batterbury et Bowling, 2005b).

L'œil devra être toujours être préalablement hypotonisé avant l'intervention à l'aide d'un collyre α2 agoniste tel que l'apraclonidine (IOPIDINE®) ou la brimonidine (ALPHAGAN®) qui permettra de diminuer très significativement l'incidence et l'importance des pics tensionnels post-laser mais aussi la fréquence des hyphémas* du fait de leur effet vasoconstricteur (Detry-Morel, 2002). On instillera une seconde goutte de l'un de ces deux

collyres immédiatement après avoir achevé le traitement. Sauf problème, le patient pourra rentrer à son domicile avec un collyre corticoïde local et un collyre AINS durant une semaine pour le 1er et deux semaines pour le second.

L'iridectomie chirurgicale consiste en une ablation partielle de l'iris (Detry-Morel, 2002). Elle garde encore ses indications sur des yeux très inflammatoires, qui viennent de faire une crise aiguë de fermeture de l'angle et qui présentent un œdème de cornée, une importante réaction inflammatoire en chambre antérieure et une hypertonie oculaire majeure qui ne cède pas sous un traitement médical. On peut enfin, dans de très rares cas, être conduit à proposer une iridectomie chirurgicale sur des yeux possédant des chambres antérieures extrêmement étroites, tellement étroites d'ailleurs qu'elles rendent la réalisation de l'iridotomie au laser quasi impossible sans risquer de léser l'endothélium cornéen.

La gonioplastie à l'argon (encore appelée iridoplastie ou iridorétraction périphérique) peut être pratiquée lors d'un glaucome par fermeture de l'angle dans le cas d'un iris-plateau ou d'un nanophtalmos (Sellem, 2008b). Cette technique permet, dans la majorité des cas, la résolution définitive des crises en provoquant un aplatissement et une rétraction postérieure de l'iris. Elle peut éventuellement être répétée. La tendance actuelle est toutefois d'y associer aussi une iridotomie pour lever une éventuelle composante pupillaire associée.

Enfin, dans le cas d'un bloc ciliaire, les médicaments administrés par voie locale sont des mydriatiques qui permettent de créer un espace entre le cristallin et le corps ciliaire et le déplacement vers l'arrière du bloc irido-cilio-lenticulaire (Schnyder et Dahan, 2005). Si le traitement médical ne suffit pas, une intervention au laser ou à la chirurgie est pratiquée afin de créer une communication entre le vitré et la chambre postérieure, et, si possible, avec la chambre antérieure également. Parfois, l'extraction du cristallin est nécessaire.

III.1.5. Glaucome congénital (Chaine, 2000)

Le glaucome congénital recouvre un ensemble d'affections dont certaines sont primitives, par anomalie de développement embryonnaire de l'angle irido-cornéen, et les autres secondaires à une autre affection congénitale oculaire, ou générale.

III.1.5.1. Glaucome congénital primitif

C'est une maladie rare et grave, bilatérale dans 80% des cas, de transmission héréditaire. Il est présent dès la naissance dans un tiers des cas, ou diagnostiqué au cours de la première année.

La photophobie, accompagnée parfois de blépharospasme*, d'un larmoiement clair, doit attirer l'attention. A l'examen, on peut observer des modifications du globe par distension sous l'effet de l'hypertonie comme une augmentation du diamètre de la cornée ou des vergetures. La cornée peut prendre un aspect opaque, bleuté, avec constitution d'un œdème. L'augmentation du volume du globe peut être évidente dès l'inspection.

Le traitement chirurgical doit être rapide.

III.1.5.2. Glaucome congénital associé

Les glaucomes peuvent être associés à d'autres anomalies oculaires (embryotoxon* postérieur, syndrome d'Axenfeld*, les anomalies de Rieger*, l'aniridie*, le syndrome de Peters*).
Des anomalies extra-oculaires peuvent également être associées à un glaucome congénital (angiomatose de Sturge-Weber-Krabbe*, neurofibromatose de von Recklinghausen*, syndrome de Pierre Robin*).

III.1.6. Glaucomes secondaires

Ils se définissent par une hypertonie secondaire à une autre affection oculaire.

III.1.6.1. Glaucome néovasculaire

Le glaucome néovasculaire fait suite à une ischémie rétinienne chronique et importante (Chaine, 2000). Des néovaisseaux et du tissu fibreux viennent envahir l'angle irido-cornéen, et cette membrane fibrovasculaire vient faire obstacle à l'évacuation de l'humeur aqueuse.

- Les causes d'ischémie rétinienne responsables de l'apparition de néovaisseaux sont multiples, mais les plus fréquentes sont la rétinopathie diabétique et l'occlusion de la veine centrale de la rétine de type ischémique.

- Cliniquement, le glaucome néovasculaire associe des douleurs oculaires, du fait de l'hypertonie, un œdème cornéen, une dilatation des vaisseaux épiscléraux et des néovaisseaux iriens (rubéose irienne).

- Le traitement médical repose sur la prescription de collyres hypotonisants, de mydriatiques et de corticoïdes.

Une photocoagulation* des zones ischémiques, un affaiblissement du corps ciliaire seront éventuellement proposés, voire une solution chirurgicale (Chaine, 2000).
A noter que les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF se montrent particulièrement efficaces pour stopper et faire régresser la rubéose (Sellem, 2008c).

III.1.6.2. Glaucome pigmentaire

Le glaucome pigmentaire complique le syndrome de dispersion pigmentaire qui atteint surtout les hommes jeunes, le plus souvent myopes (Chaine, 2000). Le pigment provient de l'iris, responsable cliniquement de zones d'atrophie irienne, et se disperse au niveau de l'endothélium cornéen, de la zonule et de l'angle irido-cornéen.

III.1.6.3. Glaucome pseudo-exfoliatif (Chaine, 2000)

Le syndrome pseudo-exfoliatif se caractérise par des dépôts de matériel fibrillaire dans différents organes (cœur, foie, poumons, œil, reins…). Il touche essentiellement les sujets âgés. Ces dépôts, blanchâtres, s'installent sur les structures de la chambre antérieure, et peut se compliquer d'un glaucome. Ils s'observent sur le pourtour pupillaire et sur la capsule antérieure du cristallin sous forme de couronne.

III.1.6.4. Glaucome post-traumatique (Chaine, 2000)

Après une contusion oculaire, un saignement dans la chambre antérieure peut engendrer une hypertonie qui, en l'absence de traitement, peut se compliquer d'infiltration hématique de la cornée.

III.1.6.5. Glaucome secondaire à une uvéite

Le mécanisme de la survenue d'une hypertonie intra-oculaire n'est pas univoque (Sellem, 2008c) :

- augmentation de la résistance à l'écoulement par les produits de l'inflammation (cellules inflammatoires, fibrine, …) libérés dans l'humeur aqueuse ;
- atteinte inflammatoire directe du trabéculum (« trabéculite ») ;
- formation de goniosynéchies…

Les origines de l'uvéite sont diverses (virus, sarcoïdose*, maladie de Behçet*, arthrite chronique…) (Chaine, 2000).

III.1.6.6. Glaucome d'origine cristallinienne

Le cristallin peut être responsable d'une hypertonie intra-oculaire lorsqu'il se déplace ou lors de l'évolution d'une cataracte très évoluée (Sellem, 2008c). Les masses cristalliniennes encombrent l'angle irido-cornéen ou sont à l'origine d'une réaction inflammatoire (Chaine, 2000).
Les luxations du cristallin, traumatiques ou spontanées, peuvent être également responsables d'hypertonie.

III.1.6.7. Tumeurs de l'uvée (Chaine, 2000)

Les tumeurs de l'uvée peuvent provoquer une hypertonie intra-oculaire en bloquant l'angle irido-cornéen, soit directement par la tumeur, soit indirectement par les structures refoulées en avant.

III.1.6.8. Glaucome médicamenteux

Certains médicaments peuvent favoriser la survenue d'un glaucome (voir paragraphes III.2, III.3 et III.4).

III.2. Médicaments pouvant induire un glaucome à angle fermé

III.2.1. Agonistes adrénergiques

Les sympathomimétiques α1 stimulent le dilatateur de la pupille et induisent une mydriase, pouvant précipiter une fermeture de l'angle irido-cornéen chez certains patients prédisposés (Schrooyen, 2007).

MYDRIASERT® est un collyre à base de phényléphrine. Il est utilisé comme dilatateur de la pupille afin de pratiquer un examen du fond d'œil (Schrooyen, 2007).
La phényléphrine en injectable (NEOSYNEPHRINE AP-HP®) traite les états lipothymiques* sans cause organique par action sympathomimétique, essentiellement sur les récepteurs α-adrénergiques (Tripathi et *coll.*, 2003).
La phényléphrine est également présente dans le collyre BOROCLARINE® pour ses propriétés vasoconstrictives et décongestionnantes (Pozzi et *coll.*, 2002).

L'étiléfrine (EFFORTIL®), la midodrine (GUTRON®) et la théodrénaline (PRAXINOR®) sont indiquées dans le traitement des hypotensions orthostatiques pour leur action vasoconstrictive. Ce sont des sympathomimétiques utilisés par voie orale contre-indiqués en cas de risque de glaucome à angle fermé (Pozzi et *coll.*, 2002).

La synéphrine est une molécule présente dans certains collyres (DACRYOBORALINE®, DACRYNE®, UVICOL®) et possède les mêmes effets sympathomimétiques α1 que la phényléphrine (Pozzi et *coll.*, 2002).

L'épinéphrine correspond à l'adrénaline (Tripathi et *coll.*, 2003). Elle est utilisée en injectable dans le traitement des réactions allergiques et des chocs anaphylactiques* (ANAPEN®, ANAHELP®) et également en anesthésie (ALPHACAINE-N®, ALPHACAINE-SP®, XYLOCAINE ADRENALINEE®…).

L'éphédrine injectable est indiquée dans le traitement de l'hypotension liée à l'anesthésie.

Pour traiter la congestion nasale, des vasoconstricteurs sympathomimétiques sont utilisés tels que la pseudoéphédrine (DOLIRHUME®, RHINADVIL®, SUDAFED®, ACTIFED RHUME®, ACTIFED JOUR ET NUIT®, HUMEX RHUME®, RHINUREFLEX®, …), la naphazoline (DERINOX®), le tuaminoheptane (RHINOFLUIMUCIL®), l'éphédrine (RHINAMIDE®, RHINO-SULFURYL®), la phényléphrine (HEXARHUME®), l'oxymétazoline (DETURGYLONE®, PERNAZENE®, ATURGYL®) (Tripathi et *coll.*, 2003 ; Anonyme, 2008).

Le COLLYRE BLEU LAITER® contient également de la naphazoline (Schrooyen, 2007). Il est prescrit en cas d'irritations conjonctivales non infectieuses grâce aux propriétés vasoconstrictives oculaires et décongestionnantes de la molécule.

La XYLOCAINE® à la naphazoline possède elle aussi des propriétés vasoconstrictives (Schrooyen, 2007).

Le méthylphénidate (RITALINE®) est un stimulant du système nerveux central et augmenterait les concentrations des mono-amines (dopamine et noradrénaline). Le glaucome constitue une contre-indication à son utilisation (Anonyme, 2008).

Le bupropion (ZYBAN®) est un médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine. C'est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Il augmente donc les concentrations de ces mono-amines dans la fente synaptique et pourrait donc précipiter un glaucome à angle fermé par son action sympathomimétique (Anonyme, 2008).
Cependant, d'après certains auteurs, le bupropion n'a pas d'effet sur la PIO que ce soit après une administration unique du médicament ou après plusieurs administrations chez des volontaires sains (Ghibellini et *coll.*, 2009).

La dipivéphrine (PROPINE®), un précurseur d'épinéphrine, est un collyre sympathomimétique non sélectif doué de propriétés antiglaucomateuses mais entraîne une mydriase par son effet α1 stimulant sur les récepteurs du muscle dilatateur de l'iris (Dorosz, 2010).

L'apraclonidine (IOPIDINE®) est un antiglaucomateux agoniste préférentiel des récepteurs α2 adrénergiques. Elle peut donc provoquer une mydriase car la molécule n'est pas totalement sélective (Pozzi et *coll.*, 2002).

Le salbutamol est un agoniste adrénergique β2-spécifique, utilisé par inhalation ou nébulisation dans le traitement de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, afin de provoquer une bronchodilatation.
Lorsqu'il est pulvérisé accidentellement dans l'œil, le salbutamol peut augmenter la production d'humeur aqueuse par son effet β2-sympathomimétique (Tripathi et *coll.*, 2003). En effet, il peut être absorbé à travers la cornée et la conjonctive. Une dilatation partielle de la pupille se produit alors et cela va provoquer un blocage pupillaire. Dans ces conditions, l'humeur aqueuse ne peut plus circuler de la chambre postérieure à la chambre antérieure car la périphérie de l'iris est repoussée en avant et contre le trabéculum, ce qui obstrue les voies de drainage de l'humeur aqueuse.
Cette forme de glaucome à angle fermé se produit probablement plus fréquemment chez les patients présentant des prédispositions anatomiques comme un angle irido-cornéen étroit ou une chambre antérieure peu profonde.
Afin de prévenir ce risque, il est recommandé aux patients d'utiliser une chambre d'inhalation ou un nébuliseur avec un masque correctement placé et ajusté, dans le but de diminuer l'absorption potentielle du salbutamol à travers la cornée et la conjonctive. Des lunettes de protection peuvent avoir un effet bénéfique supplémentaire.

Les substances dopaminergiques possèdent à fortes doses des propriétés sympathomimétiques et peuvent augmenter la PIO (Pozzi et *coll.*, 2002). Les antiparkinsoniens renfermant de la lévodopa (MODOPAR®, SINEMET®, STALEVO®) sont donc contre-indiqués en cas de

glaucome à angle fermé et doivent être administrés avec prudence en cas de glaucome à angle ouvert, avec surveillance de la PIO.

III.2.2. Parasympathomimétiques

La pilocarpine a des propriétés cholinergiques, c'est un parasympathomimétique comme nous l'avons vu précédemment.
Bien que cette molécule soit utilisée dans le traitement du glaucome, elle peut paradoxalement provoquer une crise aiguë de glaucome à angle fermé par bloc ciliaire ; l'iris et le cristallin sont repoussés vers l'avant, obstruant complètement l'angle irido-cornéen (Tripathi et *coll.*, 2003). De plus, la pilocarpine peut aussi diminuer la sortie de l'humeur aqueuse à travers la voie uvéo-sclérale par contraction ou congestion du muscle ciliaire.

D'après Pozzi et ses collaborateurs, les anticholinestérasiques (exemples : REMINYL®, EXELON®, MESTINON®…) sont capables de provoquer une crise de glaucome par fermeture de l'angle (Pozzi et *coll.*, 2002). Par action paradoxale, ils pourraient induire ou provoquer un blocage pupillaire en raison d'un contact très étroit entre l'iris et le cristallin.

III.2.3. Parasympatholytiques et principaux médicaments à effet anticholinergique

III.2.3.1. Parasympatholytiques

Les médicaments parasympatholytiques agissent en occupant les récepteurs muscariniques postsynaptiques de l'acétylcholine (Schrooyen, 2007). Ils provoquent un relâchement du sphincter de la pupille.
Ils entraînent donc une mydriase, pouvant provoquer une crise de glaucome à angle fermé en particulier chez les patients prédisposés.

Le tropicamide (TROPICAMIDE FAURE®, MYDRIASERT®, MYDRIATICUM®) est un anticholinergique utilisé localement pour provoquer une mydriase dans le but de pratiquer un examen du fond d'œil ou dans un but thérapeutique en pré-opératoire et avant photocoagulation (Tripathi et *coll.*, 2003). Il peut être associé à la phényléphrine lors de l'examen du fond d'œil.

L'homatropine (ISOPTO-HOMATOPRINE®) ainsi que le cyclopentolate (SKIACOL®) sont également des mydriatiques anticholinergiques.

L'atropine est utilisée par voie générale comme antispasmodique, anti-arythmique (traitement de la bradycardie) et également en anesthésie.

Le bromure d'ipratropium (ATROVENT®, BRONCHODUAL®) et le bromure de tiotropium (SPIRIVA®) sont des bronchodilatateurs parasympatholytiques. Ils sont utilisés par voie inhalée dans les traitements de l'asthme et des broncho-pneumopathies. Par leur action anticholinergique, ils peuvent donc provoquer une mydriase et ensuite un glaucome à angle

fermé par blocage pupillaire. Les voies de drainage de l'humeur aqueuse seront donc obstruées en cas de pulvérisation oculaire accidentelle.
Les recommandations afin de diminuer le risque de glaucome par fermeture de l'angle sont les mêmes que pour le salbutamol et l'association de bromure d'ipratropium et de salbutamol (COMBIVENT®) augmente ce risque.
Le premier cas rapporté dans la littérature concernait une femme âgée de 69 ans, traitée par l'association de ces deux molécules en raison d'une maladie obstructive des voies respiratoires (Packe et *coll.*, 1984). Le traitement était administré quatre fois par jour par aérosol à l'aide d'un masque. Un jour après l'instauration du traitement, la patiente s'est plainte d'une vision floue et de douleurs oculaires. L'examen ophtalmologique a révélé, sur chaque œil, un œdème cornéen, une congestion du limbe, une augmentation de la PIO et une mydriase ; un glaucome à angle fermé a été diagnostiqué. Les symptômes se sont rapidement améliorés après un traitement associant acétazolamide en IV, pilocarpine en collyre et un analgésique.
Les auteurs ont suggéré que, chez cette patiente, le glaucome a probablement été provoqué par la pénétration oculaire des bronchodilatateurs via la diffusion de gouttelettes d'aérosols autour du masque. Le bromure d'ipratropium aurait provoqué la mydriase et bloqué le drainage de l'humeur aqueuse. Quant au salbutamol, il aurait aggravé la situation en augmentant la production de l'humeur aqueuse.

Compte tenu de l'utilisation courante de cette association d'aérosols bronchodilatateurs bêta-mimétiques et anticholinergiques, en situation d'urgence, dans le traitement des crises d'asthme aigu sévère et des poussées de bronchopathies chroniques obstructives, certains auteurs proposent que leur administration devrait être systématiquement accompagnée de mesures préventives (masque d'inhalation étanche et port de lunettes étanches) pour empêcher la diffusion des gouttelettes en dehors du masque et leur pénétration oculaire (De Saint Jean et *coll.*, 2000).

Le tiémonium (VISCERALGINE®) est un antispasmodique anticholinergique indiqué dans le traitement des douleurs gynécologiques, urinaires ou liées à des troubles du tube digestif ou des voies biliaires. Il peut être associé à la colchicine (COLCHIMAX®) afin de diminuer les effets indésirables digestifs de cette dernière.
LIBRAX® contient un antispasmodique anticholinergique, le clidinium.
La scopolamine (SCOBUREN®, SCOPODERM TTS®) et la dihexyvérine (SPASMODEX®) sont également des antispasmodiques qui possèdent des propriétés anticholinergiques.
Par leur action parasympatholytique, ces produits sont donc susceptibles d'induire un glaucome à angle fermé en induisant une mydriase (Schrooyen, 2007 ; Pozzi et *coll.*, 2002).
En effet, Rodor et ses collaborateurs ont rapporté cinq cas de mydriase secondaire à l'utilisation de dispositifs transdermiques à base de scopolamine (Rodor et *coll.*, 1989).
De plus, d'autres auteurs ont relaté un cas de glaucome à angle fermé chez une femme de 58 ans quatre jours après l'application d'un patch de scopolamine (Hamill et *coll.*, 1983).
Cependant, d'après Maus et ses collaborateurs, l'utilisation des dispositifs transdermiques à base de scopolamine est sans danger chez les patients atteints d'un glaucome à angle ouvert (Maus et *coll.*, 1994).
En ce qui concerne l'utilisation de scopolamine par voie parentérale, la mydriase et l'augmentation de PIO n'apparaissent que chez un très petit pourcentage de sujets normaux (Mehra et *coll.*, 1965). En effet, une étude réalisée sur 100 patients sans atteinte glaucomateuse a révélé que 9% d'entre eux présentait une mydriase et 5% une hypertension intra-oculaire après l'administration de scopolamine injectable. De plus, son utilisation chez

10 patients glaucomateux n'a pas entraîné d'augmentation de la taille de la pupille ni de la PIO.

L'oxybutynine (DITROPAN®, DRIPTANE®) est un antispasmodique urinaire de type anticholinergique.
Pendant un traitement de l'incontinence urinaire par l'oxybutynine à la posologie de 2,5 mg deux fois par jour, une femme âgée de 80 ans s'est plainte d'une baisse de la vue et d'un œil gauche rouge et douloureux (Sung et Corridan, 1998). La cornée gauche était brumeuse, les chambres antérieures étaient étroites et la pupille gauche était fixe et en semi-mydriase. La patiente avait également une cataracte bilatérale. La PIO gauche était de 56 mm Hg et la droite de 14 mm Hg. Un glaucome aigu à angle fermé a été diagnostiqué.
Un traitement associant acétazolamide en IV et pilocarpine en collyre a été initié. Une iridotomie bilatérale a ensuite été réalisée. L'acuité visuelle s'est améliorée et la PIO gauche s'est normalisée deux semaines plus tard.
La toltérodine (DETRUSITOL®) est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques, également utilisée dans le traitement de l'incontinence urinaire.
Le glaucome à angle fermé constitue une contre-indication de l'utilisation de ces deux dernières molécules (Pozzi et *coll.*, 2002 ; Schrooyen, 2007).

Les antiparkinsoniens symptomatiques, qui sont utilisés pour contrecarrer l'exacerbation du système parasympathique (hyperactivité cholinergique) responsable des tremblements, sont également des anticholinergiques centraux (Pozzi et *coll.*, 2002).
Les molécules concernées sont : le bipéridène (AKINETON LP®), le trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE LP®) et la tropatépine (LEPTICUR®, LEPTICUR PARK®).

III.2.3.2. Médicaments ayant des effets indésirables anticholinergiques

Le disopyramide (ISORYTHM®, RYTHMODAN®) est un anti-arythmique de la classe Ia de Vaughan Williams qui possède des propriétés anticholinergiques (Pozzi et *coll.*, 2002).

Des cas de fermeture simultanée bilatérale ont été rapportés chez des patients au décours d'une anesthésie générale (non destinés à une chirurgie oculaire) (Pozzi et *coll.*, 2002).
Avant une anesthésie générale, il semblerait prudent d'estimer la profondeur de la chambre antérieure afin d'identifier les patients à risque.

Les antihistaminiques H1 anticholinergiques et volontiers sédatifs sont prescrits dans le traitement des réactions allergiques cutanées ou muqueuses (conjonctivite, urticaire, rhinite…), des affections dermatologiques prurigineuses ou encore comme antinaupathiques, antitussifs, anxiolytiques.
Les molécules concernées sont (Pozzi et *coll.*, 2002) :

- l'alimémazine (THERALENE®),
- l'acéprométazine (MEPRONIZINE®, NOCTRAN®),
- la carbinoxamine (ALLERGOFON®),
- la méquitazine (PRIMALAN®),
- la prométhazine (PHENERGAN®, FLUISEDAL®, RHINATHIOL PROMETHAZINE®),
- l'acéprométazine (NOCTRAN®),
- l'hydroxyzine (ATARAX®),

- l'oxomémazine (TOPLEXIL®),
- la phéniramine (FERVEX®) et ses dérivés comme la chlorphénamine (HEXAPNEUMINE®, BRONCALENE®, RHINOFEBRAL®, HUMEX RHUME®, HEXARHUME®, ACTIFED ETATS GRIPPAUX®) ou encore la dexchlorphéniramine (POLARAMINE®, CELESTAMINE®),
- la triprolidine (ACTIFED RHUME®),
- le piméthixène (CALMIXENE®),
- la doxylamine (DOLIRHUME PRO®, DONORMYL®),
- la phényltoloxamine (BIOCIDAN® pulvérisation nasale),
- la cyproheptadine (PERIACTINE®),
- la méclozine (AGYRAX®),
- la diphénhydramine (ACTIFED JOUR ET NUIT®, NAUTAMINE®, …),
- et le diménhydrinate (NAUSICALM®, MERCALM®, …).

Ces produits bloquent les récepteurs H1 périphériques et vont inhiber, en partie ou totalement, les effets de l'histamine c'est-à-dire la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire et préviennent donc la réaction œdémateuse (Travkine et Viennet, 2008). Ils inhibent aussi la contraction des fibres lisses digestives et bronchiques. Ils bloquent également les récepteurs H1 centraux, d'où la sédation et l'effet anxiolytique.
Cependant, ils possèdent également des effets anticholinergiques et peuvent donc induire une mydriase et un glaucome à angle fermé chez les patients prédisposés (Tripathi et *coll.,* 2003).

La flunarizine (SIBELIUM®) et le pizotifène (SANMIGRAN®) sont des antimigraineux utilisés par voie générale. Ils possèdent cependant des propriétés anticholinergiques (Pozzi *coll.*, 2002).

La pentoxyvérine (PECTOSAN® Toux sèche, TOCLASE® Toux sèche, VICKS® sirop pectoral) est une molécule antitussive présentant des propriétés atropiniques antispasmodiques (Pozzi et *coll.*, 2002).

Les neuroleptiques dérivés des phénothiazines ont des effets anticholinergiques en marge de leurs propriétés antagonistes dopaminergiques (Pozzi et *coll.*, 2002). Il s'agit principalement de la chlorpromazine (LARGACTIL®), la lévomépromazine (NOZINAN®), la cyamémazine (TERCIAN®), la propériciazine (NEULEPTIL®), la fluphénazine (MODITEN®, MODECATE®), la pipotiazine (PIPORTIL®), l'acépromazine (NOCTRAN®) et la perphénazine (TRILIFAN®).
D'autres neuroleptiques exercent une action parasympatholytique (Anonyme, 2008 ; Schrooyen, 2007 ; Pozzi et *coll.*, 2002). C'est le cas de la clozapine (LEPONEX®), de l'olanzapine (ZYPREXA®), de la loxapine (LOXAPAC®), du pimozide (ORAP®), du zuclopenthixol (CLOPIXOL®) et du flupentixol (FLUANXOL®).

La métopimazine (VOGALENE®, VOGALIB®) est un anti-émétique antidopaminergique. Cependant, elle appartient à la famille des phénothiazines et possèdent donc des propriétés parasympatholytiques (Pozzi et *coll.*, 2002).

Le néfopam (ACUPAN®) est un analgésique ayant des propriétés anticholinergiques. Il est donc contre-indiqué en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen (Pozzi et *coll.*, 2002).

Il faut aussi noter que la quinidine (QUINIMAX®), l'hydroquinidine (SERECOR®) et la péthidine (PETHIDINE RENAUDIN®) présentent de faibles propriétés anticholinergiques (Pozzi et *coll*., 2002). Seule la monographie du SERECOR® mentionne ces effets à la rubrique pharmacodynamie.

Les antidépresseurs imipraminiques, comprenant l'imipramine (TOFRANIL®), la clomipramine (ANAFRANIL®), l'amitriptyline (LAROXYL®, ELAVIL®), la dosulépine (PROTHIADEN®), la maprotiline (LUDIOMIL®), la doxépine (QUITAXON®), l'amoxapine (DEFANYL®), la trimipramine (SURMONTIL®) peuvent provoquer une mydriase par leurs effets anticholinergiques et précipiter un glaucome à angle fermé chez les patients possédant un angle irido-cornéen étroit pré-existant (Tripathi et *coll*., 2003 ; Pozzi et *coll.,* 2002).
En effet, par exemple, une femme de 59 ans avait subi une diminution unilatérale de la vue et avait développé un glaucome à angle fermé durant la 5ème semaine d'un traitement antidépresseur de clomipramine à la posologie de 75 mg par jour (Schlingemann et *coll.*, 1996). La baisse de la vue s'était produite seulement au niveau de l'œil gauche, au moment du passage à l'orthostatisme, et avait duré 1 à 5 minutes. La PIO s'élevait à 43 mm Hg dans son œil gauche et à 17 mm Hg dans son œil droit. Le glaucome à angle fermé, précipité par la prise de l'antidépresseur tricyclique, avait été diagnostiqué dans chaque œil. Après iridotomies, les PIOs étaient de 17 mm Hg. Deux semaines plus tard, la baisse de la vision était réapparue au niveau de l'œil gauche. La PIO était de 38 mm Hg, résultant de la fermeture spontanée de l'iridotomie. La pression était descendue à 18 mm Hg après une seconde iridotomie. La patiente n'avait pas eu d'autres épisodes d'altération de la vision et le traitement antidépresseur avait été poursuivi.
Un cas de glaucome par fermeture de l'angle a également été rapporté à la suite d'un traitement antidépresseur par citalopram puis par imipramine (Massaoutis et *coll.*, 2007). Une femme de 55 ans, dépressive, était traitée initialement par imipramine qui a été remplacée par citalopram à 20 mg par jour en juillet 2005. Après cinq mois de traitement, elle a présenté un épisode aigu de vision floue bilatérale persistant quelques heures. Sa vision s'est ensuite normalisée mais la patiente souffrait de maux de tête. Les PIOs étaient de 56 mm Hg dans l'œil droit et de 34 mm Hg dans l'œil gauche. Les pupilles étaient en semi-mydriase et réagissaient lentement à la lumière. Les angles irido-cornéens étaient fermés. La patiente a été traitée par acétazolamide par voie générale, et pilocarpine, apraclonidine et lévobunolol par voie locale. La PIO de l'œil gauche est descendue à 18 mm Hg mais une iridoplastie a dû être réalisée au niveau de l'œil droit. Une iridotomie a ensuite été pratiquée sur chaque œil. Les PIOs étaient alors de 16 mm Hg dans l'œil droit et de 14 mm Hg dans le gauche. Un traitement par pilocarpine et prednisolone a été prescrit et celui par citalopram a été arrêté.
Cinq mois plus tard, l'imipramine a été de nouveau prescrite à la posologie de 25 mg par jour. Deux jours après la reprise du traitement antidépresseur, les angles irido-cornéens se sont à nouveau fermés. Les PIOs s'élevaient à 28 mm Hg dans l'œil droit et à 23 mm Hg dans le gauche. La patiente a reçu de la pilocarpine en collyre et le traitement imipraminique a été poursuivi pendant deux mois avant d'être remplacé par la mirtazapine. Les PIOs se sont normalisées et les angles se sont ré-ouverts.
Les auteurs de ce dernier cas proposent un effet lent du citalopram (probablement partiellement sérotoninergique) sur l'iris et/ou le corps ciliaire provoquant ces symptômes après un certain délai et suggèrent un effet anticholinergique plus direct de l'imipramine dans la survenue de cet effet indésirable (Massaoutis et *coll.*, 2007).

III.2.4. Dérivés sulfamides et apparentés

Les molécules comportant un radical sulfamidé* connues pour induire une myopie transitoire avec glaucome à angle fermé sont (Vishwakarma et *coll.*, 2009 ; Tripathi et *coll.*, 2003 ; Sentil et *coll.*, 2010) :

- l'acétazolamide (DIAMOX®), inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé en ophtalmologie pour réduire la PIO ;
- l'hydrochlorothiazide (ESIDREX®, COTRIATEC®, ALTEIS DUO®…), médicament diurétique du segment cortical de dilution de la branche ascendante de l'anse de Henlé utilisé comme antihypertenseur ;
- le sulfaméthoxazole, un anti-infectieux associé à la triméthoprime dans BACTRIM® ;
- le topiramate (EPITOMAX®), un anti-épileptique monosaccharidique substitué à un sulfamate, pouvant être également prescrit dans le traitement de la dépression, des douleurs neuropathiques et de la migraine ;
- et l'indapamide (FLUDEX®), un diurétique apparenté aux thiazidiques utilisé comme antihypertenseur.

Ces médicaments peuvent induire une réaction allergique due au groupement sulfamide (Tripathi et *coll.*, 2003). Cette réaction se manifeste par un œdème du corps ciliaire où une augmentation de la production de prostaglandines a été suggérée. Il s'en suit un déplacement vers l'avant de celui-ci, de l'iris et du cristallin, confirmé par imagerie. La chambre antérieure est donc plus étroite, ce qui augmente la susceptibilité à induire un glaucome à angle fermé. Un décollement de la choroïde et un épanchement choroïdal au dessus du corps ciliaire sont d'éventuels facteurs de risque. Parce que ce glaucome à angle fermé se produit sans blocage pupillaire, une iridotomie périphérique serait inefficace.

Le mécanisme du glaucome à angle fermé induit par les dérivés sulfamidés pourrait impliquer une réaction idiosyncrasique* au niveau de l'uvée, associée au développement du tissu extracellulaire du corps ciliaire et de la choroïde (Lee et *coll.*, 2007).

Certains auteurs proposent une hypothèse basée sur le métabolisme prostaglandines-thromboxane-leucotriènes (Schrooyen, 2007). L'œdème ciliaire pourrait être dû aux prostaglandines (effet médiateur de l'inflammation et vasodilatateur). Certains arguments sont en faveur de cette hypothèse :

- certains sulfamides diurétiques stimulent la synthèse de la prostaglandine E_2 (PGE_2) ;
- de nombreux cas de myopisation aiguë sont décrits chez la femme enceinte, or le taux de prostaglandine I_2 (PGI_2) est élevé pendant la grossesse ;
- l'état infectieux se caractérise par une augmentation des prostaglandines.

Le spasme du corps ciliaire (certains patients avec myopisation aiguë présentent des douleurs spastiques) pourrait être dû à certains leucotriènes, agents spasmogéniques dont la synthèse serait accrue par blocage médicamenteux de la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxane A_2 (TxA_2).
Le traitement du glaucome aigu par œdème du corps ciliaire consiste à arrêter le médicament en cause et à instaurer rapidement un traitement hypotenseur oculaire.

Voici quelques cas cliniques illustrant les circonstances d'apparition de ces glaucomes par fermeture de l'angle :

- Hydrochlorothiazide :

Une femme, âgée de 70 ans, était traitée par hydrochlorothiazide pour son hypertension (Lee et *coll.*, 2007). Un mois après l'instauration du traitement, sa vision s'était altérée. Les PIOs s'élevaient à 43 mm Hg dans l'œil droit et à 42 mm Hg dans le gauche. L'examen à la lampe à fente révélait des chambres antérieures peu profondes et un fléchissement en avant de l'iris. La gonioscopie a montré des angles irido-cornéens fermés.
Les PIOs se sont normalisées à la suite d'une iridotomie bilatérale et d'un traitement associant dorzolamide, timolol, brimonidine et prednisolone. Cependant, les chambres antérieures demeuraient peu profondes et les angles fermés. Des épanchements antérieurs de la choroïde ont été suspectés, probablement induits par l'hydrochlorothiazide, qui a donc été arrêté. L'acuité visuelle s'est ensuite améliorée, les chambres antérieures sont devenues plus profondes et les angles se sont ouverts. La patiente a été surveillée durant les dix mois suivants sans réapparition du glaucome.

Un cas a également été rapporté lors d'un traitement par une association avec l'irbésartan (Rahim et *coll.*, 2005).

- Topiramate

Une centaine de cas a été rapportée dans la littérature. L'élévation aiguë de la PIO se produit généralement au cours des deux premières semaines de traitement, et le symptôme principal est, dans la plupart des cas, une vision floue et mêmes quelques patients ont rapporté une baisse permanente de la vision (Tripathi et *coll.*, 2003). L'arrêt de la molécule en cause et la prise en charge médicale de l'effet indésirable conduisent à une normalisation de la PIO en quelques heures voire quelques jours.

Ainsi, par exemple, un traitement antimigraineux par topiramate a été associé à la survenue d'un glaucome à angle fermé chez une femme de 51 ans (Mansoor et Jain, 2005).
Une semaine après l'instauration du traitement, à la posologie de 25 mg par jour, la patiente a présenté, de façon bilatérale, des douleurs oculaires, des yeux rouges, une diminution de la vision, une photophobie et percevait des halos. Six mois plus tôt, une intervention au laser avait été réalisée au niveau de sa cornée afin de corriger son hypermétropie. Les PIOs étaient de 38 mm Hg dans l'œil gauche et de 44 mm Hg dans le droit et le diagnostic de glaucome aigu bilatéral à angle fermé a été posé.
La patiente a été traitée par acétazolamide en IV et par timolol et prednisolone en collyre. Deux à trois heures plus tard, les pressions sont descendues à 24 et 28 mm Hg. Une iridotomie bilatérale a été réalisée 24 heures après l'épisode glaucomateux. On lui a conseillé d'arrêter le topiramate. Les symptômes ont régressé, la vue et les PIOs se sont normalisées. Les angles se sont ouverts.

- Indapamide (Sentil et *coll.*, 2010) :

Voici le premier cas de fermeture aiguë de l'angle irido-cornéen associée à la prise d'indapamide. Cependant, un cas de myopie transitoire aigue avait déjà été rapporté pour cette molécule.

Une femme âgée de 53 ans était traitée par indapamide depuis un mois lorsque qu'elle a présenté de sévères maux de tête et une baisse bilatérale de l'acuité visuelle associée à des douleurs oculaires. Des œdèmes palpébraux, des chambres antérieures peu profondes ainsi que des chémosis* conjonctivaux ont été observés à l'examen clinique. La gonioscopie a révélé des angles irido-cornéens fermés. Un épanchement cilio-choroïdal bilatéral a été mis en évidence. L'indapamide a été suspecté et le traitement a donc été arrêté. Un traitement antiglaucomateux a été mis en place, et tous les symptômes ont disparu en cinq jours.

III.2.5. Quinine

La quinine (HEXAQUINE®, OKIMUS®, QUINIMAX®, …) serait capable d'induire un œdème idiosyncrasique du cristallin et/ou du corps ciliaire associé à une réduction de la chambre antérieure et à une élévation de la PIO, à l'origine d'un glaucome à angle fermé (Mandelkorn, 2001 ; Schrooyen, 2007).

III.2.6. Antidépresseurs non imipraminiques

La fluoxétine (PROZAC®), la paroxétine (DEROXAT®), la fluvoxamine (FLOXYFRAL®), le citalopram (SEROPRAM®), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et la venlafaxine (EFFEXOR®), inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, peuvent également provoquer un glaucome à angle fermé. Bien que le mécanisme exact soit inconnu, le glaucome à angle fermé serait induit par les effets indésirables anticholinergiques ou par l'augmentation du taux de sérotonine, provoquant une mydriase. Il est à noter que les effets anticholinergiques des ISRS sont plus faibles que ceux induits par les antidépresseurs tricycliques (Tripathi et *coll.*, 2003 ; Massaoutis et *coll.*, 2007). Ces épisodes de glaucome ont été rapportés à la fois peu de temps après l'instauration du traitement mais également après plusieurs jours.

D'après Schrooyen, l'utilisation de miansérine (ATHYMIL®) nécessite la prudence (Schrooyen, 2007). D'après le Vidal®, cette molécule ne possède pas d'effets anticholinergiques aux doses thérapeutiques et aucune précaution d'emploi en relation avec le glaucome n'y est mentionnée (Vidal®, 2011). Dans la Banque de Données Automatisée sur les Médicaments, la miansérine a un mécanisme aminergique différent de celui des antidépresseurs tricycliques (Anonyme, 2000b). Elle bloque des autorécepteurs* alpha-adrénergiques, n'inhibe pas la recapture de la noradrénaline, mais augmente son taux de renouvellement et ne modifie ni celui de la dopamine, ni celui de la sérotonine. Cet antidépresseur aurait peu d'effets anticholinergiques.

Voici quelques illustrations cliniques de cet effet indésirable :

- Paroxétine (Eke et Bates, 1997) :

Un glaucome à angle fermé s'est déclaré chez une femme âgée de 84 ans après avoir été traitée pour sa dépression par de la paroxétine.
Le traitement avait été initié à la dose de 10 mg par jour et augmenté à 20 mg par jour après 10 jours de traitement. Trois jours après l'augmentation de la dose, son œil droit est devenu

douloureux et rouge et sa vision est devenue floue. L'examen ophtalmologique a révélé une hypermétropie et son œil gauche présentait un angle irido-cornéen étroit prédisposant à la fermeture de l'angle. L'œil droit montrait un angle fermé avec un œdème cornéen et une hypertonie intra-oculaire de 40 mm Hg. Le traitement antidépresseur a été arrêté. Un traitement médicamenteux et des iridotomies ont permis de résoudre rapidement les problèmes oculaires.

- Fluvoxamine (Jimenez et *coll.*, 2001) :

Une femme, âgée de 66 ans, était traitée pour son glaucome à angle ouvert par du timolol. Elle a présenté de fortes douleurs au niveau de l'orbite et une vision floue, deux mois après l'instauration d'un traitement antidépresseur par fluvoxamine (50 mg par jour). L'examen ophtalmologique a révélé une mydriase bilatérale, un angle irido-cornéen fermé et une PIO de 52 mm Hg. Elle a reçu du glycérol en IV, de l'acétazolamide par voie générale et de la pilocarpine en collyre. La PIO a diminué à 20 mm Hg mais les symptômes sont réapparus trois jours plus tard. Le traitement par fluvoxamine a été interrompu. En moins de deux jours, les douleurs au niveau de l'orbite et la vision floue ont disparu, la PIO s'est normalisée et la mydriase s'est dissipée. Durant les six mois suivants, elle n'a présenté aucune exacerbation de son glaucome.

- Venlafaxine (Della et *coll*., 2008) :

Une hypertonie intra-oculaire s'est développée chez une femme de 32 ans traitée pour une dépression sévère par la venlafaxine.
La dépression avait été initialement traitée par la fluoxétine et le midazolam. Ses antécédents comprenaient une maladie cardiovasculaire et un glaucome congénital, contrôlé avec du timolol à 0.5%. Malgré le traitement antidépresseur, la dépression a persisté. La fluoxétine a été remplacée par la venlafaxine à la posologie de 75 mg par jour après une période sans traitement. La PIO était de 18 mm Hg. En moins d'un mois, la dose de venlafaxine a été augmentée à 112.5 mg par jour car ses symptômes dépressifs ne régressaient pas ; la PIO était alors de 20 mm Hg. Deux semaines après l'augmentation de la posologie de venlafaxine à 150 mg par jour, la PIO était de 24 mm Hg et les angles irido-cornéens étaient fermés.
La venlafaxine a été suspectée et la posologie a été progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt du traitement. Moins d'une semaine après, la PIO s'était normalisée. Un traitement antidépresseur par citalopram a été débuté et aucune augmentation de la PIO n'a été observée.

- Citalopram (Massaoutis et *coll.*, 2007) :

Un cas de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen a déjà été cité à la suite d'un traitement antidépresseur dans le paragraphe III.2.3.2.

III.2.7. Anticoagulants

Des cas de glaucome par fermeture de l'angle ont été rapportés dans un contexte d'hémorragie choroïdale ou suprachoroïdale chez des patients traités par antivitamines K (AVK) ou héparines.

- AVK :

Un homme âgé de 84 ans a développé un glaucome à angle fermé secondaire à une hémorragie suprachoroïdale dans l'œil gauche alors qu'il prenait de la warfarine (COUMADINE®) pour traiter une embolie pulmonaire (Chandra et *coll.*, 2009). Dans ses antécédents, on relevait une DMLA et de l'hypertension artérielle. L'homme a présenté une baisse brutale de la vue périphérique de l'œil gauche, accompagnée de douleurs oculaires. A l'examen ophtalmologique, cet œil était injecté de sang, un œdème cornéen était présent, la chambre antérieure était étroite et l'angle fermé. La PIO gauche s'élevait à 44 mm Hg alors que la droite était normale à 14 mm Hg. Une hémorragie suprachoroïdale a été mise en évidence dans un contexte de thrombopénie, d'élévation anormale de l'INR et d'hypertension artérielle (189/90 mm Hg).
Un traitement par acétazolamide par voie générale, timolol, latanoprost, atropine et dexaméthasone par voie locale a été initié. Le traitement par warfarine a été rééquilibré et la PIO s'est stabilisée. Un mois plus tard, l'œil gauche n'était plus douloureux, la PIO était à 8 mm Hg mais l'acuité visuelle ne s'était pas améliorée et le traitement local était toujours administré.
D'après les auteurs de cet article, la DMLA a pu altérer le réseau vasculaire choroïdal, prédisposant à l'hémorragie dans un contexte de surdosage en AVK (Chandra et *coll.*, 2009).

D'autres cas de crise de glaucome à angle fermé ont été rapportés avec la warfarine, comme un décollement bilatéral de la rétine, avec hémorragies, conduisant à un mouvement en avant de l'iris et du cristallin chez un patient traité présentant une nanophtalmie (Tripathi et *coll.*, 2003). La petite taille de ses yeux a probablement favorisé son apparition.
Une iridotomie périphérique est inefficace dans ce cas car l'étiologie du glaucome n'est pas un blocage pupillaire. En plus du traitement usuel du glaucome à angle fermé, un drainage chirurgical de l'épanchement peut être bénéfique.

- Héparines (Neudorfer et *coll*., 2002) :

L'énoxaparine (LOVENOX®), une héparine de bas poids moléculaire, a provoqué, chez une patiente de 84 ans, une hémorragie au niveau de la choroïde et un glaucome à angle fermé.
L'énoxaparine était administrée par voie sous cutanée depuis quatre jours, à la posologie de 60 mg toutes les 12 heures, lorsque sont apparues une baisse de la vision et de fortes douleurs au niveau de l'œil gauche. La patiente était également traitée par furosémide et mononitrate d'isosorbide.
La PIO gauche s'élevait à 70 mm Hg et l'acuité visuelle était fortement diminuée. Une hémorragie subconjonctivale ainsi qu'un décollement de la rétine ont été mis en évidence. La cornée gauche était œdémateuse et la chambre antérieure aplatie. La pupille gauche était en semi-mydriase et l'angle irido-cornéen fermé.
Un glaucome à angle fermé a été diagnostiqué au niveau de l'œil gauche. La patiente a été traitée par acétazolamide par voie orale et par des collyres antiglaucomateux. Quelques jours plus tard, la PIO est descendue à 12 mm Hg. Après six mois, l'acuité visuelle s'était améliorée et l'hémorragie était complètement résolue.

III.2.8. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et sartans (ARA2) (Tripathi et *coll.*, 2003)

Ces classes médicamenteuses sont très utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Cependant, jusqu'à 0.7% des patients traités développent un angiœdème* et un cas a été rapporté au niveau de la choroïde lors d'un traitement par candésartan, provoquant un épanchement choroïdal avec une chambre antérieure peu profonde et précipitant un glaucome.

III.2.9. Association carbamazépine / flucloxacilline

Un cas de glaucome aigu à angle fermé consécutif à un épanchement uvéal a été rapporté chez un homme de 40 ans traité par carbamazépine (TEGRETOL®) et la flucloxacilline, pénicilline résistante aux pénicillinases non disponible en France mais très proche de la cloxacilline (Chan et *coll.*, 2008).
L'homme était traité depuis 5 ans par la carbamazépine pour son épilepsie. Il a soudainement présenté de sévères maux de tête et une vision floue alors qu'il prenait depuis sept jours de la flucloxacilline à la suite d'une chute qui avait provoqué des lacérations faciales.
Le traitement par carbamazépine a été arrêté. A l'examen ophtalmologique, son acuité visuelle était altérée bilatéralement, les pupilles étaient fixes et en semi-mydriase, les chambres antérieures peu profondes et un œdème cornéen important était observé. Les PIOs étaient de 55 mm Hg dans l'œil gauche et de 49 mm Hg dans le droit. La concentration plasmatique en carbamazépine s'élevait à 31 µmol/L (concentration plasmatique efficace de 17 à 50µmol/L). Un traitement antiglaucomateux a été prescrit associant le mannitol et l'acétazolamide en IV, et l'apraclonidine, la pilocarpine et la prednisolone par voie locale. Une iridotomie a ensuite été réalisée. Cependant, les chambres antérieures se sont progressivement rétrécies et les pupilles se sont dilatées à nouveau. L'examen a révélé un épanchement uvéal bilatéral, des corps ciliaires avancés et des angles irido-cornéens fermés. Le traitement par pilocarpine a alors été arrêté et un traitement local associant cyclopentolate, timolol et dorzolamide a été initié. Progressivement, les chambres antérieures sont devenues plus profondes. Les PIOs se sont normalisées et les acuités visuelles se sont améliorées. Le traitement antiglaucomateux a été interrompu au bout du 4ème jour et environ une semaine plus tard, les épanchements uvéaux avaient disparu. Après six mois, les acuités visuelles étaient normales. La carbamazépine a été remplacée par l'acide valproïque.
Les auteurs de cet article suggèrent que la flucloxacilline serait le principal responsable de cet effet indésirable ou que c'est son association avec la carbamazépine qui serait en cause (Chan et *coll.*, 2008). En effet, aucun cas d'épanchement uvéal, ni de glaucome à angle fermé, n'a été associé à la carbamazépine seule ou à la flucloxacilline seule dans les bases de données.
Cependant, d'après Pozzi et ses collaborateurs, la carbamazépine posséderait des propriétés anticholinergiques (Pozzi et *coll.*, 2002). Le Vidal® ne mentionne pas cet effet parasympatholytique mais évoque, dans les précautions d'emploi, une surveillance particulière en cas de glaucome (Vidal®, 2011).

III.2.10. Latanoprost (Yalvac et *coll.*, 2003)

Le latanoprost est un analogue de la $PGF_{2\alpha}$ très utilisé sous forme de collyre dans le traitement du glaucome à angle ouvert. De rares cas de glaucome par fermeture de l'angle ont été rapportés.
Ainsi, deux femmes, l'une âgée de 69 ans et l'autre de 68 ans, ayant comme antécédents 10 ans de glaucome chronique à angle ouvert, ont subi une crise aiguë de glaucome à angle fermé pendant un traitement par latanoprost.
La femme de 69 ans avait accepté le traitement au laser à l'œil gauche mais refusait cette intervention au niveau de l'œil droit. Un traitement par latanoprost avait été débuté à chaque œil. Trois jours après le début du traitement, l'œil droit était rouge et douloureux. Les PIOs étaient de 52 mm Hg dans l'œil droit et de 17 mm Hg dans le gauche. L'œil droit présentait un œdème cornéen, la chambre antérieure était étroite et la pupille était en semi-mydriase. Une crise aiguë de glaucome à angle fermé a été diagnostiquée et le traitement par latanoprost a été arrêté. Un traitement associant timolol et pilocarpine par voie locale, acétazolamide et mannitol par voie générale a été prescrit et le jour suivant les PIOs étaient de 15 mm Hg dans l'œil droit et de 16 dans le gauche. L'œdème cornéen avait diminué, la chambre antérieure s'était élargie et la pupille n'était plus dilatée. La patiente n'a pas repris de latanoprost et a continué son traitement antiglaucomateux par du timolol. Pendant les 20 mois de suivi, aucune élévation des PIOs n'a été décelée.
La femme de 68 ans, ayant refusé le traitement au laser, était traitée par latanoprost au niveau de l'œil gauche. Deux jours après l'instauration de ce traitement, la PIO s'élevait à 38 mm Hg. La patiente présentait des signes de glaucome aigu à angle fermé. Le timolol et la pilocarpine par voie locale, l'acétazolamide et le mannitol par voie générale ont permis de diminuer la PIO à 20 mm Hg et l'œdème cornéen s'est dissipé. Le traitement par latanoprost a été arrêté et celui associant pilocarpine et timolol a été poursuivi. Pendant les 26 mois de suivi, aucun signe de glaucome aigu à angle fermé n'a été mis en évidence.

III.2.11. Interféron alpha (Ayaki, 1994)

Un cas de glaucome néovasculaire a été rapporté chez un homme diabétique de 56 ans, atteint d'une hépatite C, deux mois après l'instauration d'un traitement par interféron α.
Dans ses antécédents, on notait l'opération d'une cataracte bilatérale cinq mois plus tôt et, lors des visites post-opératoires, les médecins avaient observé une altération de l'épithélium cornéen et une inflammation de l'iris. Son diabète était mal équilibré et, on lui administrait plusieurs fois par semaine 6 millions d'unités d'interféron α par voie sous-cutanée pour traiter son hépatite C.
Le patient s'est plaint d'une baisse soudaine de la vue et l'examen ophtalmologique relevait un hyphéma qui occupait la moitié inférieure de la chambre antérieure de l'œil gauche et une PIO à 40 mm Hg. La rétinopathie diabétique s'était aggravée depuis l'initiation du traitement par interféron et l'angiographie du fond d'œil a révélé une région étendue avasculaire. Le segment antérieur de l'œil droit présentait une néovascularisation au niveau de l'angle irido-cornéen, qui n'existait pas six mois auparavant. Le traitement par interféron a été arrêté et un lavage de la chambre antérieure de l'œil gauche a été réalisé. Le jour suivant, l'hyphéma avait disparu et n'est pas réapparu et la PIO est revenue à la normale. L'uvéite et les défauts de l'épithélium de la cornée régressaient. Une photocoagulation panrétinienne a ensuite pu être pratiquée sur chaque œil.

Les complications ophtalmologiques pendant un traitement par interféron comprennent l'hémorragie rétinienne, les nodules dysoriques* et la paralysie oculomotrice. Le dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux rétiniens est considéré comme étant une cause probable de la rétinopathie. Chez ce patient, la rétinopathie diabétique s'est aggravée et un glaucome néovasculaire est apparu peu de temps après l'instauration du traitement par interféron. Bien que ces symptômes soient souvent observés chez les diabétiques, il est intéressant de constater que les symptômes ont commencé à régresser lorsque le traitement par interféron a été arrêté.

III.2.12. Sildénafil (Ramasamy et *coll*., 2007)

Le sildénafil (VIAGRA®) est un inhibiteur sélectif de la phospho-diestérase de type 5, indiqué dans le traitement de l'insuffisance érectile, mais est aussi un faible inhibiteur de phospho-diestérase de type 6, se trouvant principalement dans la rétine. L'inhibition de ces phospho-diestérases a pour conséquence l'augmentation des taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Comme la GMPc participe à la phototransduction dans les cônes et les bâtonnets, la fonction visuelle peut donc être affectée par la prise de sildénafil, sous la forme d'une vision floue transitoire, d'une difficulté à faire la distinction entre le bleu et le vert et d'une sensibilité accrue à la lumière.
Les études cliniques n'ont pas montré d'effets significatifs du sildénafil sur la PIO chez des sujets normaux ou chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert. Cependant, une augmentation du débit sanguin oculaire et choroïdal a été démontrée chez les animaux et les humains.

Un cas de glaucome aigu a été rapporté chez un homme de 71 ans, trois heures après la prise de sildénafil, suivie de l'acte sexuel. Le patient a présenté, au niveau de son œil gauche, une perte de la vision avec douleurs. L'examen ophtalmologique a montré une chambre antérieure droite peu profonde, la gauche étant encore plus étroite. L'œil gauche était hyperhémié autour de la cornée et un œdème cornéen était observé. La PIO était de 60 mm Hg. Le diagnostic de glaucome à angle fermé a été posé.
Un traitement systémique et local a été prescrit afin de diminuer la PIO et de résorber l'œdème cornéen. La gonioscopie a confirmé des angles étroits. Ultérieurement, une iridotomie bilatérale a été pratiquée ainsi que des chirurgies de la cataracte et du glaucome au niveau de l'œil gauche.
Quatre ans et demi plus tard, l'acuité visuelle de l'œil droit était normale et la PIO était de 15 mm Hg. L'œil gauche avait une acuité visuelle abaissée et sa PIO était de 12 mm Hg. Le patient percevait des scotomes* en forme d'arc dans l'œil gauche.

Dans un œil avec un angle étroit, il est possible de spéculer sur la possibilité d'encombrement de l'angle à cause de l'augmentation du débit sanguin choroïdal provoqué par le sildénafil. Par ailleurs, il est connu que la stimulation du système sympathique qui se produit au cours de l'activité sexuelle peut provoquer une dilatation pupillaire et donc précipiter l'apparition d'un glaucome à angle fermé chez les patients prédisposés. Notre patient avait un angle étroit, ce qui suggère une prédisposition à la survenue du glaucome. Les auteurs concluent que la combinaison de plusieurs facteurs, incluant l'augmentation du débit sanguin choroïdal dépendante du sildénafil, la dilatation pupillaire pendant l'activité sexuelle et un cristallin relativement plus épais, peut être responsable de la précipitation de la fermeture de l'angle.

III.2.13. Toxine botulique (Corridan et *coll.*, 1990)

Dans le cadre de ses indications antispastiques, la toxine botulique a été associée à la survenue de glaucome par fermeture de l'angle. Ainsi, une femme, âgée de 83 ans, a reçu quatre injections sous-cutanées de toxine botulique autour de chaque œil afin de traiter un blépharospasme. Ses antécédents comprenaient une sécheresse oculaire, une DMLA bilatérale et un raccourcissement du muscle releveur de la paupière dû à un ptosis*. Le traitement par la toxine botulique fut un succès mais le blépharospasme est réapparu 13 semaines plus tard au niveau de l'œil droit. Deux autres injections de toxine botulique ont été réalisées autour de chaque œil. Cependant, trois heures après les injections, une douleur est apparue au niveau de l'œil gauche qui s'est intensifiée quelques heures plus tard et s'est accompagnée d'une vision floue, de nausées et vomissements. L'examen ophtalmologique a révélé une baisse bilatérale de l'acuité visuelle, une inflammation de l'épisclérotique et de la conjonctive de l'œil gauche, ainsi qu'un œdème cornéen. La PIO de l'œil gauche était de 60 mm Hg et celle de l'œil droit de 18 mm Hg. L'iris gauche était atrophiée et la pupille semi-dilatée. L'angle irido-cornéen droit était étroit.
Un traitement par acétazolamide à la posologie de 500 mg en IV a donc été prescrit et un collyre à base de pilocarpine a été administré dans chaque œil, associé à de la prednisolone dans l'œil gauche. Deux heures plus tard, la PIO de l'œil gauche était descendue à 36 mm Hg et s'était stabilisée à 28 mm Hg à J 4. Cependant, la cornée était restée œdémateuse. Une iridotomie et une trabéculectomie ont été pratiquées. Quatre mois plus tard, l'acuité visuelle était revenue à la normale.

III.2.14. Perfluoropropane

Le perfluoropropane est un gaz utilisé en ophtalmologie pour diminuer l'œdème cornéen en prévenant l'infiltration d'humeur aqueuse au travers des déchirures descémétiques par effet tampon (Taboureau et *coll.*, 2006). Il peut également être indiqué dans le traitement du décollement rétinien pour permettre la fermeture des déchirures (Kodjikian et *coll.*, 2003).

Un adolescent âgé de 15 ans souffrait d'un œdème cornéen bilatéral (Aralikatti et *coll.*, 2008). Afin de réduire l'œdème, il avait tout d'abord reçu une injection de perfluoropropane dans la chambre antérieure droite. Il avait bien répondu à ce traitement et son acuité visuelle s'était améliorée. Il avait ensuite subi la même procédure au niveau de l'œil gauche mais, un jour plus tard, la PIO était montée à 32 mm Hg et sa pupille était fixe et dilatée. L'hypertonie intra-oculaire a persisté et le jeune homme a subi une trabéculectomie. Après cinq jours, la pupille restait fixe et dilatée. L'adolescent avait un glaucome secondaire et avait développé un syndrome d'Urrets-Zavalia. Ce dernier réunit une mydriase aréactive, une atrophie de l'iris, une uvéite antérieure et une hypertonie oculaire (Bourcier et *coll.*, 2001). Il s'accompagne en général de photophobie, rougeur et larmoiement.
D'après les auteurs, l'administration du gaz dans la chambre antérieure a pu provoquer un blocage pupillaire, une augmentation de la PIO et une ischémie de l'iris conduisant à une mydriase aréactive (Aralikatti et *coll.*, 2008).

III.2.15. Flavoxate

Le flavoxate (URISPAS®) est un antispasmodique urinaire musculotrope. Le glaucome par fermeture de l'angle est l'une des contre-indications à l'utilisation de ce produit (Vidal®, 2011).

Un cas de glaucome par fermeture de l'angle a été rapporté chez une femme âgée de 50 ans, qui était traitée par ofloxacine, indapamide et propranolol en raison d'une pyélonéphrite chronique sur un terrain d'hypertension artérielle connue (Mohammed et *coll*., 2008). Elle souffrait également d'une incontinence urinaire et un traitement par flavoxate à 200 mg deux fois par jour avait été instauré. Neuf heures après la première prise de flavoxate, elle s'est plainte d'une baisse bilatérale de la vision avec des douleurs oculaires et une vision floue. Elle avait de sévères maux de tête, une rougeur oculaire bilatérale, des nausées et vomissements ainsi que des palpitations. L'examen ophtalmologique a révélé une baisse de l'acuité visuelle, une congestion autour des corps ciliaires, un œdème cornéen, des chambres antérieures étroites, des pupilles en semi-mydriase non réactives et une cataracte bilatérale. Ses globes oculaires étaient « durs », les PIOs s'élevaient à environ 69 mm Hg et les angles irido-cornéens étaient fermés. Le traitement par flavoxate a été arrêté et on lui a administré de la pentazocine, du glycérol, du mannitol par voie générale puis du timolol en collyre. Dix heures plus tard, les PIOs se sont normalisées.

Les auteurs ont évoqué une action antagoniste de la molécule sur les récepteurs cholinergiques qui pourrait provoquer un glaucome à angle fermé par dilatation de la pupille et par le mouvement en avant de l'iris et du cristallin, bloquant la circulation de l'humeur aqueuse (Mohammed et *coll*., 2008).
Cette théorie est cependant contradictoire avec les mentions figurant dans le Vidal® indiquant que le flavoxate est dépourvu d'effet anticholinergique aux doses thérapeutiques (Vidal®, 2011).

III.2.16. Bévacizumab (Semoun, 2009)

L'utilisation des anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) s'est largement répandue ces dernières années, et leurs indications tendent à se multiplier en dehors de la cancérologie. Le bénéfice du bévacizumab (AVASTIN®) a été rapporté par de nombreux auteurs dans le traitement des formes néovasculaires de différentes pathologies rétiniennes. Il s'utilise en injection intra-vitréenne dans les néovaisseaux choroïdiens, en premier lieu dans la forme exsudative de la DMLA. Son utilité a également été démontrée dans le traitement du glaucome néovasculaire, notamment dans des cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Une complication des injections intra-vitréennes de bévacizumab, bien que non spécifique de ce produit, est bien connue : il s'agit de l'hypertonie oculaire. Cette dernière est le plus souvent transitoire et ne nécessite généralement aucun traitement particulier.
Cependant, voici le premier cas rapporté de glaucome aigu par fermeture de l'angle compliquant une injection intravitréenne de bévacizumab.

Une ischémie majeure rétinienne ainsi qu'une cataracte avaient été diagnostiquées chez une femme de 82 ans. Une chirurgie de la cataracte gauche fut alors proposée à la patiente,

précédée une semaine auparavant d'une injection intravitréenne de bévacizumab. Une goutte de tobramycine en collyre avait été instillée en fin d'intervention.
Quelques minutes après l'injection de 0,05 mL de bévacizumab dans l'œil gauche, la patiente s'est plainte de sévères douleurs oculaires, de nausées et de maux de tête. L'examen ophtalmologique a montré un épithélium cornéen trouble, une chambre antérieure étroite et une pupille fixe et dilatée (= semi-mydriase aréflexique). Un glaucome aigu à angle fermé a été mis en évidence. La PIO gauche était de 62 mm Hg et l'angle irido-cornéen était fermé.
La patiente a été hospitalisée et traitée par acétazolamide en IV à la posologie de 500 mg trois fois par jour et par une injection de mannitol à 20% en 20 minutes. Le traitement local associait dorzolamide, timolol, brimonidine et latanoprost. Le matin suivant, la PIO était descendue à 17 mm Hg, l'épithélium cornéen s'était éclairci et les douleurs avaient disparu. Un traitement quotidien par pilocarpine a été débuté et une iridotomie a été réalisée.

D'après les auteurs de cet article, le glaucome aigu s'est développé immédiatement après l'injection et a été provoqué par la fermeture de l'angle irido-cornéen. Il y a différentes causes possibles à cette complication, comme l'augmentation du volume vitréen due à l'injection, accompagnée d'un léger gonflement du cristallin conduisant à la fermeture de l'angle, avec une pupille aréflexique en semi-mydriase.

III.2.17. Acide méfénamique

L'acide méfénamique (PONSTYL®) est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Un cas de myopie transitoire, de glaucome secondaire à angle fermé et de décollement de la choroïde a été rapporté pendant sa prescription chez un homme de 30 ans (Vishwakarma et *coll.*, 2009).

Parce qu'il souffrait de maux de tête, le patient avait pris pendant plusieurs jours cet anti-inflammatoire, même si la posologie et la durée du traitement n'étaient pas documentées.
Pendant le traitement, sa vue s'était altérée, le patient percevait des halos et avait des douleurs oculaires. La prise d'acide méfénamique a été arrêtée et un traitement associant timolol, pilocarpine, dexaméthasone, chloramphénicol par voie locale et acétazolamide par voie générale a été prescrit par un ophtalmologiste. Le patient présentait de légers œdèmes conjonctivaux, et la conjonctive ainsi que le pourtour de la cornée étaient injectés de sang. Les chambres antérieures étaient étroites et les réflexes pupillaires lents. Les PIOs étaient de 20 mm Hg à droite et de 22 mm Hg à gauche. La gonioscopie a révélé des angles irido-cornéens fermés et l'imagerie a mis en évidence un décollement bilatéral de la choroïde. Un glaucome bilatéral à angle fermé, induit par la prise de l'anti-inflammatoire, a été diagnostiqué. Le traitement local par timolol et dexaméthasone a été poursuivi. Sept jours plus tard, l'acuité visuelle s'était normalisée, les chambres antérieures étaient profondes et les pupilles réagissaient correctement. L'œdème s'était résorbé et l'œil n'était plus rouge. Les PIOs étaient de 10 mm Hg et les angles irido-cornéens ouverts. Le décollement choroïdal s'était dissipé. L'ophtalmologiste a recommandé l'éviction d'acide méfénamique dans le futur.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont connus pour provoquer une myopie transitoire mais aucun cas de glaucome secondaire à angle fermé n'avait été rapporté auparavant (Vishwakarma et *coll.*, 2009).

Certains auteurs ont décrit un syndrome d'épanchement cilio-choroïdal sous anti-inflammatoire non stéroïdien qui comprend l'épanchement cilio-choroïdal avec œdème du

corps ciliaire, chambre antérieure peu profonde, glaucome aigu à angle fermé, myopie et épaississement du cristallin (Ikeda et *coll*., 2002). Le mécanisme menant à ce type de glaucome serait que le gonflement du corps ciliaire mènerait à la rotation des procès ciliaires autour de l'éperon scléral, poussant ainsi l'iris et le cristallin en avant et réduisant la profondeur de la chambre antérieure.

III.2.18. Acide nicotinique (Tittler et *coll*., 2008)

L'acide nicotinique (NIASPAN® LP) est commercialisé comme normolipémiant dans la prise en charge des dyslipidémies, en particulier en cas d'intolérance aux statines.

Il y aurait dix cas de glaucome associés à la prise d'acide nicotinique dans la base de données de l'OMS. Ceci peut être illustré par le cas clinique suivant : un patient âgé de 73 ans était traité par latanoprost et dorzolamide pour son glaucome. Ses PIOs usuelles étaient de 21 mm Hg dans l'œil droit et de 17 mm Hg dans le gauche.
Il souffrait également d'hypercholestérolémie et était traité par acide nicotinique (posologie non précisée). Pendant le traitement, les PIOs ont augmenté et se sont élevées à 37 mm Hg dans l'œil droit et à 27 mm Hg dans l'œil gauche (délai de survenue de l'hypertonie oculaire non spécifiée). Le traitement par acide nicotinique a été arrêté et la posologie du dorzolamide a été augmentée. La PIO droite est alors descendue à 24 mm Hg et la gauche à 18 mm Hg.
Le traitement par acide nicotinique a ensuite été repris. Le patient prenait 500 mg une fois par jour pendant 4 jours puis 1000 mg une fois par jour les 10 jours suivants. Trois mesures différées de PIOs ont été réalisées :

- dans l'œil droit, les valeurs mesurées étaient de 28, 28 et 29 mm Hg ;
- dans le gauche, elles étaient de 23, 22 et 23 mm Hg.

Le traitement a donc été définitivement interrompu. Une semaine plus tard, les PIOs avaient diminué et étaient de 21-22 mm Hg dans l'œil droit et de 16-17 mm Hg dans l'œil gauche.
Cette évolution chronologique a conduit les auteurs à incriminer fortement l'acide nicotinique dans l'augmentation des PIOs.

III.3. Glaucome iatrogène à angle ouvert

III.3.1. Glaucome cortisonique (Roy et Mermoud, 2005)

Les glucocorticoïdes sont connus pour provoquer une augmentation de la PIO pouvant mener à l'apparition d'un glaucome, et ce quels que soient le mode et la voie d'administration.

Peu de temps après la synthèse de corticostéroïdes à des fins thérapeutiques, la cortisone a été largement utilisée de manière topique pour traiter les inflammations oculaires. Très rapidement, une relation a été observée entre l'administration locale (topique, péri-oculaire ou intra-vitréenne) mais également systémique de cortisone et une élévation de la PIO.

III.3.1.1. Molécules incriminées

Les corticostéroïdes sont groupés en plusieurs classes suivant leur pouvoir anti-inflammatoire dans une voie d'administration donnée.
Le risque et l'importance d'une élévation de la PIO sont nettement plus importants pour les corticostéroïdes à pouvoir anti-inflammatoire fort que pour ceux à pouvoir anti-inflammatoire faible (Roy et Mermoud, 2005) (figure 18). Néanmoins, le risque glaucomateux existe pour toutes les molécules, dès lors que l'usage est prolongé et/ou que sont utilisées de fortes posologies.

Molécules	Activité anti-inflammatoire
Cortisone	0.8
Hydrocortisone	1
Prednisone et prednisolone	4
Méthylprednisolone	5
Triamcinolone	5
Paraméthasone	10
Bétaméthasone	25-30
Dexaméthasone	25-30
Cortivazol	60

Figure 18 : Tableau représentatif de l'activité relative de certains corticostéroïdes utilisés en immunologie et allergologie,
d'après (Dorosz, 2010).

III.3.1.2. Physiopathologie

Dans le cadre du glaucome cortisonique, il existerait une résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse due à un changement fonctionnel et structural du trabéculum (Tripathi et *coll.*, 2003).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ces modifications (Li et *coll.*, 2008) :

- une inhibition de l'activité enzymatique dépolymérisante et hydrolysante des lysosomes sur les glycosaminoglycanes. Ces derniers s'accumuleraient au niveau du trabéculum où ils se polymériseraient et se lieraient au collagène. Cette liaison provoquerait un œdème et une obstruction du trabéculum conduisant à une diminution de l'évacuation de l'humeur aqueuse ;
- des altérations dans le système de co-transport du sodium, du potassium et du chlore par les cellules trabéculaires, menant au gonflement de ces cellules et au blocage du système d'écoulement trabéculaire ;
- une augmentation de la production d'élastine*, de fibronectine* et de laminine* et une diminution de la synthèse d'activateur du plasminogène, de collagénase et de stromélysine* par les cellules trabéculaires, à l'origine d'une accumulation locale de la matrice extracellulaire et de l'augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse ;
- une inhibition de la capacité phagocytaire des cellules trabéculaires, à l'origine d'une accumulation de débris cellulaires qui encombrerait les canaux de drainage de l'humeur aqueuse ;

- une surproduction locale d'une sialoglycoprotéine*, glycoprotéine qui interagirait avec les glycosaminoglycanes et la matrice extracellulaire, pour former des complexes. Ces derniers bloqueraient le drainage de l'humeur aqueuse.

III.3.1.3. Gestion de l'hyperpression intra-oculaire et conduite à tenir (Li et *coll.*, 2008)

Le degré d'augmentation de la PIO dépend de la molécule, de la posologie, du mode d'administration et de la susceptibilité individuelle.
Lorsque cet effet est observé lors d'une corticothérapie au long cours, la posologie doit être diminuée autant que possible ou le traitement doit être arrêté et remplacé par des AINS, si nécessaire. Lorsque le traitement ne peut être interrompu ou que la PIO ne diminue pas après l'arrêt du traitement, une prise en charge médicamenteuse et chirurgicale doit être instaurée.

III.3.1.4. Illustrations à l'aide de quelques cas cliniques

- Cas n°1 : corticothérapie systémique (Chadha et *coll.*, 2008):

A la suite du diagnostic d'une artérite à cellules géantes (maladie de Horton), un patient a débuté un traitement par prednisolone, à la posologie de 60 mg par voie orale (la fréquence d'administration n'est pas renseignée). Trois mois plus tard, la posologie a été réduite à 40 mg puis a été progressivement diminuée. Sept mois après le début du traitement, le patient s'est présenté chez son ophtalmologiste pour des difficultés de mise au point de son œil droit présentes depuis deux mois. A ce moment, il ne recevait plus que 25 mg par jour de prednisolone. A l'examen ophtalmologique, la PIO était élevée, le disque optique endommagé et le champ visuel diminué. Le patient a été hospitalisé. L'acuité visuelle de son œil droit avait diminué mais était du côté gauche. Le patient avait une PIO de 31 mm Hg à l'œil droit et de 26 mm Hg à l'œil gauche, avec un angle irido-cornéen ouvert. L'ophtalmoscopie a révélé un stade avancé de glaucome avec une excavation papillaire.
La prednisolone a été progressivement diminuée pendant les huit semaines suivantes et le patient a reçu des collyres antiglaucomateux. Malgré cela, son glaucome a continué à évoluer jusqu'à ne plus lui permettre de conduire pendant de longues durées.

- Cas n°2 : corticothérapie péri-orbitaire (Sahni et *coll.*, 2004) :

Une femme de 26 ans a développé un glaucome à la suite de l'administration de bétaméthasone, sous forme topique, pour traiter un eczéma péri-orbitaire.
Cette femme, qui avait des antécédents d'eczéma sévère depuis son enfance, appliquait régulièrement de la bétaméthasone 0.05% sous forme topique sur ses membres, sa face et autour des yeux. Les exacerbations précédentes avaient été contrôlées par des corticostéroïdes topiques de puissance modérée et par des antihistaminiques par voie orale jusqu'à une rechute à l'âge de 16 ans. Sa consommation approximative de corticoïdes entre l'âge de 16 ans et 25 ans a été estimée à environ un tube de 100 g par mois. La patiente constatait une vision floue, une maladresse et des chutes répétées. L'examen ophtalmologique a montré une réduction marquée de l'acuité visuelle et un rendez-vous avec un ophtalmologiste a été programmé. Cependant, elle s'est rendue aux urgences avant la date du rendez-vous prévu car elle avait remarquée une augmentation de la fréquence des chutes et une détérioration brutale de sa vision. Elle avait une baisse bilatérale de l'acuité visuelle et sa PIO était élevée : 42 mm Hg à

l'œil gauche et 36 mm Hg à l'œil droit. De plus, le disque optique gauche était sévèrement excavé.
La femme a été traitée immédiatement par des collyres contenant du latanoprost, de la pilocarpine et de la brimonidine et a été revue cinq jours plus tard. L'acuité visuelle était toujours la même et la PIO bilatérale était de 34 mm Hg. L'examen du champ visuel était cohérent avec un glaucome avancé et elle a subi rapidement une trabéculectomie. Les détériorations visuelles ont été attribuées à l'application constante autour de l'œil d'un corticostéroïde puissant ; le traitement par ce dernier a été arrêté. Trois mois plus tard, les PIOs étaient améliorées mais la patiente présentait de sérieux déficits visuels bilatéraux et irréversibles.

- Cas n°3 : corticothérapie intra-oculaire (Krishnan et *coll.*, 2007) :

Un homme et deux femmes ont développé un glaucome après avoir reçu de simples injections intra-vitréennes de 20mg / 0.1mL de triamcinolone. Ces patients ont reçu ces injections pour traiter un œdème maculaire avec l'occlusion d'une veine de la rétine ou une DMLA. A la suite de l'injection, ils ont développé une augmentation de la PIO réfractaire au traitement antiglaucomateux. Une viscocanalostomie a été réalisée. La PIO était alors de 38 à 40 mm Hg et l'acuité visuelle était diminuée. Après l'opération, un traitement systémique par prednisolone et kétorolac (anti-inflammatoire non stéroïdien) a été instauré. Un mois plus tard, la PIO était de 14 à 25 mm Hg et de 10 à 14 mm Hg à 6 mois. L'acuité visuelle s'est améliorée dans les trois cas.

- Cas n°4 : corticothérapie inhalée (Garbe et *coll.*, 1997) :

L'utilisation prolongée de doses élevées de corticostéroïdes inhalés peut augmenter le risque d'hypertension intra-oculaire et de glaucome à angle ouvert, d'après les résultats d'une étude réalisée par des chercheurs au Canada, à partir d'une base de données des assurances maladie, sur une période de six ans.
Leur étude a évalué les enregistrements de 9793 patients âgés auxquels on a diagnostiqué ou qui ont été traités pour une hypertension intra-oculaire ou un glaucome à angle ouvert. Les auteurs ont répertorié toutes les prescriptions de corticostéroïdes qui aient été inhalés ou administrés par voie intra-nasale.
Les résultats ont montré un risque significativement accru d'hypertension intra-oculaire et de glaucome à angle ouvert chez les patients prenant de fortes posologies de corticostéroïdes inhalés depuis trois mois ou plus.
L'utilisation continue de corticostéroïdes par voie nasale était relativement rare dans la population étudiée et seule la durée d'exposition aux corticostéroïdes a été analysée, sans tenir compte de la posologie. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'hypertension intra-oculaire ou de glaucome à angle ouvert chez ces patients.
Les chercheurs pensent que si des patients reçoivent de fortes posologies de corticostéroïdes inhalés pendant plusieurs mois, les patients devraient être suivis et leur PIO contrôlée.

- Cas n°5 : corticothérapie inhalée (Dreyer, 1993) :

Un glaucome à angle ouvert a été diagnostiqué chez une dame de 57 ans après l'initiation d'un traitement anti-asthmatique par la béclométasone inhalée, 3 fois par jour.
L'acuité visuelle et le champ visuel étaient diminués au niveau de l'œil gauche. Les tensions intra-oculaires étaient de 28 mm Hg dans l'œil droit et de 42 mm Hg dans l'œil gauche. Les nerfs optiques montraient une excavation.

Une trabéculectomie a été réalisée au niveau de l'œil gauche et la posologie de béclométasone a été diminuée. Trois mois après l'intervention, les PIOs étaient normales.

III.3.2. Docétaxel (TAXOTERE®) et paclitaxel (TAXOL®)

Ces molécules sont des anticancéreux de la famille des taxanes, dérivés de l'if, indiqués notamment dans le traitement des cancers du sein, du poumon non à petites cellules, de la prostate, de l'estomac, des voies aéro-digestives supérieures, de l'ovaire et du sarcome de Kaposi lié au SIDA.
Ils peuvent provoquer ou exacerber un glaucome mais le mécanisme reste inconnu (Tripathi et *coll.*, 2003).

Ceci peut être illustré par le cas clinique suivant (Fabre Guillevin et *coll*., 1999) :

Une femme âgée de 31 ans a développé un glaucome pendant qu'elle était traitée par le docétaxel pour un cancer du sein métastasé ; le glaucome est réapparu pendant un traitement ultérieur par le paclitaxel. Elle n'avait pas d'antécédents personnels ni familiaux de glaucome ou de perte visuelle.
La patiente a débuté le traitement par l'administration de docétaxel tous les 21 jours, avec une prémédication à base de prednisolone. Elle a progressivement développé une rétention hydrique après le premier cycle et une perte visuelle après le 5ème. L'examen ophtalmologique a montré une augmentation de la PIO, mesurée à 44 mm Hg, et un angle ouvert, indiquant un glaucome à angle ouvert.
Le traitement par docétaxel a été arrêté et la patiente a été traitée par un collyre β-bloquant (bétaxolol). La PIO a diminué et l'examen du fond d'œil était normal.
Le traitement anticancéreux a été poursuivi par l'administration de vinorelbine pendant les neuf mois suivants, sans récurrence glaucomateuse. Puis, elle a eu besoin d'une autre chimiothérapie. Elle a reçu du paclitaxel tous les 21 jours avec de la méthylprednisolone comme prémédication. Une rétention hydro-sodée a été observée après le 2ème cycle et le glaucome à angle ouvert est réapparu après le 3ème cycle. Les PIOs étaient de 35 et 40 mm Hg. La thérapie anticancéreuse a été maintenue et l'hypertension intra-oculaire a persisté, malgré un traitement par acétazolamide par voie orale et par des collyres antiglaucomateux (bétaxolol et latanoprost). L'examen du fond d'œil a révélé une excavation papillaire et des scotomes bilatéraux. Le traitement a été interrompu mais la patiente est décédée environ 5 mois après l'initiation du traitement par le paclitaxel.

Bien que le docétaxel soit connu pour induire une rétention hydro-sodée et que le paclitaxel soit potentiellement neurotoxique, il n'est pas évident que ces molécules provoquent un glaucome à angle ouvert, avec ou sans augmentation de la PIO (Tripathi et *coll.*, 2003). Il est probable que les modifications glaucomateuses ont été précipitées par des doses répétées, élevées ou faibles, de corticostéroïdes que les patients reçoivent en adjonction à la chimiothérapie.

III.3.3. Agents visco-élastiques utilisés en chirurgie ophtalmologique

Les agents visco-élastiques sont utilisés pour maintenir le volume de la chambre antérieure, afin de créer un espace suffisant pour permettre la manipulation sans danger d'instruments dans la chambre antérieure (Arné et *coll.*, 2005). Ils augmentent la rigidité des tissus et cellules intra-oculaires, ils les protègent et les préservent.
Cependant, plusieurs cas d'augmentation de la PIO ont été rapportés après l'administration d'ORCOLON®, une substance visco-élastique dont le composant principal est le polyacrylamide. La présence de petites particules insolubles serait la cause de l'élévation de la PIO (Whitaker, 1991) car ces particules pourraient obstruer le trabéculum (Garg et *coll.*, 2004). Cependant, le produit pourrait ne pas être le seul agent causal (Whitaker, 1991). En effet, l'augmentation de la PIO pourrait être une complication de l'intervention et serait également liée à l'utilisation d'autres produits susceptibles d'affecter la PIO.

III.3.4. Anti-VEGF

Dans le chapitre concernant les glaucomes et les hypertonies intra-oculaires induites par les médicaments, nous avons déjà abordé cette classe pharmacologique. Rappelons qu'ils sont utilisés par voie intra-vitréenne dans le traitement des formes néovasculaires de certaines pathologies oculaires, notamment celle de la DMLA. En marge des glaucomes par fermeture de l'angle, des cas de glaucome à angle ouvert ont été rapportés lors de l'utilisation de ces molécules.

- Cas n°1 (Jalil et *coll.*, 2007) :

Un patient de 75 ans était traité par bévacizumab (AVASTIN®) par voie intravitréenne, en raison de la présence de néovaisseaux au niveau de la choroïde, et par latanoprost et brinzolamide, en collyre, pour son hypertension intra-oculaire. Un œdème cornéen s'est développé trois jours après la 4ème injection mensuelle de bévacizumab et la PIO s'élevait à 56 mm Hg. La gonioscopie a révélé des angles ouverts. Un traitement systémique par acétazolamide a tout d'abord été initié puis arrêté au bout de trois semaines pour être remplacé par l'administration locale de latanoprost, dorzolamide, timolol et apraclonidine. La PIO s'est normalisée.
Les auteurs de cet article pensent que le bévacizumab a pu s'accumuler dans le trabéculum et augmenter ainsi la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse responsable de l'élévation de la PIO.

- Cas n°2 (Bakri et *coll.*, 2008) :

Une DMLA avec néovascularisation choroïdale avait été diagnostiquée au niveau de l'œil droit d'une femme de 66 ans. L'acuité visuelle était abaissée et les PIOs étaient de 20 mm Hg. Trois injections intra-vitréennes de pegaptanib avaient déjà été réalisées dans l'œil droit mais ce traitement fut remplacé par le ranibizumab (LUCENTIS®), en injection intra-vitréenne une fois par mois. Avant la première injection de l'anti-VGEF, la PIO droite était de 22 mm Hg et la gauche de 17 mm Hg. Après la seconde injection, les PIOs étaient de 26 mm Hg à droite et de 21 mm Hg à gauche. A la suite de la 8ème injection, elles s'élevaient à 30 mm Hg à droite et à 18 mm Hg à gauche. La gonioscopie était normale. Un traitement local à base de timolol a été prescrit dans l'œil droit. Un mois plus tard, la PIO droite était de 16 mm Hg et la gauche

de 18 mm Hg. Le traitement avait été ensuite arrêté. Aucune autre augmentation des PIOs n'a été mise en évidence après trois autres injections de ranibizumab.

- Cas n°3 (Bakri et *coll.*, 2008) :

Trois injections de bévacizumab avaient tout d'abord été réalisées chez un homme de 88 ans afin de traiter la néovascularisation provoquée par la DMLA. Les PIOs étaient de 18 mm Hg à droite et de 19 mm Hg à gauche. Le patient portait des implants de cristallin à chaque œil. Un mois après l'injection intra-vitréenne de ranibizumab, l'acuité visuelle était réduite. La PIO droite était à 34 mm Hg et la gauche à 17 mm Hg. Le patient a donc été traité localement par timolol au niveau de l'œil droit et brimonidine au niveau de l'œil gauche. Mais une semaine plus tard, les PIOs n'avaient pas diminué (31 mm Hg à droite et 18 mm Hg à gauche), nécessitant l'administration locale supplémentaire de latanoprost. Deux semaines plus tard, les PIOs étaient de 14 mm Hg dans chaque œil. La gonioscopie a mis en évidence des angles irido-cornéens ouverts et une augmentation de pigments dans les voies de drainage trabéculaire. La brimonidine et le timolol ont été arrêtés mais le traitement par latanoprost a été poursuivi. Le patient n'a pas reçu d'autres injections de ranibizumab.

D'après les auteurs, l'augmentation de la PIO à la suite d'injection intra-vitréenne de ranibizumab proviendrait d'un blocage des voies de drainage de l'humeur aqueuse par la molécule (mécanisme inconnu).

III.4. Glaucome iatrogène indifférencié

III.4.1. Mitomycine

La mitomycine C est un antibiotique ayant des propriétés anti-prolifératives capable d'inhiber la synthèse d'ADN (Labbé et *coll.*, 2007).

Son utilisation en ophtalmologie a été réalisée dans le traitement du ptérygion*, avant son extension au glaucome (Kammoun et *coll.*, 2001). Ce traitement a pour objectif d'inhiber la prolifération fibro-vasculaire, évitant l'apparition des récidives.

Ainsi, à la suite de l'excision chirurgicale d'un ptérygion, six hommes et quatre femmes, âgés de 38 à 67 ans, ont été traités par un collyre à base de mitomycine 0.02% jusqu'à 0.04%. Sept patients étaient également traités par d'autres médicaments incluant bacitracine/ polymyxine B, prednisolone, néomycine/déxaméthasone/polymyxin B et gentamicine (Rubinfeld et *coll.*, 1992). Cependant, plusieurs effets indésirables sont apparus pendant le traitement post-opératoire, incluant trois œdèmes cornéens, une perforation cornéenne, quatre glaucomes secondaires, deux corectopies*, huit inflammations de l'iris, deux débuts de cataracte, une calcification sclérale et huit sévères photophobies avec douleurs.

La survenue d'un glaucome pendant un traitement par mitomycine reste cependant contradictoire (Labbé et *coll.*, 2007). En effet, l'utilisation de mitomycine C permet de contrôler la réponse cicatricielle et la PIO après chirurgie filtrante du glaucome. Elle empêche ainsi l'excès de cicatrisation (inflammation, prolifération fibroblastique et production de

matrice extra-cellulaire) et améliore le taux de succès chirurgical. L'application de mitomycine peut se compliquer d'une hypotonie intra-oculaire. Une toxicité directe de cette molécule sur les corps ciliaires et les tissus trabéculaires a été mise en évidence, expliquant certaines hypotonies prolongées.

III.4.2. Imatinib (Breccia et *coll*., 2008)

Parmi 250 patients traités par imatinib pour une leucémie myéloïde chronique, six d'entre eux ont développé un glaucome et/ou une augmentation de la PIO pendant le traitement (figure 19).

Même si le mécanisme impliqué reste inconnu, les auteurs proposent que ces effets indésirables oculaires chez les patients traités par imatinib pourraient survenir de préférence chez ceux ayant des facteurs prédisposants ou recevant une posologie élevée.

Patient/ sexe/ âge	Dosage en imatinib (en mg/jour)	Délai de survenue des symptômes	Effets indésirables oculaires	Facteurs prédisposants	Traitement des effets indésirables	Evolution
1 / H / 45	800	2 mois	-Vue anormale -Augmentation de la PIO		-Arrêt imatinib pendant 3 semaines	Favorable
2 / H / 56	800	1 mois	-Hémorragie récurrente (vitré) -Glaucome	Diabète	-Arrêt imatinib pendant 8 semaines -Acétazolamide	Favorable
3 / H / 47	800	10 mois	-Hémorragie récurrente (conjonctive) -Augmentation de la PIO		-Acétazolamide -Corticoïdes en collyre	Défavorable
4 / F / 54	400	23 mois	Augmentation de la PIO	Myopie	Diurétique ?	Favorable
5 / F / 76	400	4 mois	Glaucome	Hypertension artérielle	-Arrêt imatinib pendant 1 semaine -Chirurgie	Favorable
6 / F / 65	800	11 mois	Augmentation de la PIO	Myopie	-Diminution du dosage en imatinib (400 mg / jour) -Corticoïdes en collyre	Défavorable

Figure 19 : Tableau récapitulant les conditions d'apparition des effets indésirables ainsi que leur évolution suivant le traitement mis en place, d'après (Breccia et *coll*., 2008).

III.4.3. Huile de silicone

A la suite d'un décollement de la rétine, une intervention chirurgicale avait été réalisée chez un homme de 35 ans (Prahs et *coll*., 2010). Elle consistait en autre à réparer les déchirures rétiniennes, à injecter un gaz (perflunafène) dans la cavité de l'œil et à remplacer le corps vitré par de l'huile de silicone. En raison de la présence de bulles sous rétiniennes à la suite de la chirurgie, l'huile de silicone a été retirée et une nouvelle injection de cette huile a été réalisée. Mais secondairement à cela, le patient a développé un glaucome.
En effet, d'après la Société Française d'Ophtalmologie et le Syndicat National des Ophtalmologistes de France, l'huile de silicone est susceptible d'induire des complications graves, principalement le glaucome et la perte de transparence de la cornée (Société Française d'Ophtalmologie et Syndicat National des Ophtalmologistes de France, 2009). Mais ces problèmes surviendraient plutôt après quelques mois ou années. Afin d'éviter cela, la Société Française d'Ophtalmologie recommande l'ablation de l'huile de silicone une fois le décollement résolu et la rétine cicatrisée.

IV. Les collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$

IV.1. Pharmacocinétique des principes actifs administrés par voie oculaire

La plupart des principes actifs contenus dans les collyres ont une faible disponibilité oculaire, qui résulte principalement de la complexité de leur pénétration dans l'œil (Labetoulle et *coll.*, 2005). Cela nécessite l'utilisation de concentrations plus importantes en principe actif, avec un plus grand risque de passage systémique. De plus, une quantité non négligeable de la solution instillée n'atteint pas la cornée qui est la principale voie de pénétration oculaire et passe directement dans le sac lacrymal et le canal lacrymo-nasal où se fait la résorption avec passage dans la circulation générale.

IV.1.1. Voies d'absorption des collyres

La pénétration oculaire des principes actifs médicamenteux dépend de mécanismes complexes, et notamment de facteurs pré-cornéens qui limitent la disponibilité du médicament (Sellem, 2008e). Ils comprennent entre autre la convexité antérieure de la cornée réduisant la rétention des collyres, la petite surface cornéenne, les réflexes de clignement et de larmoiement lors de l'instillation et les dégradations dues à un éventuel métabolisme local. De plus, le principe actif doit pouvoir diffuser rapidement dans les trois couches cornéennes, afin d'exercer l'effet pharmacologique souhaité (Raspiller et *coll.*, 1985).

IV.1.1.1. Voie transcornéenne

C'est la voie majoritaire pour l'absorption des médicaments ophtalmiques et celle qui est recherchée lors de l'administration d'un topique oculaire puisqu'on estime que 80% de la quantité de principe actif pénétrant dans l'œil le fait par cette voie (Dupin et Trinquand, 2000).
Cependant, la cornée est une véritable barrière limitant le passage du principe actif, puisque seuls 3 à 5% atteignent la chambre antérieure (Offret, 2003).

La cornée possède trois couches ayant des polarités différentes (Labetoulle et *coll.*, 2005). La première correspond à l'épithélium, sur lequel se fixe le film lacrymal. L'épithélium cornéen peut être comparé à une membrane lipidique, qui est accessible à des formes médicamenteuses non ionisées. La seconde est le stroma cornéen qui est une structure aqueuse, hydrophile, perméable aux molécules ionisées. La dernière est l'endothélium cornéen, qui est une structure lipophile.

La pénétration cornéenne (figure 20) d'un principe actif est conditionnée par le caractère lipophile et polaire du produit. En effet, le médicament traverse l'épithélium sous forme non ionisée liposoluble, puis le stroma cornéen sous forme ionisée hydrosoluble et, enfin, l'endothélium sous forme non ionisée liposoluble.

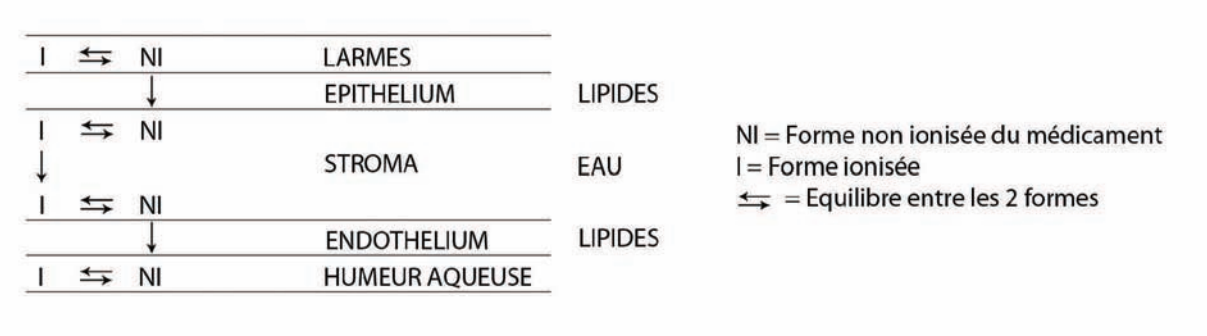


Figure 20 : Schéma représentatif de la pénétration intracornéenne d'un collyre sous forme ionisée et non ionisée,
adapté de (Labetoulle et *coll.*, 2005) et de (Raspiller et *coll.*, 1985).

En fait, le principal obstacle à la traversée de la cornée est l'épithélium qui est très lipophile (Labetoulle et *coll.*, 2005). Rappelons à ce propos que la grande majorité des collyres sont sous forme de solution aqueuse. Pour pouvoir se dissoudre facilement dans ces solutions, les principes actifs sont présents sous forme de sels et leur solubilité est assurée par ionisation. Or, une structure lipophile comme la cornée n'est traversée facilement que par des molécules lipophiles, non ionisées, donc dans un état strictement opposé à leur état salifié.
Il est à noter que lorsque la cornée est lésée, la pénétration est alors augmentée.

IV.1.1.2. Voie conjonctivo-lymphatique (Labetoulle et *coll.,* 2005)

Les molécules peuvent également être absorbées à travers les canaux lymphatiques de la conjonctive.
A l'état physiologique, la conjonctive a une participation négligeable dans la diffusion du médicament, malgré sa grande surface et sa nature hydrophile. En revanche, en cas d'inflammation ou d'hyperhémie conjonctivale, cette voie devient plus importante dans le passage du médicament vers le globe oculaire et vers la circulation générale.

IV.1.1.3. Voie lacrymo-nasale

C'est la principale voie par laquelle le principe actif atteint la circulation générale et qui explique la survenue d'effets indésirables systémiques (Labetoulle et *coll.*, 2005).

Le film lacrymal est un liquide de dilution (Raspiller et *coll.*, 1985). Une grande partie de la solution instillée est rapidement balayée et drainée par ce film. Le principe actif passe par les points lacrymaux, puis circule dans les canalicules lacrymaux, dans le sac lacrymal puis dans les conduits lacrymo-nasaux pour atteindre la cavité nasale (Labetoulle et *coll.*, 2005). Le principe actif est alors absorbé par les vaisseaux de la muqueuse puis est distribué dans la circulation générale mais évite l'effet du premier passage hépatique. Ce drainage est variable selon les individus et selon l'état d'hydratation de la cornée (Raspiller et *coll.*, 1985).

IV.1.1.4. Autres voies

La sclérotique n'est pas vascularisée et joue un rôle mineur comme voie de pénétration intra-oculaire d'un médicament (Offret, 2003).
Enfin, une fraction du principe actif qui pénètre dans l'œil peut aussi passer dans la circulation générale après son absorption à travers les vaisseaux de l'uvée (iris et corps ciliaire) ou par filtration à travers le trabéculum via les vaisseaux épiscléraux (Labetoulle et *coll.*, 2005).

IV.1.2. Biotransformation des principes actifs

IV.1.2.1. Au niveau local

Certaines molécules sont des prodrogues (latanoprost et travoprost) qui pénètrent plus facilement dans l'œil. La transformation en molécule active (Offret, 2003) se réalise au niveau de la cornée pour permettre un meilleur transfert de l'épithélium au stroma cornéen. Après avoir été absorbé, le principe actif se répartit dans les volumes liquidiens que sont l'humeur aqueuse et le vitré ou se fixe sur certains récepteurs oculaires, ce qui constitue la fraction active.
En dehors d'une variabilité individuelle mal connue, la quantité de mélanine présente dans l'iris et le corps ciliaire intervient sur l'importance de cette distribution (Sellem, 2008). La mélanine joue en effet un rôle majeur dans le stockage de certains médicaments, avec lesquels elle contracte des liaisons non spécifiques, piégeant le principe actif avant qu'il n'atteigne les récepteurs. De plus fortes concentrations en principe actif sont donc théoriquement nécessaires chez les sujets mélanodermes pour obtenir un même abaissement pressionnel. D'un autre côté, il est aussi possible que la couche pigmentée de l'épithélium ciliaire agisse comme un réservoir et assure au principe actif une libération progressive, maintenant sa concentration à un niveau efficace avec une durée d'action prolongée.
Une fois l'analogue de prostaglandine fixé sur ses récepteurs, il y exerce une action agoniste qui se traduit par une diminution de la PIO.
Ensuite, certains principes actifs peuvent être métabolisés dans l'œil via des systèmes enzymatiques (Offret, 2003).

IV.1.2.2. Au niveau systémique

Le médicament arrive ensuite dans la circulation générale par passage à travers les barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne, par la voie uvéo-sclérale, ou par le trabéculum, le canal de Schlemm, puis les veines (Offret, 2003).
Le foie et les reins ont une contribution variable dans le métabolisme et l'excrétion selon le principe actif (voir paragraphe IV.3.2.1).

IV.1.3. Comment limiter les effets indésirables des collyres ?

IV.1.3.1. Règle de base (Labetoulle et *coll.*, 2005)

Tout d'abord, certains effets indésirables peuvent être évités en respectant les contre-indications et les précautions d'emploi des produits.
De plus, il est préférable d'utiliser des concentrations en principe actif les plus faibles possibles pour avoir l'effet pharmacologique désiré. Seul le bimatoprost est disponible à deux concentrations différentes : 0.01% et 0.03%. Il convient donc d'utiliser le bimatoprost à 0.01% avant celui à 0.03%.
Enfin, en cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 voire 10 minutes afin de prévenir un passage systémique accru à travers les voies de drainage lacrymal.

IV.1.3.2. Présence ou non de conservateurs (Ravet, 2007)

Certains effets indésirables locaux peuvent être liés à la présence de l'agent conservateur, le chlorure de benzalkonium.
Certains auteurs ont repris, dans une étude prospective sur 4107 patients, les principaux symptômes rapportés suite à l'utilisation chronique de collyres antiglaucomateux contenant ou non des conservateurs. Il ressort de cette comparaison entre les deux groupes une nette augmentation des troubles liés à la présence de conservateurs, ces troubles étant majoritairement réversibles après retour à un traitement sans conservateur.
L'observance du traitement étant un problème majeur dans la prise en charge des patients glaucomateux, une diminution de la tolérance entraîne un moins bon suivi. Il est donc important d'éviter tant que possible les multithérapies cumulant les effets secondaires locaux et généraux.
Par ailleurs, il a été démontré une toxicité du chlorure de benzalkonium au niveau du trabéculum de patients glaucomateux traités localement, avec des réaction inflammatoires identiques à celles retrouvées dans la conjonctive, ce qui tendrait à aggraver le cours même de la maladie glaucomateuse en diminuant la filtration trabéculaire.
Les phénomènes inflammatoires présents à la surface oculaire conduisant à une fibrose des tissus exposés aux conservateurs ont été exposés dans le paragraphe concernant le chlorure de benzalkonium. Or, le succès de la chirurgie filtrante du glaucome est largement dépendant de la fibrose conjonctivale postopératoire, c'est à dire des phénomènes d'encapsulation de la bulle de filtration et de cicatrisation conjonctivo-épithéliale du volet scléral.
D'autres auteurs ont montré que le taux de réussite de la chirurgie filtrante était directement lié au nombre de collyres utilisés et à la durée du traitement local avec conservateurs. Les patients soumis à des traitements topiques intenses ou de longue durée avec conservateurs constituent donc une nouvelle catégorie de patient à risque d'échec de la chirurgie filtrante.

Actuellement, le clinicien dispose de nombreux collyres dont il connaît mieux les effets secondaires locaux et systémiques. Le meilleur moyen de limiter ces complications passe par la prévention via l'utilisation de collyres sans conservateur (non disponibles en ce qui concerne les analogues de prostaglandine), en évitant quand cela est possible les multithérapies et en préférant les collyres à instillation uniquotidienne.
Cela devrait permettre d'augmenter le confort du patient, l'observance au traitement et d'assurer l'efficacité de la prise en charge et le succès d'une future chirurgie filtrante.

IV.1.3.3. Mode d'instillation (Labetoulle et *coll.*, 2005)

Exercer une pression au niveau du coin interne de l'œil, c'est-à-dire au niveau du point lacrymal inférieur, après l'instillation permet d'augmenter le temps de contact avec la cornée et limite le passage du principe actif dans les canaux lacrymaux.
La réduction du volume d'une goutte de collyre à approximativement 10µL pourrait également limiter les effets indésirables systémiques.

IV.1.3.4. Utilisation de prodrogues (Offret, 2003)

L'utilisation de prodrogue permet également de limiter les effets iatrogéniques. En effet, les prodrogues sont des composés biochimiques, pharmacologiquement inertes et non toxiques qui sont transformés *in vivo* en substances pharmacologiquement et thérapeutiquement actives. La modification chimique d'un promédicament inerte lui permet de n'être transformé en molécule active qu'après son absorption oculaire, grâce à des enzymes présentes dans l'œil (estérases). Ce promédicament permet donc de résoudre trois types de problèmes :

- avant la pénétration du médicament (solubilisation, stabilisation et meilleur acceptabilité) ;
- au cours de la diffusion du médicament (résorption, passage des barrières, durée d'action) ;
- et lié au criblage thérapeutique (sélectivité locale).

IV.1.3.5. Amélioration des formes pharmaceutiques (Offret, 2003)

- L'augmentation du temps de contact du produit avec la cornée par augmentation de sa viscosité diminuerait son passage à travers les canaux lacrymaux. De la même façon, l'utilisation d'inserts augmenterait le temps de contact. Ce sont des préparations solides et stériles, insérées dans le cul-de-sac conjonctival inférieur. Ce sont des réservoirs de médicaments libérant progressivement le principe actif.

- La fabrication de nouveaux systèmes délivrant progressivement le médicament pourrait augmenter sa pénétration transcornéenne. Ce serait le cas avec les liposomes ou les nanoparticules qui permettraient une libération contrôlée des principes actifs. De nature lipidique, ces systèmes sont capables d'encapsuler des principes actifs sous leur forme non ionisée et peuvent aisément franchir la barrière cornéenne.

- La modification des excipients serait un moyen d'améliorer la formule du médicament afin de diminuer le risque d'effet indésirable. Les cyclodextrines sont des oligosaccharides naturels cycliques contenant des résidus glucopyranose qui constituent une surface extérieure hydrophile et une cavité interne lipophile. Elles peuvent alors former des complexes d'inclusion avec les principes actifs peu ou faiblement hydrosolubles. Elles augmentent la solubilité et la stabilité de la molécule. Les cyclodextrines sont capables d'assurer la solubilisation par complexation du principe actif lipophile ce qui donne une solution au passage transépithélial de la molécule.

- Les résines échangeuses d'ions sont des collyres en suspension à partir de particules de résine non hydrosolubles. Le principe actif est libéré à la suite d'échanges, au niveau des particules de résine, des molécules de principe actif avec les ions du liquide lacrymal. Mais ce type de préparations n'augmente le temps de contact que de quelques minutes.

IV.2. Présentation et répartition des récepteurs aux prostanoïdes

Les eicosanoïdes sont les métabolites de l'acide arachidonique (Ganong, 2005). Ils comprennent les prostanoïdes, les leucotriènes*, les lipoxines* et d'autres composés apparentés. Les prostanoïdes regroupent les prostaglandines, la prostacycline et les thromboxanes.
C'est dans le liquide séminal que les prostaglandines ont d'abord été isolées, mais on sait maintenant qu'elles sont synthétisées dans la plupart, sinon dans tous les tissus de l'organisme à partir des phospholipides membranaires.

IV.2.1. Métabolisme des prostanoïdes

Les prostanoïdes peuvent être biosynthétisés à partir de trois précurseurs (Coleman et *coll.*, 1994) :

- l'acide 8, 11,14 eicosatriènoïque ou acide dihomoγlinolénique,
- l'acide 5,8,11,14 eicosatétraènoïque ou acide arachidonique,
- l'acide 5,8,11,14,17 eicosapentaènoïque ou acide timnodonique.

Ces précurseurs conduisent à la synthèse de trois séries de prostanoïdes selon le nombre de liaisons insaturées : la série 1 pour l'acide dihomoγlinolénique, la série 2 pour l'acide arachidonique et la série 3 pour l'acide timnodonique. Chez la plupart des espèces animales, l'acide arachidonique est le précurseur le plus abondant; par conséquent, la série dérivant de ce précurseur (série 2) est de loin la plus étudiée.
Il faut d'ailleurs rappeler que les effets biologiques d'un prostanoïde donné varient selon la série et que, en particulier, certains métabolites de la série 3 sont peu actifs sur l'hémostase primaire par exemple (thromboxane A_3) ou dans la réaction inflammatoire (prostaglandine E_3).

L'acide arachidonique est un acide gras constitué de 20 atomes de carbone et possédant quatre doubles liaisons (Fletcher, 2005 ; Ganong, 2005). Il est formé sous l'action des phospholipases A_2 sur les phospholipides membranaires à la suite de divers stimuli (figure 21). L'acide arachidonique est alors transformé par des prostaglandines G/H synthases, qui ont une activité cyclo-oxygénase (COX 1 et 2) et hydroperoxydase, en prostaglandines G_2 (PGG_2) et H_2 (PGH_2). Cette dernière est convertie en prostacycline (PGI_2), en TxA_2 et en prostaglandines par diverses enzymes telles que des synthases et des isomérases dont l'expression est dépendante du tissu considéré.
Les prostanoïdes contiennent un anneau cyclopentane. Le nombre de doubles liaisons dans leur chaîne latérale est indiqué par le chiffre en indice. La plupart des prostanoïdes sont efficacement et rapidement inactivés dans l'organisme, par hydrolyse non enzymatique et/ou par l'action d'une déshydrogénase et/ou d'une oxydase. Un des produits de dégradation de la prostaglandine D_2 (PGD_2), la 15-désoxy-Δ-12,14-prostaglandine J_2 (15-$dPGJ_2$), est néanmoins

considérée comme un agoniste endogène des récepteurs nucléaires activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs).
Les prostanoïdes activent des récepteurs membranaires couplés aux protéines G qui existent sous différents sous types selon le prostanoïde concerné : un seul IP pour la PGI_2, deux TP pour le TxA_2, deux DP pour la PGD_2, quatre EP pour la PGE_2, deux FP pour la PGF_2.
Il existe une sélectivité des prostanoïdes pour un type de récepteur mais celle-ci n'est pas absolue et varie de façon inversement proportionnelle à la concentration du ligand.

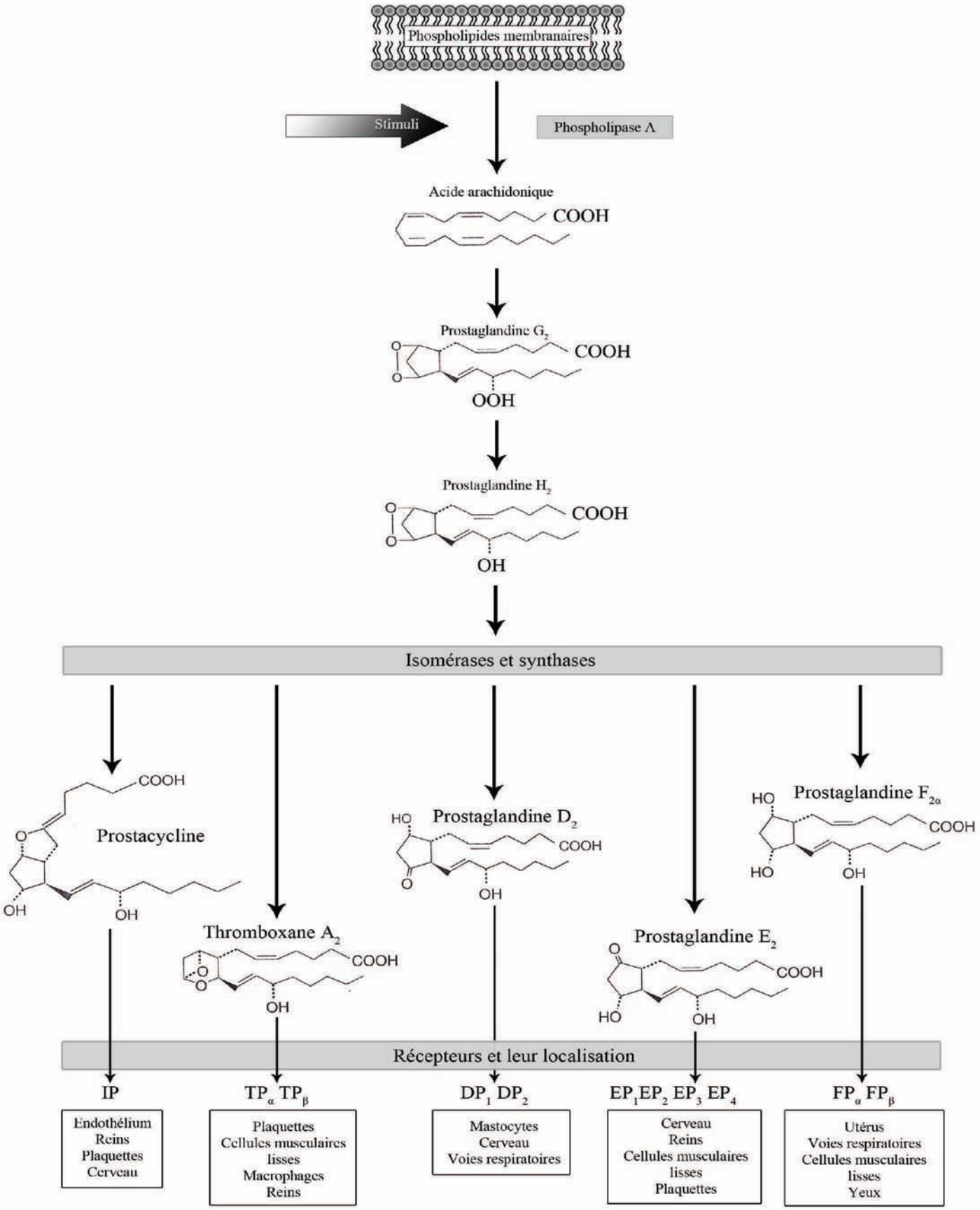


Figure 21 : Schéma représentatif du métabolisme de l'acide arachidonique, adapté de (Ganong, 2005) et (Fletcher, 2005).

IV.2.2. Propriétés pharmacologiques des prostanoïdes de la série 2

Très schématiquement, les prostaglandines sont responsables de l'homéostasie de certaines fonctions lorsqu'elles sont produites à des concentrations physiologiques mais peuvent, lorsqu'elles sont produites en grande quantité, lors de situations pathologiques, comme par exemple sous l'effet d'un stimulus pro-inflammatoire, générer la réaction inflammatoire (Bertin et Vergne, 1999).
Les propriétés physiologiques des prostaglandines sont principalement assurées par la voie de la COX1, isoforme constitutionnelle et non inductible de la cyclo-oxygénase, s'exprimant dans l'ensemble des tissus de l'organisme à l'état physiologique (Brunton et *coll*., 2005). A l'inverse, un stimulus inflammatoire (traumatisme, cytokines*…) ou un processus de réparation tissulaire (ulcère, fracture) conduit à la synthèse de prostaglandines « pro-inflammatoires » par la voie de la COX2, isoforme inductible de la cyclo-oxygénase, s'exprimant au sein du site inflammatoire ou en réponse aux facteurs de croissance.

IV.2.2.1. Système cardiovasculaire (Brunton et *coll.*, 2005)

La PGE_2 provoque une vasodilatation et une diminution de la pression artérielle, bien que des effets vasoconstricteurs aient également été rapportés, selon le sous-type de récepteur EP activé.
De même, la PGD_2 peut être responsable d'un flush*, d'une congestion nasale et d'hypotension artérielle.
Les effets vasculaires de la $PGF_{2\alpha}$ varient selon les espèces. C'est un puissant constricteur des artères et veines pulmonaires chez les humains. Elle augmente la pression artérielle dans certains modèles expérimentaux animaux, en provoquant une veinoconstriction. Cependant, chez l'homme, la $PGF_{2\alpha}$ ne modifie pas la pression artérielle systémique.
La prostacycline (PGI_2) relâche les muscles lisses périvasculaires, provoquant ainsi une hypotension et une tachycardie réflexe, en particulier après une administration intraveineuse.
En revanche, le TxA_2 est un puissant vasoconstricteur capable de contracter les muscles lisses périvasculaires *in vitro*.

Le débit cardiaque est généralement augmenté par les prostaglandines E et F et un effet inotrope* direct a été noté dans diverses préparations isolées. Cependant, chez l'animal de laboratoire, les augmentations de la force contractile et du rythme cardiaque sont essentiellement la conséquence réflexe de la chute de la résistance périphérique liée à leur effet vasodilatateur.

IV.2.2.2. Plaquettes et hémostase primaire (Brunton et *coll.*, 2005)

De faibles concentrations en PGE_2 provoquent une agrégation plaquettaire alors que des concentrations élevées l'inhibent. Ces effets n'ont cependant pas de conséquences physiopathologiques.
De même, la PGI_2 et la PGD_2 inhibent l'agrégation des plaquettes humaines *in vitro*.
A l'inverse, le TxA_2 est un puissant stimulant de l'agrégation plaquettaire. L'action de ce prostanoïde sur les plaquettes est freinée par la PGI_2, et l'équilibre entre le TxA_2 d'origine plaquettaire et la PGI_2 produite par l'endothélium est un élément essentiel du risque thrombogène lié à la prise d'inhibiteurs de COXs (anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS).

IV.2.2.3. Inflammation et immunité (Brunton et *coll.*, 2005)

Les eicosanoïdes jouent un rôle majeur dans les réponses immunitaires et inflammatoires. Bien qu'en règle générale, les leucotriènes soient pro-inflammatoires et les lipoxines anti-inflammatoires, les prostanoïdes peuvent exercer ces deux types d'effet. Généralement, les prostanoïdes inhibent la fonction et la prolifération lymphocytaires, et donc la réponse immunitaire. Ainsi, la PGE_2 affaiblit la réponse humorale par inhibition de la différenciation des lymphocytes B. Elle agit également sur les lymphocytes T pour inhiber la prolifération stimulée par les mitogènes et la libération de lymphokines* par les cellules sensibilisées. La PGE_2 et le TxA_2 peuvent également limiter le développement des lymphocytes T par régulation de l'apoptose des thymocytes immatures.
La PGD_2, composé produit majoritairement par les mastocytes, est un puissant médiateur chimio-attractif pour les éosinophiles et provoque également la chimiotaxie et la migration de lymphocytes Th2.
Un des produits de dégradation de la PGD_2, la 15d-PGJ_2, peut aussi activer les éosinophiles via le récepteur DP_2.

IV.2.2.4 Muscles lisses

- Muscles trachéaux et bronchiques (Brunton et *coll.*, 2005)

Généralement, la $PGF_{2\alpha}$ et la PGD_2 contractent ces muscles alors que la PGE_2 et la PGI_2 les relâchent.
De même, la PGG_2, la PGH_2 et le TxA_2 provoquent une constriction du muscle lisse bronchique humain.
Cependant, bien qu'ayant une contribution importante dans le bronchospasme d'origine allergique chez l'animal de laboratoire, ces médiateurs ne paraissent pas, contrairement à la PGD_2, contribuer à ce phénomène chez l'homme. Approximativement 10% des patients qui consomment de l'aspirine ou des AINS développent un bronchospasme. Cela semble être imputable à une modification dans le métabolisme de l'acide arachidonique conduisant à la formation de leucotriènes par la voie des lipoxygénases.
La PGI_2 induit une bronchodilatation chez la plupart des espèces animales. Le tissu bronchique humain est particulièrement sensible à son action et la PGI_2 antagonise la bronchoconstriction induite par d'autres agents.

- Utérus

La $PGF_{2\alpha}$ et le TxA_2 provoquent la contraction utérine chez la femme non enceinte alors que les prostaglandines E relâchent la musculature utérine. La réponse contractile est maximale avant les menstruations alors que la relaxation la plus impressionnante se produit au milieu du cycle (Brunton et *coll.*, 2005).
En revanche, chez la femme enceinte, la $PGF_{2\alpha}$ et la PGE_2 contractent les muscles utérins. La PGE_2 est, avec l'ocytocine, essentielle au début de la parturition. L'administration intraveineuse de PGE_2 ou de $PGF_{2\alpha}$ à une femme enceinte induit des augmentations dose-dépendantes du tonus utérin, de la fréquence et de l'intensité des contractions utérines.
A l'opposé, la PGI_2 provoque une relaxation des muscles lisses utérins.

La sensibilité de l'utérus aux prostaglandines augmente avec l'âge de la gestation mais celle-ci reste plus faible qu'à l'ocytocine.

Les prostaglandines jouent un rôle dans le déclenchement du travail (Lansac et Body, 2006). Elles contribuent au mûrissement du col par action sur son collagène. La production de $PGF_{2\alpha}$ et de PGE_2 augmente progressivement au cours de la grossesse et atteint un taux élevé en début de travail. Cette synthèse accrue est due à la baisse des taux de progestérone, de l'hormone placentaire lactogénique (qui ont une action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines) mais aussi à l'élévation des œstrogènes et de l'ocytocine (qui stimulent la synthèse des prostaglandines). Lorsque le travail est en cours, les perturbations mécaniques et l'hypoxie contribuent à la synthèse de l'acide arachidonique et des prostaglandines. Le travail est alors auto-entretenu.

- Muscle gastro-intestinal (Brunton et *coll.*, 2005)

La PGE et la PGF stimulent la contraction du muscle longitudinal principal, de l'estomac jusqu'au colon. La PGG_2, la PGH_2, le TxA_2 et la PGI_2 provoquent également une contraction mais plus faible. Généralement, la PGE_2 relâche le muscle circulaire alors que la $PGF_{2\alpha}$ le contracte.
Les prostaglandines réduisent le temps du transit au niveau du petit intestin et du colon. Des diarrhées, des crampes et un reflux biliaire peuvent être observés après l'ingestion de PGE. Ce sont des effets indésirables fréquents (avec les nausées et vomissements) chez les patientes recevant des prostaglandines dans le cadre d'une interruption volontaire de grossesse.
Les PGE et F stimulent également les mouvements d'eau et d'électrolytes à l'intérieur de la lumière intestinale. Ces effets peuvent être responsables d'une diarrhée que les prostaglandines soient administrées par voie orale ou parentérale. La PGE_2 semble d'ailleurs contribuer aux pertes d'eau et d'électrolytes dans le choléra.
A l'inverse, la PGI_2 ne produit pas de diarrhées et elle prévient même celles induites par les autres prostaglandines.

- Sécrétions gastriques et intestinales (Brunton et *coll.*, 2005)

Dans l'estomac, la PGE_2 et la PGI_2 augmentent la sécrétion du mucus (cytoprotection) et réduisent la sécrétion acide et la teneur en pepsine. Ces effets résultent de leurs propriétés vasodilatatrices et d'un effet inhibiteur AMPc-dépendant sur les cellules pariétales gastriques. De plus, la PGE_2 et ses analogues (comme le misoprostol par exemple) diminuent les dommages gastriques provoqués par les agents ulcérogènes et favorisent la cicatrisation des ulcères duodénaux et gastriques. Certains analogues de PGE_1 ont ainsi été utilisés dans la cicatrisation d'ulcères gastro-duodénaux et la prévention de la gastropathie aux AINS.

IV.2.2.5 Reins (Brunton et *coll.*, 2005)

Les prostaglandines influencent l'excrétion rénale d'eau et de sel en modulant le flux sanguin rénal et en exerçant des effets directs sur les tubules rénaux.
Ainsi, la PGE_2 et la PGI_2 injectées directement dans les artères rénales du chien augmentent le flux sanguin rénal et induisent une diurèse, une natriurèse et une kaliurèse, avec une faible modification du taux de filtration glomérulaire.
Le TxA_2 diminue le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire et participe au feedback* tubuloglomérulaire.
Les PGEs inhibent la réabsorption d'eau induite par l'hormone antidiurétique. La PGE_2 inhibe également la réabsorption des ions chlorures au niveau de la branche ascendante corticale de l'anse de Henlé chez le lapin.

La PGI_2, la PGE_2 et la PGD_2 stimulent également la sécrétion de rénine, apparemment via un effet direct sur les cellules juxtaglomérulaires.

IV.2.2.6 Yeux

La $PGF_{2\alpha}$ provoque une contraction du sphincter de l'iris. De plus, elle diminue la PIO par augmentation de la sortie d'humeur aqueuse au travers des voies uvéo-sclérale et trabéculaire (Brunton et *coll.*, 2005). Ces effets oculaires seront développés dans le paragraphe IV.3.2.2.

IV.2.2.7 Système nerveux central (Brunton et *coll.*, 2005)

La PGE_2 et la PGD_2 sont les prostaglandines les plus actives au niveau du système nerveux central.
La PGD_2 semble avoir une action sur les cellules trabéculaires arachnoïdes du prosencéphale en augmentant l'adénosine extracellulaire, ce qui faciliterait l'endormissement.
Les prostaglandines jouent un rôle dans la transmission de la douleur. Lors de l'inflammation, la biosynthèse de PGE_2 est augmentée. La PGE_2 et la PGI_2 sont des prostaglandines pro-inflammatoires. Elles sensibilisent les terminaisons nerveuses périphériques aux stimuli douloureux par abaissement du seuil d'activation des nocicepteurs, qui seront plus sensibles à la bradykinine et à l'histamine (responsables de la douleur). Elles sont également responsables d'une vasodilatation (générant rougeur et œdème) et de la fièvre (en co-action avec des cytokines).
La libération d'eicosanoïdes pendant le processus inflammatoire joue le rôle de système d'amplification.

IV.2.2.8 Système endocrine (Brunton et coll., 2005)

Chez un certain nombre d'espèces, l'administration systémique de PGE_2 augmente les concentrations circulantes de l'hormone corticotrope (ACTH), de l'hormone de croissance (GH), de prolactine (PL) et des gonadotrophines (FSH, LH). Elle provoque également la stimulation de la formation de stéroïdes par les glandes surrénales, la libération d'insuline et est responsable d'effets ressemblant à ceux de la thyrotropine (TSH) sur la thyroïde (synthèse et sécrétion des hormones T3 et T4).
La PGE2 aurait un rôle dans la maturation de l'ovocyte.

IV.2.2.9 Os (Brunton et *coll.*, 2005)

Les prostaglandines sont de puissants modulateurs du métabolisme osseux.
La PGE_2 stimule la formation et la résorption de l'os en stimulant les activités des ostéoblastes et des ostéoclastes, affectant la solidité et la composition osseuse.
La PGE_2 est ainsi un des médiateurs contribuant à la perte osseuse inflammatoire par stimulation de l'activité ostéoclastique. A l'inverse, l'inhibition de la biosynthèse de PGE_2 par les AINS ralentit la consolidation de fractures en diminuant l'activité ostéoblastique.

IV.3. Propriétés comparées des analogues de la $PGF_{2\alpha}$

IV.3.1. Structure chimique

Toutes les molécules utilisées sous forme de collyre sont des analogues de la $PGF_{2\alpha}$ (figure 22).

D'une part, on distingue :

- le latanoprost, plus précisément l'isopropyl (Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-((3R)-3-hydroxy-5-phénylpentyl)cyclopentyl)-5-heptènoate (Sweetman, 2007b),
- et le travoprost, qui est l'isopropyl (Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-((1E, 3R)-3-hydroxy-4-((α,α,α-trifluoro-m-tolyl)oxy)-1-butényl)cyclopentyl)-5-heptènoate (Sweetman, 2007c). Ce sont des esters isopropyliques modifiés (figures 23 et 24).

D'autre part, le bimatoprost est un prostamide, c'est le (Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-((1E, 3S)-3-hydroxy-5-phényl-1-penténYl)cyclopentyl)-N-éthyl-5-heptènamide (figure 25) (Sweetman, 2007a).

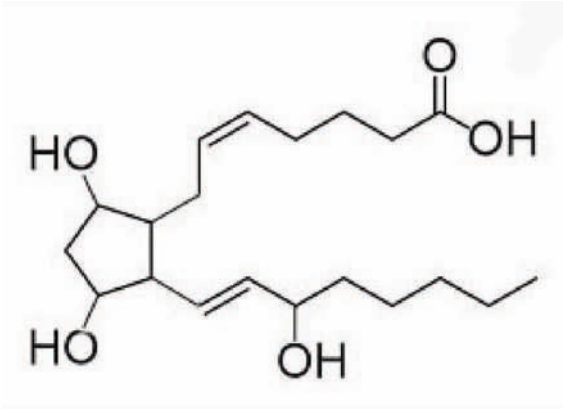


Figure 22 : Structure chimique de la $PGF_{2\alpha}$, d'après (Smid, 2009).

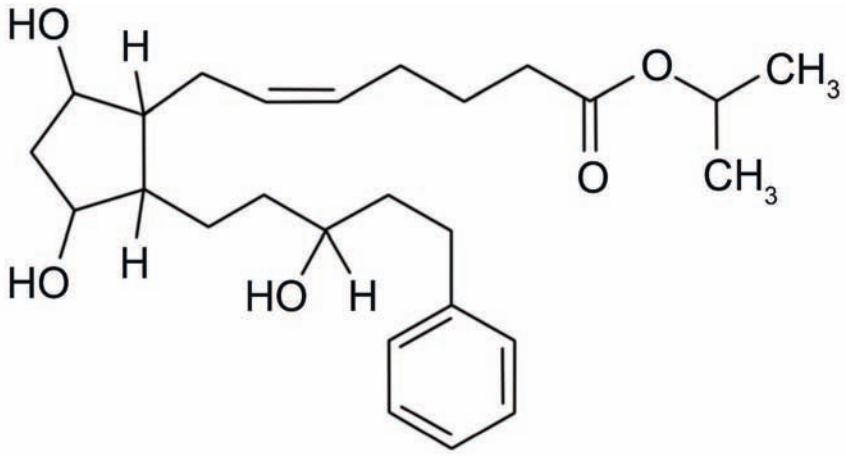


Figure 23 : Structure chimique du latanoprost, d'après (Sweetman, 2007b).

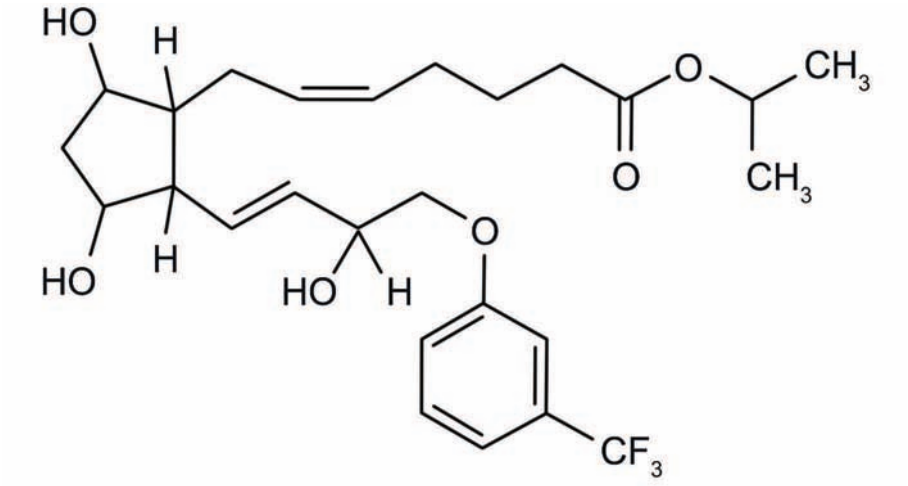


Figure 24 : Structure chimique du travoprost, d'après (Sweetman, 2007c).

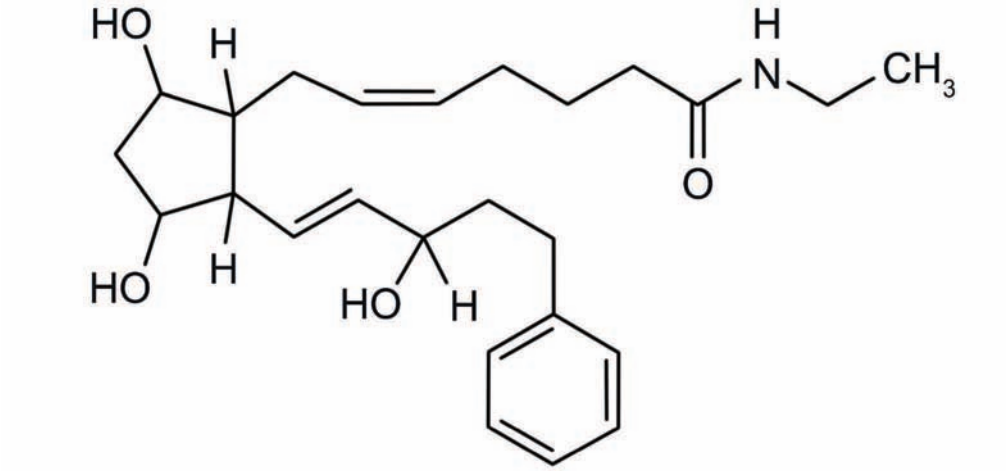


Figure 25 : Structure chimique du bimatoprost, d'après (Sweetman, 2007b).

Le remplacement du groupement carboxylate par une fonction amide confère au bimatoprost un profil pharmacologique différent (Smid, 2009). Il est une entité chimique représentative des prostamides endogènes, qui sont eux-mêmes de découverte récente. Des preuves ont démontré que la principale voie pour la production des prostamides endogènes se réalise via la conversion des molécules cannabinoïdes endogènes, telles que l'anandamide, via l'action de la COX-2 (figure 26).

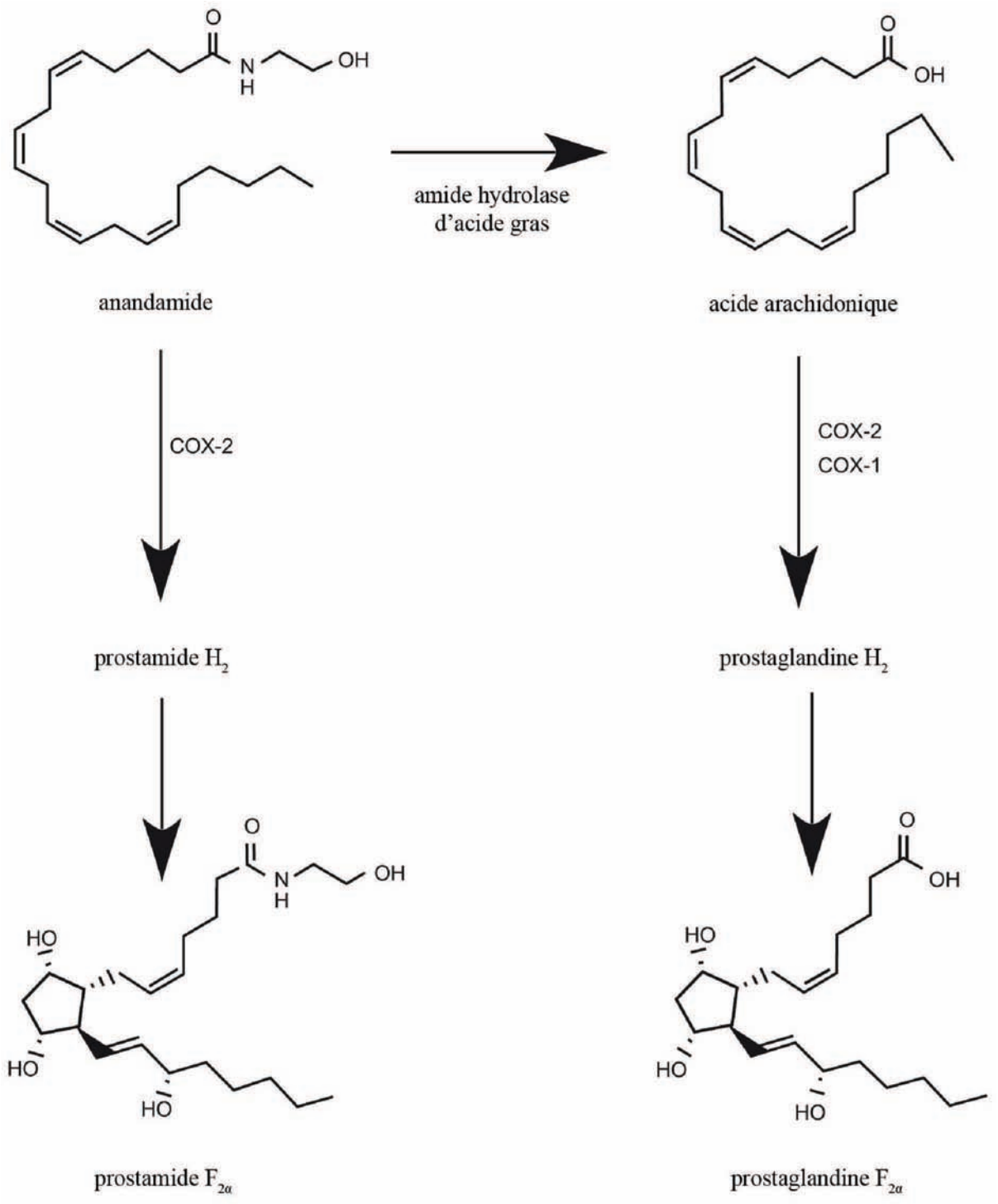


Figure 26 : Schéma représentatif de la principale voie de production des prostamides via l'action de la COX-2 sur l'anandamide,
adapté de (Smid, 2009).

IV.3.2. Propriétés pharmacologiques comparées

IV.3.2.1. Pharmacocinétique

- Le latanoprost et le travoprost sont des prodrogues de type ester isopropylique, inactives par elles-mêmes, qui deviennent biologiquement actives après hydrolyse en acides correspondants (Lee et McCluskey, 2010). Les prodrogues sont bien absorbées par la cornée et la totalité des substances actives pénètre dans l'humeur aqueuse après hydrolyse lors du passage trans-cornéen.

Après administration locale, le pic de concentration du latanoprost dans l'humeur aqueuse est atteint en deux heures et demi alors qu'il peut être atteint en une heure avec le travoprost.

- La demi-vie plasmatique de l'acide de latanoprost est de 17 minutes. Il n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Son métabolisme est principalement hépatique. Les études animales ont montré une activité faible, voire nulle, des métabolites de l'acide de latanoprost, qui sont principalement éliminés dans l'urine.
- La demi-vie plasmatique de l'acide de travoprost est de 45 minutes (Lee et McCluskey, 2010). Dans la circulation générale, il est rapidement métabolisé en métabolites inactifs par le foie mais aussi par les reins et les poumons (Alcon®, 2010). Le travoprost sous forme d'acide libre et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins (Lee et McCluskey, 2010).

- Le bimatoprost est un prostamide synthétique (Smid, 2009). Une étude *in vitro* sur des yeux humains a montré que ce prostamide est rapidement hydrolysé au niveau de la cornée, de l'iris, de la sclère et du muscle ciliaire en 17-phényl-$PGF_{2\alpha}$, connu pour être actif sur les récepteurs FP. La demi-vie plasmatique du bimatoprost est d'environ 45 minutes (Vidal®, 2011). En revanche, contrairement aux autres analogues, il est faiblement métabolisé dans la circulation générale. La forme inchangée représente l'entité circulante majoritaire, qui est principalement éliminée par excrétion rénale.

IV.3.2.2. Pharmacodynamie

- Tous les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ abaissent la PIO en augmentant la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse. Ils agissent en réalité en augmentant la résorption uvéo-sclérale : à l'intérieur du muscle ciliaire, les espaces entre les fibres sont élargis, peut-être grâce à un relâchement des fibres musculaires, mais plus certainement grâce à une perte ou une modification du matériel extra-cellulaire par l'intervention de collagénase (Sellem, 2008e). Ils augmentent également la facilité d'écoulement trabéculaire (Toris et *coll.*, 2008).

- Tous les analogues de prostaglandine utilisés dans le traitement du glaucome se fixent assez spécifiquement sur les récepteurs prostanoïdes FP du muscle ciliaire, où ils exercent une action agoniste (Sellem, 2008e).

Cependant, certains résultats expérimentaux suggèrent que le bimatoprost pourrait avoir ses propres récepteurs même si son activité n'a pas, jusqu'à présent, été démontrée en l'absence des récepteurs FP (Liang et *coll.*, 2008). Ainsi, les résultats des études sur les souris déficientes pour les récepteurs FP ont démontré l'absence d'effets du bimatoprost sur la PIO. La possibilité que le bimatoprost pourrait interagir avec les produits du gène du récepteur FP a

été évoquée, comme par exemple avec des variants d'épissage de ce récepteur ou des complexes associant le récepteur FP et ses variants d'épissage ou d'autres récepteurs.

Ainsi, des études ont montré que le bimatoprost aurait une activité sur les récepteurs cannabinoïdes au niveau du muscle ciliaire, même si cela n'est pas confirmé par d'autres études (Smid, 2009).
Il faut rappeler que les principales molécules endocannabinoïdes agissent au niveau des récepteurs cannabinoïdes exprimés dans l'œil humain, principalement dans la rétine, mais également dans le réseau trabéculaire. Les cannabinoïdes endogènes et exogènes modulent la production et la sortie de l'humeur aqueuse, comme par exemple, le delta-9-tétrahydrocannabinol, composant psychotrope actif du *Cannabis sativa*, qui augmente l'écoulement aqueux.
Le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG), endocannabinoïde comme l'anandamide, est un substrat de la COX-2, permettant la formation d'esters de prostaglandines. L'administration de 2-arachidonoyl glycérol dans le segment antérieur de l'œil augmente l'écoulement de l'humeur aqueuse et modifie l'actine, possiblement via une action sur le réseau trabéculaire. Des résultats similaires ont été rapportés après administration d'anandamide. Que ces effets soient dus aux endocannabinoïdes ou à leurs métabolites produits via l'action de la COX-2, c'est-à-dire les prostamides, ils suggèrent que le système cannabinoïde pourrait avoir une importance dans certaines pathologies oculaires, comme le glaucome.
Seul un nombre limité d'études a exploré séparément l'expression du système endocannabinoïde et de la COX-2 dans le glaucome, et aucune n'a encore réussi à mesurer directement les taux de prostamides dans l'œil à PIO normale ou élevée.
Cependant, il est bien établi que l'expression de la COX-2 est inductible en conditions inflammatoires. Par conséquent, il est intéressant de considérer que des changements locaux dans l'activité de la COX-2 pourraient modifier considérablement le devenir des endocannabinoïdes vers la production de prostamides ou d'esters de prostaglandines.
Le système endocannabinoïde et la COX-2 sont exprimés dans l'œil humain, et les perturbations de leur expression semblent suivre des profils similaires dans le glaucome. Les cannabinoïdes endogènes comme le 2-AG sont exprimés dans la région uvéo-sclérale, avec des niveaux plus faibles dans l'œil humain glaucomateux. Alors qu'il y a un certain degré d'expression constitutionnelle de la COX-2 dans l'œil humain, son expression est significativement réduite chez l'homme atteint de glaucome primitif à angle ouvert. Ainsi, la combinaison de la réduction de l'expression de la COX-2 et de la réduction des substrats endocannabinoïdes est un scénario probable dans le glaucome, empiétant sur un processus de régulation potentiellement important pour contrôler l'écoulement aqueux.
Des études animales sur le système endocannabinoïde oculaire ont également montré des changements dans les marqueurs des tissus rétiniens indépendamment des structures d'écoulement. Ainsi, chez le rat, des élévations de la PIO sont associées à une augmentation de l'expression de l'amide hydrolase d'acide gras, à un taux réduit d'anandamide, et à une diminution de l'expression des récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau de la rétine. Cette expression réduite ou ce turnover accru des précurseurs des prostamides au niveau des structures d'écoulement pourrait exacerber les augmentations de la PIO, par empiétement sur l'écoulement aqueux.
Bien que l'expression de la COX-2 au niveau oculaire soit augmentée dans des modèles animaux de glaucome, des études ciblées sur les humains atteints de glaucome primitif à angle ouvert et de glaucome induit par les corticostéroïdes montrent une réduction de l'expression de la COX-2 au niveau oculaire. Contrairement à l'opinion que la COX-2 est pro-inflammatoire, son expression peut être réparatrice, produisant des taux accrus de prostaglandines et de prostamides dans le but de restaurer l'écoulement aqueux dans les

modèles aigus de PIO élevée. La production des prostamides versus celle des prostaglandines est également une question intéressante, où l'expression de la COX-2 et son activité sont altérées.
Ainsi, l'administration de nimésulide, un inhibiteur préférentiel de la COX-2, a permis de mettre en évidence une augmentation de l'effet du latanoprost chez des patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert. Cela suggère probablement que la production globale d'une série de prostanoïdes, ayant des effets parfois opposés, doit être envisagée, plutôt que de mettre l'accent sur le rôle des prostamides dans le contrôle de la PIO. La surveillance de la PIO pourrait, en tout état de cause, être justifiée lorsque des inhibiteurs de la COX-2 doivent être utilisés localement sur une période prolongée.
L'activation des récepteurs CB1 provoque une vasodilatation et une réduction de la PIO (Venance et *coll.*, 2004). Il est probable que la découverte récente de récepteurs CB1 et du système endocannabinoïde dans l'œil permette le développement de préparations à application locale, permettant ainsi d'éviter les effets psycho-actifs des cannabinoïdes.

- D'un point de vue pharmacodynamique, la baisse de la PIO débute 2 à 4 heures après l'instillation, elle est maximale entre la 8ème et la 12ème heure, et persiste encore à la 24ème heure (Sellem, 2008e). Cette longue durée d'action autorise une seule instillation par jour. Appliquées le soir, ces molécules diminuent la PIO moyenne diurne plus significativement que ne le fait le timolol. Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ sont efficaces pour abaisser la PIO même lorsque celle-ci est inférieure à 20 mm Hg, et ils peuvent donc être prescrits dans les cas de glaucome à pression normale.

Les études comparatives suggèrent que le bimatoprost serait plus efficace que le latanoprost pour abaisser la PIO (Simmons et *coll.*, 2004) mais cette différence n'est pas toujours cliniquement significative (Konstas et *coll.*, 2005).
De même, le bimatoprost réduirait plus significativement la PIO que le travoprost, notamment après quelques semaines de traitement (Kammer et *coll.*, 2010).
Par ailleurs, le latanoprost serait mieux toléré par les patients que le bimatoprost et le travoprost (Honrubia et *coll.*, 2009). En effet, le latanoprost serait moins susceptible d'induire une hyperhémie conjonctivale.

IV.4 Place des analogues de prostaglandine dans la prise en charge du glaucome

Outre son efficacité sur la réduction de la PIO, un agent anti-glaucomateux doit avoir un minimum de répercussions sur la qualité de vie des patients et être bien toléré (Baudouin et *coll.*, 2006). Ces propriétés sont d'autant plus importantes que les traitements anti-glaucomateux administrés par voie locale sont prescrits au long cours et que la réussite d'une thérapie est influencée par l'observance du patient. A l'heure actuelle, la seule échelle d'évaluation de la symptomatologie disponible est la « Glaucoma Symptom Scale ». Elle a été développée aux Etats-Unis par Lee et ses collaborateurs.

L'arrivée de nouvelles molécules anti-glaucomateuses, avec une efficacité hypotonisante identique ou supérieure à celle des β-bloquants, amène à reconsidérer la place de ces derniers comme médicaments de premier choix dans le traitement du glaucome (Renard et *coll.*, 2001). Cependant, grâce à un profil de tolérance et de sécurité à long terme mieux connu et grâce aux

formes à libération prolongée mieux tolérées, avec une observance améliorée, les β-bloquants gardent une certaine place.

Le choix du traitement médical initial du glaucome est un sujet de débat, particulièrement depuis l'apparition des collyres d'analogues de prostaglandine.

IV.4.1. Les enquêtes

L'enquête STETHOS, réalisée en octobre 2006 auprès d'ophtalmologistes français, montrait une équivalence des prescriptions en monothérapie de première intention entre analogues de prostaglandine (46%) et β-bloquants (42%) ; les autres classes étant plus marginalement prescrites dans ce cadre : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (6%), agonistes des récepteurs α2-adrénergiques (2%), autres classes (4%) (Denis, 2009). Cette enquête reflète l'évolution constatée depuis une précédente enquête, l'observatoire « PIO CIBLE », réalisée auprès de 972 ophtalmologistes français entre mai 2002 et mars 2004, qui montrait que les monothérapies représentaient 81,4% des traitements, avec une très large prescription de β-bloquants (62%) par comparaison aux analogues de prostaglandine (18,4%).
Une évolution confirmée par les enquêtes ICOMED, réalisées annuellement auprès de 2152 ophtalmologistes français et qui montraient, chez des patients sans contre-indication aux β-bloquants, une augmentation progressive de l'intention de prescription en monothérapie initiale d'analogues de prostaglandine (en collyre), représentant 67%, 71% et 74% des intentions de prescription en 2005, 2006 et 2007 respectivement, alors qu'en parallèle, l'intention de prescription en monothérapie initiale d'un collyre β-bloquant diminuait, passant de 73%, à 67% et 64% en 2005, 2006 et 2007 respectivement.

Une étude sur les taux de délivrance des collyres antiglaucomateux a été réalisée en Meurthe-et-Moselle par la direction régionale du service médical du Nord Est sur deux années consécutives, d'avril 2009 à mars 2010 et d'avril 2010 à mars 2011 (Mineur et *coll.*, 2011). Dans ce département, en monothérapie, les analogues de prostaglandine représentaient 52,7% des délivrances la première année et 49,6% la seconde année alors que les β-bloquants constituaient 27,5% des délivrances la première année et 29% la seconde.

IV.4.2. Les critères de choix (Denis, 2009)

Qu'il s'agisse des β-bloquants ou des analogues de prostaglandine, les critères guidant le choix de l'ophtalmologiste sont nombreux (recommandations, indications, efficacité, échappement thérapeutique, tolérance, facilité d'emploi du collyre, coût, sans négliger les effets de mode ou la pression commerciale des firmes pharmaceutiques concernées).
En ce qui concerne les AMM, elles sont clairement établies :

- Traitements de première intention :
    - β-bloquants ;
    - analogues de prostaglandine ;
    - parasympathomimétiques (pilocarpine dans ses diverses formulations).
- Traitements de seconde intention :
    - inhibiteurs locaux de l'anhydrase carbonique ;

- agonistes des récepteurs α2-adrénergiques ;
- association fixes.

IV.4.3. Comparaison de leur efficacité

Une analyse globale de plusieurs études internationales, comparant un analogue de prostaglandine, le latanoprost, à un β-bloquant, le timolol, avait montré la supériorité du latanoprost pour réduire la PIO du matin, et ce, quelle que soit la population ou groupe ethnique considérés (Denis, 2009). Une analyse plus restreinte, regroupant 441 patients inclus dans trois études de six mois conduites aux Etats-Unis, en Grande Bretagne et en Scandinavie, montrait que la réduction de la PIO diurne moyenne sous latanoprost était supérieure de 1,1 ± 0,2 mm Hg à celle entraînée par le timolol.

D'autres études aboutissent à des conclusions similaires, montrant le plus souvent une réduction supérieure de la PIO obtenue par l'instillation d'un collyre à base d'analogue de prostaglandine versus l'instillation d'un collyre β-bloquant (Netland et *coll.*, 2001). Une étude a conclu que le travoprost était équivalent ou supérieur au latanoprost et que les deux analogues de prostaglandine étaient supérieurs au timolol.

Une autre étude concluait à la supériorité du bimatoprost sur le timolol, permettant d'obtenir une réduction de la PIO supérieure de 2 à 3 mm Hg à celle produite par le timolol (Orzalesi et *coll.*, 2000).

La méta-analyse de van der Valk et ses collaborateurs, qui comparait la réduction de la PIO obtenue à un mois versus placebo avec les classes thérapeutiques utilisées en monothérapie de première intention pour un glaucome primitif à angle ouvert ou une hypertonie oculaire, concluait que les analogues de prostaglandine et le timolol étaient les traitements locaux les plus efficaces pour réduire la PIO, avec une légère supériorité des analogues (Van der Valk et *coll.*, 2005).

La pharmacodynamie de l'effet pressionnel au cours des 24 heures a été particulièrement bien mise en évidence par Orzalesi et ses collaborateurs, lors d'une étude comparant la réduction de la PIO induite par un mois de traitement par timolol 0,5%, latanoprost 0,005% et dorzolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) à différents moments du nycthémère (Orzalesi et *coll.*, 2000). Dans cette étude, le latanoprost semblait induire une réduction permanente de la PIO, quel que soit le moment de la journée, alors que le timolol était moins efficace pendant la nuit. La raison de cette différence d'efficacité entre les traitements, selon le moment de la journée, demeure incertaine mais pourrait être liée à un effet moins marqué des β-bloquants durant la nuit où le débit d'humeur aqueuse diminue physiologiquement.

Une autre étude a été réalisée chez des patients traités en croisé pendant un mois par latanoprost 0,005%, travoprost 0,004% et bimatoprost 0,03%, avec un intervalle de 30 jours sans traitement entre les différences séquences. Il n'est pas apparu de différence sur le contrôle de la PIO, notamment de la pression nocturne entre ces trois traitements.

Un autre point important à considérer concerne l'échappement thérapeutique (Orzalesi et *coll.*, 2000). Pour les analogues de prostaglandine, il existe un nombre significatif de patients non répondeurs, d'environ 10%. Par contre, chez les patients initialement répondeurs, il

apparaît peu d'échappement thérapeutique sur le long terme. Pour les β-bloquants, les échappements thérapeutiques seraient plus fréquents, imposant donc une surveillance régulière de leur efficacité au cours du traitement, voire la réalisation de fenêtres thérapeutiques.

IV.4.4. Tolérance

Le tableau ci-joint récapitule les profils de tolérance des collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$ versus ceux contenant des β-bloquants (figure 27).

	Bêta-bloquants	Analogues de prosta-glandines
- Efficacité sur la PIO	+++ (20-25 %)	++++ (25-30 %)
- Coût	+	+++
- Posologie	1 à 2 fois par jour	1 fois par jour
Tolérance locale	+++	++ à +++
- Allergie locale	±	±
- Disponible sans conservateur	Oui	Non
- Hyperhémie conjonctivale	±	+ à ++
- Hypertrichose	-	+ à +++
- Uvéite	±	+ à +++
- Brunissement de l'iris	-	+ à +++
- Œdème maculaire cystoïde	-	+ à +++
- Œdème cornéen	-	-
- Récurrence de kératite à HSV	-	±
- Myosis	-	-
Effets systémiques		
- Bradycardie/hypotension	++	-
- Tachycardie/hypertension	-	-
- Bronchoconstriction	+++	-
- Élévation des lipides sanguins	+++	-
- Risque de chute chez le sujet âgé	++	-
- Apnée chez l'enfant	-	-
- Somnolence/fatigue	++	-
- Bouche sèche	±	-

Figure 27 : Tableau représentatif des profils de tolérance locale et générale des collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$ et de β-bloquants, d'après (Denis, 2009).

Concernant la tolérance locale, il existe une nette supériorité des β-bloquants sans conservateur par rapport à ceux contenant un conservateur (diminution de la sensation de sécheresse oculaire, des brûlures, des picotements, de sensation de corps étranger, de douleur ou d'inconfort à l'instillation) (Jaenen et *coll.*, 2007).

Bien que les effets systémiques des β-bloquants ne soient observés qu'exceptionnellement après instillation oculaire, il convient de respecter les contre-indications absolues et relatives des β-bloquants administrés par voie générale (asthme ou bronchopneumopathies chroniques obstructives, insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement, choc cardiogénique, blocs auriculoventriculaires de 2ème et 3ème degré non appareillés, angor de Printzmetal, maladie du sinus, bradycardie, maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, phéochromocytome non traité, hypotension, médicaments associés avec risque d'interaction).
Pour les analogues de prostaglandine, il n'existe pas de contre-indication spécifique à leur utilisation, hormis bien entendu les antécédents d'allergie connue ou d'hypersensibilité au produit actif ou à l'un des excipients. Comme pour tout médicament, il convient néanmoins de respecter les mises en garde et précautions d'emploi décrites dans les résumés des caractéristiques du produit, propres à chacune des spécialités (cf. Vidal®).
Les collyres de timolol à libération prolongée contiennent un excipient (gommes, résines ou gels) qui a la propriété de former un gel transparent ou des gommes à la surface de l'œil, ce qui permet de réduire le rythme d'administration du collyre à une seule instillation quotidienne (Denis, 2009). Un autre avantage, sur le plan de la tolérance générale, est d'obtenir des pics supérieurs de concentration plasmatique de timolol.

IV.4.5. Coût (Denis, 2009)

Le coût accru des traitements médicaux du glaucome, lié à l'introduction de nouvelles classes plus onéreuses et au déclin de la prescription des β-bloquants (le coût unitaire des analogues de prostaglandine est globalement 3 à 5 fois plus élevé que celui du timolol), est maintenant sujet de réflexions dans tous les pays industrialisés.
Néanmoins, il ne faut pas mésestimer le fait que l'utilisation précoce de traitements plus efficaces, permettant d'envisager le maintien de cette efficacité à long terme, avec un profil de tolérance local et général supérieur à celui des β-bloquants, est susceptible de prévenir, ou retarder, l'évolution de la maladie glaucomateuse et le recours à la chirurgie, pouvant ainsi permettre de réduire les coûts totaux de la maladie de 30 à 50% sur le long terme, selon plusieurs analyses réalisées à partir des coûts directs du glaucome en France et dans d'autres pays européens.

IV.4.6. En définitive, β-bloquants ou analogues de prostaglandine ? (Denis, 2009)

Il est possible de conseiller :

- les β-bloquants, en cas de :
    - glaucome unilatéral (risque de pigmentations et d'hypertrichose sous analogues de prostaglandine) ;
    - glaucome inflammatoire ;
    - glaucome chez l'enfant (mais problème d'AMM) ;

    - grossesse ;
    - rupture capsulaire après chirurgie compliquée de cataracte ;
    - irritation oculaire sous analogue de prostaglandine ;
    - allergies aux conservateurs.
- Les analogues de prostaglandine, en cas de :
    - exigence pressionnelle forte ;
    - observance insuffisante ;
    - contre-indication des β-bloquants ;
    - glaucome à pression normale.

IV.5. Effets indésirables des collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$

IV.5.1. Effets indésirables locaux

IV.5.1.1. Hypertrichoses malaires et ciliaires

Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ sont bien connus pour provoquer une hypertrichose des cils, comme l'illustre le cas clinique suivant (Rouxel et *coll.*, 2007).

Un patient, âgé de 80 ans, était hospitalisé en dermatologie pour le traitement d'une atrophie blanche*. Le patient présentait une hypertrichose* malaire sur une surface de 3 cm de longueur au pourtour des paupières et un allongement des cils de manière bilatérale. Selon lui, ces phénomènes étaient apparus quatre semaines après le début du traitement par bimatoprost. Depuis deux ans, il s'administrait le collyre dans les yeux de manière quotidienne.

D'après les études comparatives, le bimatoprost aurait une capacité plus importante à augmenter la croissance des cils que le latanoprost (Law, 2010).

- Mécanismes physiopathologiques

D'un point de vue physiologique, les prostaglandines sont probablement impliquées dans le contrôle de la croissance et de la différenciation des poils (Law, 2010). La plupart des cellules des poils est dotée de la machinerie nécessaire au métabolisme de l'acide arachidonique et est capable de produire la PGE_2 et/ou la $PGF_{2\alpha}$. De plus, tous les récepteurs des prostaglandines sont présents dans le follicule pileux.
D'autre part, les inhibiteurs de cyclo-oxygénase comme l'indométacine, l'ibuprofène et l'aspirine bloquent la synthèse de prostaglandines et inhibent la croissance pileuse. De même, le minoxidil, produit utilisé pour stimuler la croissance des cheveux, active la COX-1, suggérant un rôle favorable des prostaglandines dans la croissance des cheveux.
Le latanoprost, un analogue de la $PGF_{2\alpha}$, est capable de favoriser la repousse pileuse chez la souris. Les $PGF_{2\alpha}$ et PGE_2 ont également un effet hypertrichosique chez la souris. Ceci s'expliquerait par la capacité de la $PGF_{2\alpha}$ et de ses analogues à induire la transition de la phase télogène* à la phase anagène*, et plus précisément d'induire la phase anagène dans les

follicules pileux des cils en phase télogène. L'activité mitogène liée aux prostaglandines est supportée par l'expression de gènes particuliers conduisant à la réplication de l'ADN (Moroi, 2010). Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ peuvent également prolonger la phase anagène des cils, conduisant à une augmentation de leur longueur (Law, 2010). La durée accrue de la phase anagène est probablement contrôlée par la papille dermique.
Le temps nécessaire pour provoquer l'hypertrichose des cils est bref (inférieur à 22 jours pour le latanoprost) et l'effet persisterait pendant plusieurs mois. Certains auteurs suggèrent qu'un « programme » serait lancé pour déclencher la phase anagène dans les follicules de cils et que ce « programme » serait en mesure de se poursuivre en l'absence d'un stimulus continu.

D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets du bimatoprost sur la croissance ciliaire : la mobilisation du calcium intracellulaire ou une vasodilatation périfolliculaire (Rouxel et *coll*., 2007).

- Influence de la durée d'exposition (Law, 2010)

L'hypertrichose est un effet indésirable fréquemment rencontré chez les patients traités par les analogues de prostaglandine en collyre. D'après une étude sur le latanoprost, les cils augmentent en longueur, en épaisseur et sont plus pigmentés. Le nombre de cils augmente également. Ces poils ont une apparence plus robuste. Il est raisonnable de s'attendre à ce que tous ces changements soient plus importants et plus évidents avec le bimatoprost. L'hypertrichose des cils disparaît après l'arrêt du traitement.
Même une brève exposition à un analogue de prostaglandine en collyre semble être associée à une modification des cils. Ainsi, certains auteurs ont rapporté qu'une très brève exposition au latanoprost pourrait engendrer un effet similaire sur la croissance des cils, à celui provoqué par une exposition chronique. Cependant, l'hypertrichose était différente ; les cils étaient irrégulièrement bouclés. Les auteurs émettent l'hypothèse que les différences d'apparence des cils entre une exposition brève et une exposition prolongée aux analogues de prostaglandine pourraient être consécutives à un manque de pénétration uniforme du produit dans le follicule pileux menant au développement asymétrique du follicule et de la gaine. Certains patients ont également trouvé que l'hypertrichose persiste jusqu'à 14 mois après une brève exposition au latanoprost.
L'hypertrichose des cils associés aux analogues de prostaglandine est souvent associée à l'assombrissement des cils. Cependant, certains patients ont développé une poliose* bilatérale après avoir utilisé différents analogues de la $PGF_{2\alpha}$ en collyre pour le traitement d'un glaucome primitif à angle ouvert.

- Utilisation dans le traitement d'alopécies

A l'inverse, plusieurs cas rapportant l'efficacité des analogues de prostaglandine incluant le bimatoprost et le latanoprost dans le traitement de l'alopécie des cils ont été décrits. Mehta et *coll.* ont rapporté une repousse réussie des cils après un traitement cutané à base de latanoprost chez un enfant de 11 ans souffrant d'une perte bilatérale des cils (Mehta *et coll.*, 2003). La croissance des cils était minime quatre semaines après l'initiation du traitement avec une application par jour, et elle était prononcée à huit semaines. Le traitement a ensuite été modifié avec une application par semaine et le nombre de cils a été maintenu pendant les six mois suivants.
De plus, l'administration d'analogues de prostaglandine en collyre limite la perte des cils chez les patients atteints d'un cancer traités par chimiothérapie (Moroi, 2010) ou lors d'une pelade* (Schmutz et *coll.*, 2008).

Cependant, un manque d'efficacité du latanoprost et du bimatoprost dans le traitement d'alopécie des cils a également été rapporté (Law, 2010). En effet, une étude a été réalisée pendant 16 semaines chez 11 patients atteints d'alopécie avec une perte bilatérale de plus de 50 % des cils. Les patients étaient traités soit par du latanoprost, soit par du bimatoprost, au niveau des marges des paupières supérieure et inférieure d'un seul œil. Aucune repousse des cils appréciable n'a été notée sur les marges des paupières après 16 semaines. Les auteurs se sont demandés si ce n'était pas l'instillation oculaire des analogues de prostaglandine utilisés dans le traitement du glaucome qui pouvait être responsable de la stimulation de la croissance des cils. De plus, chez les patients sans cils, il est peut être difficile de garder localement le produit appliqué sur les marges des paupières ; la pénétration du produit dans les follicules pileux n'étant pas adéquate. Il est également possible que des dommages irréparables au niveau des cellules souches folliculaires chez certains patients aient pu conduire à la perte irréversible des cils.
Finalement, il semble que les analogues de prostaglandine ne seraient efficaces pour stimuler la croissance des cils que chez les patients atteints d'une forme légère d'alopécie des cils.

- Mesures préventives

Cet effet indésirable peut être un préjudice esthétique pour certains patients et peut les conduire à une épilation de cette zone voire à l'arrêt du traitement (Rouxel et *coll.*, 2007). Mais il peut être évité en essuyant les paupières par un tissu absorbant après instillation du collyre.

IV.5.1.2. Hyperpigmentations

IV.5.1.2.1.Hyperpigmentations cutanée péri-oculaire et ciliaire

- Bimatoprost (Galloway et *coll.*, 2005)

Une hyperpigmentation cutanée péri-oculaire a été rapportée chez trois femmes pendant un traitement par bimatoprost en collyre.

La première patiente, âgée de 76 ans, avait tout d'abord été traitée par timolol deux fois par jour pendant six ans en raison d'un glaucome au niveau de l'œil gauche. Elle ne prenait aucun autre médicament. En raison de l'évolution de son glaucome et des dommages causés sur le nerf optique, son traitement a été remplacé par du bimatoprost, avec une application le soir dans l'œil gauche. Deux mois plus tard, lors d'une consultation de suivi, la patiente se plaignait d'une coloration cutanée foncée autour de son œil gauche. Elle avait également remarqué qu'une hyperhémie conjonctivale apparaissait de façon transitoire. L'examen montrait également des cils plus longs et plus foncés du côté gauche (figure 28). Le traitement antiglaucomateux a été modifié à la demande de la patiente. Une légère diminution de la pigmentation cutanée a été observée quelques mois plus tard.



Figure 28 : Photographie du visage de la patiente, montrant l'hyperpigmentation, deux mois après l'initiation du traitement par bimatoprost,
d'après (Galloway et *coll.*, 2005).

La seconde patiente était âgée de 70 ans. On lui avait diagnostiqué un glaucome à angle ouvert en 1993. Dans ses antécédents, on notait une hydrocéphalie* traitée par dérivation. Un an après le diagnostic, une trabéculectomie avait été réalisée avec succès au niveau de l'œil gauche et elle recevait deux fois par jour du timolol en collyre dans l'œil droit. En juillet 2002, à l'âge de 79 ans, son traitement avait été modifié par du latanoprost avec une application le soir dans l'œil droit en raison d'une PIO élevée. Après six semaines de traitement, les résultats tensionnels n'étaient pas assez satisfaisants. Le latanoprost a donc été remplacé par du bimatoprost en conservant une application le soir. La PIO droite a bien diminué (- 4 mm Hg) mais on notait l'apparition d'un assombrissement progressif des cils et également de la peau autour de l'œil durant les trois mois suivants. Aucune hyperhémie conjonctivale n'avait été observée. La patiente a demandé la modification de son traitement. L'hyperpigmentation a lentement disparu six mois après l'arrêt du bimatoprost.

Un traitement par bimatoprost a été initié chez une patiente âgée de 72 ans en décembre 2002 pour un glaucome à angle ouvert. Elle instillait le collyre une fois par jour, le soir, dans chaque œil. La patiente a alors observé que la peau autour de ses yeux était plus foncée et elle notait une légère hyperhémie conjonctivale transitoire. En raison de l'efficacité du bimatoprost (diminution de la PIO de 12 mm Hg), la patiente a décidé de poursuivre le traitement et d'utiliser du fond de teint afin d'avoir une apparence cutanée normale.

- Latanoprost (Sharpe et *coll.*, 2007)

Sharpe et *coll.* ont décrit une hyperpigmentation cutanée péri-oculaire associée au latanoprost chez deux patients, l'un était un homme de 74 ans et l'autre était une femme âgée de 65 ans. Cet effet indésirable est survenu environ trois mois après le début du traitement.

- Travoprost (Schmutz et *coll*., 2008)

Des cas d'hyperpigmentation cutanée péri-oculaire ont été rapportés après l'application biquotidienne sur le bord libre des paupières de travoprost pour une pelade des cils.
Dans le premier cas, il s'agissait d'une enfant de 12 ans qui présentait une hyperpigmentation des paupières six mois après la mise en route d'un traitement par travoprost. En raison de l'inefficacité du produit, le traitement avait été arrêté et l'évolution était favorable en cinq mois.
Dans le deuxième cas, une femme de 45 ans constatait une repousse des cils des paupières supérieures, alors qu'elle était traitée par travoprost depuis sept mois. Elle observait aussi l'apparition d'une pigmentation bleue-grise de ses paupières qui prédominait sur les paupières inférieures. A l'arrêt du traitement, la pigmentation régressait progressivement en trois mois tandis que l'effet recherché perdurait. Une légère coloration brunâtre persistait à quatre mois sur le bord des paupières inférieures.
Dans le dernier cas, il s'agissait d'une femme de 32 ans, atteinte d'une pelade universelle*, qui notait, six mois après la mise en route d'un traitement par travoprost, un assombrissement de ses paupières sans repousse des cils. Cette coloration s'atténuait dans les mois suivant l'arrêt du médicament.

- Mécanismes physiopathologiques

D'après Galloway et *coll.*, les effets *in vivo* des analogues de prostaglandine sur la pigmentation de l'iris, des cils et de la peau ne sont pas causés par l'augmentation de la division cellulaire mais par une activité accrue de la tyrosinase permettant la multiplication des mélanosomes à l'intérieur des mélanocytes (Galloway et *coll.*, 2005). Ces différents cas confirment que tous les analogues de prostaglandine peuvent induire une hyperpigmentation. La topographie des manifestations est similaire et l'évolution sans séquelle. La pigmentation peut être importante et indésirable, assez pour justifier l'arrêt du traitement.

Dans certains cas, lorsqu'une hyperpigmentation péri-oculaire familiale* est exclue, la peau mate des patients est considérée comme un cofacteur prédisposant à cet effet indésirable (Schmutz et *coll*., 2008).

IV.5.1.2.2. Hyperpigmentation faciale

Un cas d'hyperpigmentation faciale a été décrit pendant un traitement par latanoprost, comme le démontre le cas clinique suivant.

- Cas clinique (Calladine et Harrison, 2007)

Un glaucome primitif à angle ouvert a été diagnostiqué chez une femme de 68 ans en septembre 2002. Un traitement local bilatéral par latanoprost a été initié, avec un bon contrôle de la PIO. En avril 2005, un mélanome malin a été excisé chirurgicalement du côté gauche du visage de la patiente et une greffe de peau a été réalisée à partir d'un prélèvement de peau du cou, derrière l'oreille. L'histologie a confirmé un mélanome malin de faible risque, qui a été excisé avec des marges suffisantes. Cinq mois après la chirurgie, un fort obscurcissement de la greffe de peau a été noté avec une hyperpigmentation péri-oculaire bilatérale subtile et une hyperhémie à la marge de la paupière (figure 29). Le traitement a été remplacé par du brinzolamide, avec un bon contrôle de la PIO. Un mois après l'arrêt du traitement par

latanoprost, la greffe de peau s'était considérablement éclaircie et l'hyperpigmentation et l'hyperhémie étaient résolues (figure 30).
L'éclaircissement significatif de la greffe de peau avec la résolution de l'hyperpigmentation péri-oculaire et de l'hyperhémie située à la marge de la paupière un mois après l'arrêt du latanoprost implique qu'une réaction locale indésirable du latanoprost s'est produite chez cette patiente.



Figure 29 : Photographie de l'hyperpigmentation faciale six mois après la greffe, avec hyperpigmentation péri-oculaire et hyperhémie à la marge de la paupière, trois ans après l'initiation du traitement par latanoprost,
d'après (Calladine et Harrison, 2007).

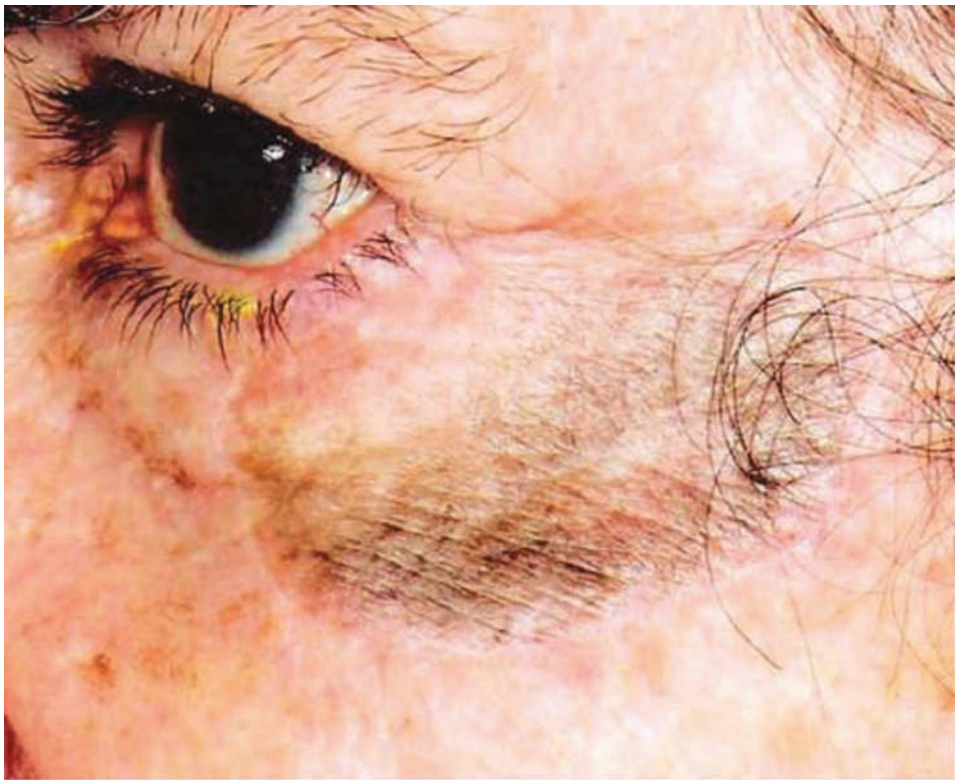


Figure 30 : Photographie de l'éclaircissement de la greffe, avec résolution de l'hyperpigmentation péri-oculaire et de l'hyperhémie, un mois après l'arrêt du traitement par latanoprost,
d'après (Calladine et Harrison, 2007).

- Mécanismes physiopathologiques

Les prostaglandines augmentent la synthèse de mélanine et les ramifications (= dendrites) des mélanocytes (Calladine et Harrison, 2007). La $PGF_{2\alpha}$ stimule l'activité et l'expression de la tyrosinase, enzyme nécessaire à la synthèse de mélanine et le récepteur à la $PGF_{2\alpha}$ a démontré être régulé par le rayonnement UV dans les mélanocytes *in vitro* et dans la peau humaine *in vivo*. Des études ont montré comment le récepteur activé par la protéinase joue un rôle important dans la pigmentation de la peau : l'activation stimule la recapture des mélanosomes par phagocytose et stimule également la libération des prostaglandines E_1 et $F_{2\alpha}$, stimulant alors la dendricité des mélanocytes. Cependant, d'après Stjernschantz, la $PGF_{2\alpha}$ n'aurait pas d'effet sur la dendrification des mélanocytes de l'épiderme ; contrairement aux PGD_2, PGE_2, PGA_2 et PGE_1 (Stjernschantz et *coll.*, 2002).

Les prostaglandines ont aussi été impliquées dans l'hyperpigmentation de la peau post-inflammatoire (Calladine et Harrison, 2007).

L'absorption du latanoprost par la peau du visage est susceptible de se produire par débordement des voies lacrymales pendant l'application du produit. La forte hyperpigmentation de la greffe de peau suggère qu'elle est plus sensible aux effets des prostaglandines que la peau du visage environnante. Les auteurs proposent deux mécanismes hypothétiques pour cela. Tout d'abord, des changements post-inflammatoires dans la greffe de peau pourraient prédisposer à l'hyperpigmentation. En second lieu, la peau greffée qui venait

du cou pourrait être plus sensible que la peau du visage environnante à la régulation positive du récepteur à la $PGF_{2\alpha}$ par les UVs. Ils ont conclu que les patients à risque devraient être avertis de la possibilité d'une forte hyperpigmentation d'une greffe de peau du visage par le latanoprost et que l'utilisation d'autres collyres antiglaucomateux chez ces patients serait sensée.

IV.5.1.2.3. Pigmentation conjonctivale (Moosavi et *coll*., 2004)

La conjonctive peut être également être le site d'une hyperpigmentation liée à l'administration locale de latanoprost, comme le démontre le cas clinique suivant.

- Cas clinique

Un homme âgé de 78 ans, caucasien, souffrait d'un glaucome primitif à angle ouvert au niveau de l'œil gauche. Ses antécédents comprenaient une phaco-émulsification* et l'implantation d'un cristallin dans l'œil droit, une artérite temporale traitée par corticothérapie, ayant déclenché un diabète non insulino-dépendant.
Il était tout d'abord traité par un collyre β-bloquant mais se plaignait d'essoufflement. Le traitement a donc été remplacé par du latanoprost. Après 15 mois, une tâche pigmentée était présente au niveau du plica semilunaris* (= pli semi-lunaire) et était source d'irritation mais n'altérait pas la vue. Le latanoprost a alors été remplacé par la brimonidine. Un mois plus tard, le patient a subi une biopsie de la lésion et également une phaco-émulsification et l'implantation d'un cristallin au niveau de l'œil gauche. L'échantillon était riche en cellules caliciformes et il y avait une fine couche pigmentaire à l'intérieur de l'épithélium. Quelques mélanocytes étaient observés. La pigmentation était plus flagrante en dessous du stroma et il n'y avait pas de cellules atypiques. Les auteurs en ont conclu que cette tâche était donc due à une augmentation de la pigmentation épithéliale indépendante d'une hyperplasie ou d'une atypie des mélanocytes, et que cela pouvait être la conséquence du traitement local par latanoprost.

- Mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme provoquant la pigmentation conjonctivale est sujet à caution. La pigmentation de l'iris causée par le latanoprost peut être liée à l'augmentation de l'activité de la tyrosinase et de la production de mélanine mais pas à l'augmentation de la division cellulaire. L'étiologie serait une augmentation de la transcription du gène de la tyrosinase conduisant à une mélanogénèse accrue dans les mélanocytes de l'iris. L'augmentation de cette transcription a été retrouvée dans l'épithélium pigmentaire de l'iris et dans les mélanocytes de la choroïde antérieure. De plus, les études *in vitro* ont montré que l'ajout d'un inhibiteur de la tyrosinase empêche entièrement la stimulation de la production de mélanine induite par le latanoprost dans les mélanocytes.
Par conséquent, Moosavi et *coll*. pensent que les mécanismes provoquant la pigmentation induite par le latanoprost dans ces tissus pourraient être responsables de celle observée dans la conjonctive de ce patient.
Cependant, on pourrait soutenir que la lésion décrite a une étiologie différente même si l'étude de la littérature révèle un grand nombre de controverses et de débats à propos de la classification des mélanoses conjonctivales.

Les deux seuls types de lésions qui pourraient correspondre à celle décrite précédemment, sur la base de la symptomatologie et de l'analyse histologique, sont les mélanoses congénitales et les mélanoses acquises.
La lésion de ce patient n'est probablement pas une mélanose congénitale qui touche seulement 5% de caucasiens, et est habituellement présente à la naissance, bilatérale et localisée au niveau du limbe.
En revanche, la mélanose acquise primitive peut être un diagnostic différentiel pour les lésions observées. En effet, elle touche principalement les caucasiens âgés, est unilatérale, peut être localisée n'importe où dans la conjonctive, mais se situe principalement au niveau du limbe et de la région interpalpébrale épibulbaire. La mélanose acquise primitive sans atypie est caractérisée par l'augmentation du nombre de mélanocytes avec ou sans hyperpigmentation. Elle pourrait donc ne montrer que l'hyperpigmentation, sans hyperplasie mélanocytique, et pourrait donc être le diagnostic différentiel de la lésion de notre patient.
Cependant, la lésion dans la mélanose primitive acquise est généralement large de plus de 6 mm (4 mm chez ce patient) et est plus fréquente chez les femmes caucasiennes à peau mâte. De plus, la localisation dans le pli semi-lunaire est rare et on retrouve le plus souvent une hyperplasie des mélanocytes. L'apparition de la lésion 15 mois après l'initiation du traitement par latanoprost est une coïncidence peu probable que ce soit une mélanose primitive acquise.
Mais il n'est toujours pas établi que la pigmentation conjonctivale soit la conséquence directe de l'administration de latanoprost étant donné le peu de cas rapportés. Il est donc essentiel qu'un examen de la conjonctive soit réalisé chez les patients traités par latanoprost.

IV.5.1.2.4. Pigmentation de l'iris

D'après la littérature, l'hyperpigmentation iridienne induite par le latanoprost après un an de traitement est notée chez, respectivement, 12%, 23% et 11% des patients aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Scandinavie (Chou et *coll.*, 2005). L'incidence la plus élevée est observée chez les patients ayant des yeux de couleurs composées verts-bruns, jaunes-bruns, et bleus/gris-bruns, dans cet ordre. Les yeux de couleur homogène sont moins touchés.
Dans une étude sur les yeux bruns-jaunes au Japon, l'incidence de l'hyperpigmentation induite par le latanoprost était de 51.6% au bout d'un an de traitement. L'étude de Chou et *coll.* a révélé une incidence de 42.8% sur des yeux de même couleur.
La couleur de l'iris peut être affectée par une multitude de troubles oculaires. Il est suspecté que la couleur de l'iris d'yeux normaux ne peut pas rester constante tout au long de la vie. Les différences de couleur sont le résultat de la quantité variable de mélanine produite à l'intérieur d'un nombre constant de mélanocytes dans le stroma superficiel de l'iris.
D'une façon générale, 3 à 10% des patients traités par latanoprost ont remarqué une augmentation de la pigmentation de l'iris au bout de 3 à 4 mois et demi (figure 31).

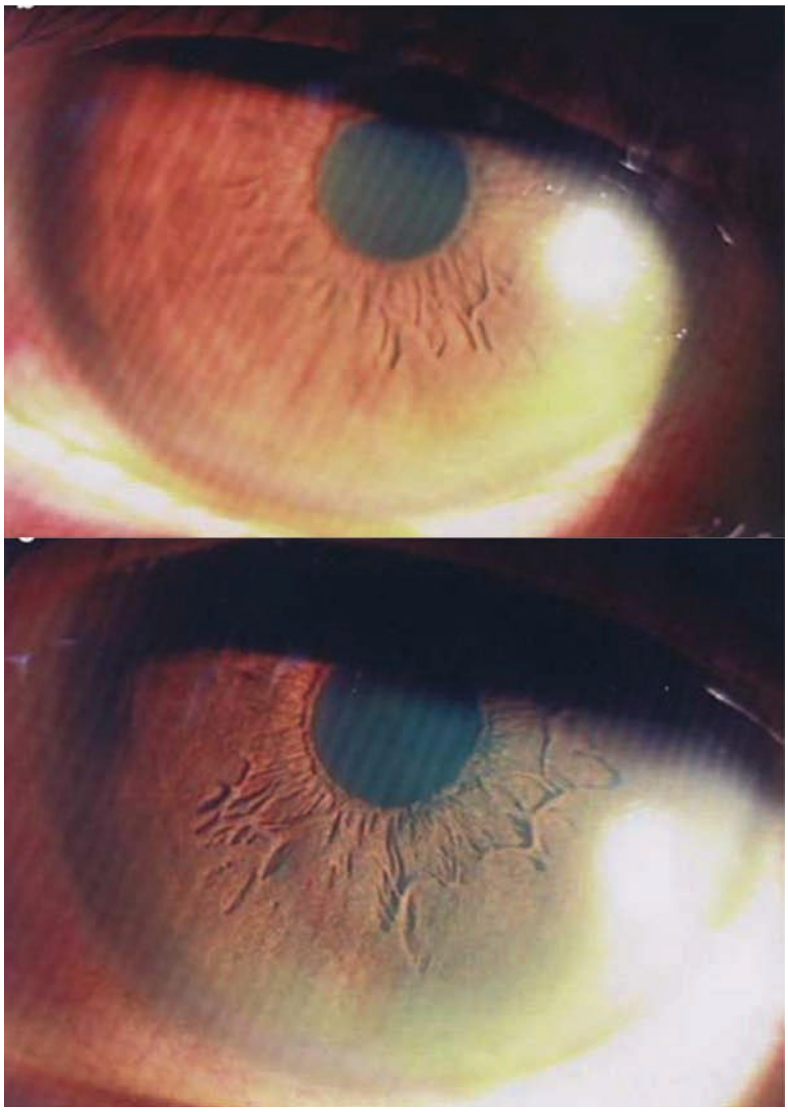
- Mécanismes physiopathologiques

D'après Chou et *coll.*, le système adrénergique aurait une influence sur la mélanogénèse au niveau du stroma de l'iris de nouveaux-nés lapins via les récepteurs α-adrénergiques (Chou et *coll.*, 2005). Stjernschantz et *coll.* pensent que ce sont les récepteurs β2-adrénergiques qui stimuleraient la mélanogénèse (Stjernschantz et *coll.*, 2002). Cependant, le latanoprost et les esters d'analogues de prostaglandines naturelles (PGE_2 et $PGF_{2\alpha}$) ont provoqué une hyperpigmentation de l'iris après deux mois de traitement, indépendamment de la présence des innervations sympathiques oculaires (Selén et *coll.*, 1997).

Il a été suggéré que la stimulation de la production de mélanine induite par le latanoprost implique l'activité de la tyrosinase (Stjernschantz et *coll.*, 2002). En effet, les récepteurs FP sont couplés aux protéines G, conduisant à la formation d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). L'IP3 est impliqué dans la mobilisation du calcium alors que le DAG active la protéine kinase C. Par phosphorylation, cette dernière permet l'activation de la tyrosinase. La stimulation des récepteurs membranaires couplés aux protéines G régulant l'adénylate cyclase ou la phospholipase C peut aussi avoir un effet sur la prolifération et la différenciation cellulaire. Mais le latanoprost n'induit pas la prolifération des mélanocytes ou d'autres cellules de l'iris.

Dans l'étude menée par Chou et *coll.*, il a été rapporté que les hommes étaient plus touchés par l'augmentation de la pigmentation de l'iris et que celle-ci était plus marquée que chez les femmes (Chou et *coll.*, 2005). L'hyperpigmentation était constatée au bout de 7 mois en moyenne. Après l'arrêt du latanoprost, aucun changement de la pigmentation n'a été observé au bout d'un an et demi. Certains auteurs concluent que les médecins doivent être attentifs dans la différenciation de l'hyperpigmentation de l'iris induite par le médicament et de nævi de l'iris pouvant être un stade précoce d'un mélanome de l'uvée.

A



B

Figure 31 : A : Photographie de l'iris avant utilisation de latanoprost ; B : Photographie de l'iris après utilisation de latanoprost,
d'après (Chou et *coll.*, 2005).

IV.5.1.3. Mélanome (Estève et *coll.*, 2009)

Trois cas de mélanome associés au latanoprost ont été rapportés.

Le latanoprost entraîne une stimulation de l'activité mélanocytaire actuellement bien démontrée et aurait même été utilisé hors autorisation de mise sur le marché dans le traitement du vitiligo* palpébral. Un cas de mélanome chronique et deux cas de mélanomes cutanés ont été rapportés chez des patients traités par latanoprost.

- Cas cliniques

- Cas n°1

Une femme de 80 ans consultait en mai 2001 pour une macule pigmentée en traînée sur la paupière inférieure gauche, apparue 18 mois après l'instauration d'un traitement par latanoprost pour un glaucome à angle ouvert situé dans l'œil gauche (figure 32). L'œil droit n'était pas traité. L'analyse histologique de la biopsie cutanée montrait un mélanome de Dubreuilh*. Une exérèse chirurgicale avec une marge de 5 mm était réalisée. La patiente était revue en novembre 2007 sans récidive.

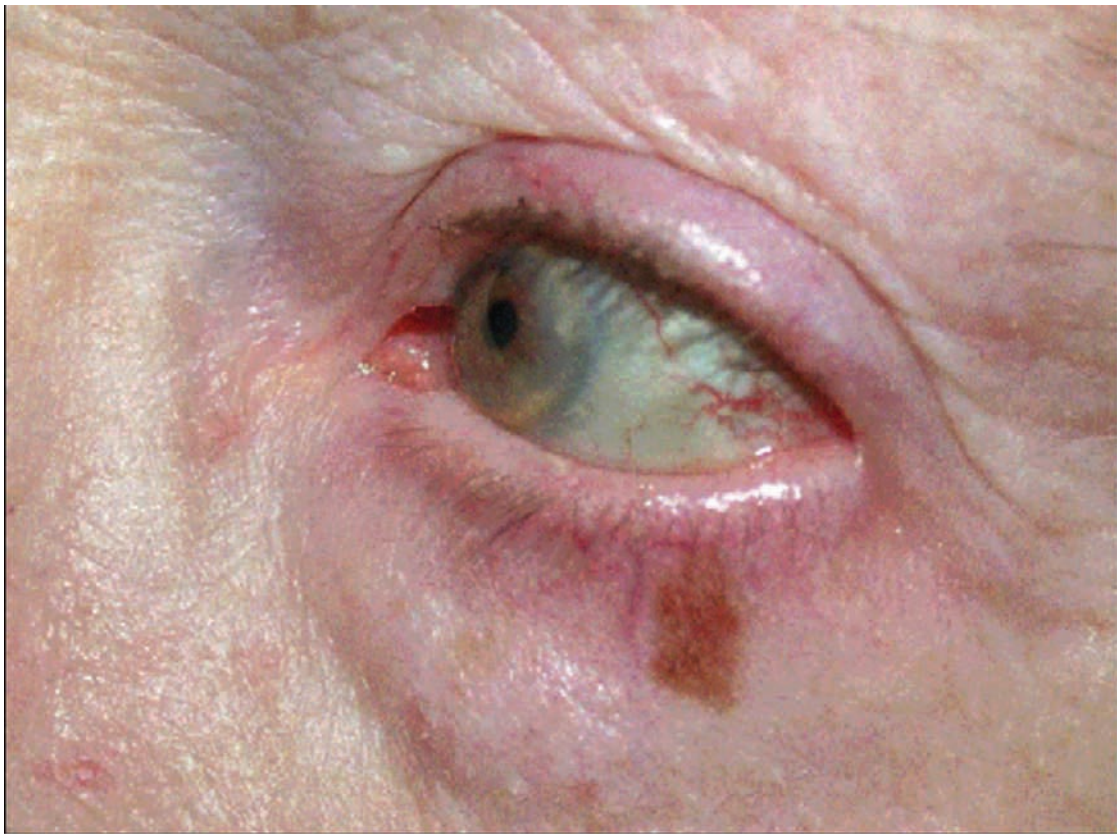


Figure 32 : Photographie montrant la présence d'une macule pigmentée sur la paupière inférieure à la suite d'un traitement par latanoprost,
d'après (Estève et *coll.*, 2009).

- Cas n°2

Une femme de 53 ans avait une hypertonie oculaire traitée par l'association dorzolamide et timolol. En décembre 2004, des douleurs profondes de l'œil droit motivaient l'arrêt de ce traitement. Un examen ophtalmologique avec fond d'œil ne montrait pas d'anomalie. La patiente était alors traitée par latanoprost. La persistance des douleurs motivait un examen tomodensitométrique oculaire en février 2005 ; celui-ci objectivait une masse intra-oculaire. L'examen ophtalmologique mettait en évidence un volumineux mélanome choroïdien occupant le quart temporal inférieur de la cavité vitréenne. La lésion était traitée par faisceau de protons en mars 2005. L'évolution était marquée en juin 2007 par la découverte de métastases hépatiques du mélanome, confirmées histologiquement, traitées par fotémustine puis dacarbazine. La patiente était toujours en vie en mai 2008.

- Cas n°3

Une femme de 59 ans suivait un traitement depuis dix ans par latanoprost pour un glaucome chronique bilatéral. En septembre 2007, une tumeur du lobe de l'oreille gauche était découverte. L'analyse histologique de la lésion montrait un mélanome, ulcéré, sans signe de régression. La patiente avait de nombreux nævi atypiques, y compris sur la face. Le bilan d'extension par tomodensitométrie était normal. Une exérèse chirurgicale de la lésion avec une marge de 3 cm était réalisée. Sur la reprise chirurgicale, il existait, à proximité de la cicatrice du mélanome, un grain de beauté situé entre l'épiderme et le derme, avec prolifération mélanocytaire atypique. La patiente était en rémission, quatre mois après l'exérèse de son mélanome, en mai 2008.

- Mécanismes physiopathologiques

Le latanoprost entraîne une stimulation de l'activité mélanocytaire pouvant être responsable d'une pigmentation de l'iris, des paupières ou des cils. Aucun cas de mélanome comparable à ceux précédemment décrits n'a été trouvé dans la littérature, mais des lésions iriennes bénignes simulant un mélanome ont déjà été rapportées lors de l'utilisation de latanoprost.
Ces trois cas ont fait l'objet de déclarations à des centres de pharmacovigilance car tous sont situés sur des zones de contact avec le latanoprost (œil, paupière, lobe de l'oreille). En effet, lors de l'utilisation d'un collyre, l'excédent est en contact avec la peau, essentiellement les paupières, les joues et la partie inférieure des oreilles, en fonction de la position de la tête. De plus, l'aspect en « coulée » verticale sur la paupière du seul œil traité dans le premier cas est très inhabituel pour un mélanome de Dubreuilh (figure 32).
Il existe de nombreuses données bibliographiques montrant que le latanoprost stimule l'activité mélanocytaire en augmentant l'activité de la tyrosinase sur les cellules de mélanome murin et humain *in vitro*. Il stimule l'index mitotique des cellules de mélanome murin, mais cela n'a pas été retrouvé dans des cellules de mélanome humain. Le mécanisme de la pigmentation induite chez l'homme par le latanoprost semble donc secondaire à une stimulation de la mélanogénèse, sans pouvoir exclure néanmoins un effet direct sur la prolifération mélanocytaire. De plus, le latanoprost diminue la concentration de TGF-β1 de l'humeur aqueuse. Comme le TGF-β a un effet antiprolifératif, en particulier sur les mélanocytes uvéaux, son inhibition pourrait également expliquer la survenue de proliférations mélanocytaires oculaires ou sur les zones cutanées au contact du latanoprost.
Ces éléments cliniques et bibliographiques interrogent sur un éventuel lien entre le latanoprost et les trois mélanomes rapportés. Si le latanoprost n'a probablement pas induit le mélanome oculaire du cas n°2, compte tenu du délai très court entre l'introduction du médicament et la découverte de la tumeur, il a pu avoir un effet accélérateur sur une lésion de petite taille non décelée par l'examen clinique. De même, il est possible que l'utilisation au long cours du latanoprost chez une patiente ayant de nombreux nævi, cliniquement et histologiquement atypiques (cas n°3), ait favorisé la survenue d'un mélanome authentique.
Ces trois observations suggèrent un lien entre mélanome et latanoprost, qui ne pourrait être confirmé que par le signalement de nouveaux cas. Il est donc souhaitable de rechercher systématiquement l'utilisation de collyre à base de latanoprost en présence d'un mélanome facial et de notifier de tels cas aux centres régionaux de pharmacovigilance.

IV.5.1.4. Autres manifestations cutanées

IV.5.1.4.1. Dermatite allergique de contact

Deux patients, atteints d'un glaucome bilatéral à angle ouvert, ont développé une dermatite allergique de contact pendant un traitement par latanoprost en collyre (Lai et *coll.*, 2006).

Le premier patient était âgé de 69 ans. Le latanoprost était instillé une fois par jour en plus de la brimonidine. Après quatre mois de traitement, un œdème érythémateux érosif bilatéral est apparu progressivement au niveau de ses paupières. Malgré un traitement par gentamicine en pommade, les lésions ont persisté pendant cinq mois. Une dermatite allergique de contact a alors été suspectée. Le latanoprost et la brimonidine ont été arrêtés et remplacés par du dorzolamide et du timolol, ce qui a permis la disparition progressive de ses symptômes. La réintroduction du latanoprost a de nouveau provoqué un œdème en six jours qui a diminué en un mois après l'arrêt du collyre. Aucune réaction à la brimonidine n'a été observée.

Le second patient, un homme âgé de 84 ans, était initialement traité par l'association dorzolamide/timolol. Son traitement a été remplacé par du latanoprost et de la brimonidine. Après quatre mois de traitement, il a développé des plaques érythémateuses et un prurit au niveau des paupières inférieures. Il a également été traité par une pommade à base de gentamicine mais ses lésions ont persisté pendant trois mois. Le traitement par brimonidine a ensuite été arrêté mais trois mois plus tard, cela n'avait toujours pas permis l'amélioration des symptômes. Une dermatite allergique de contact induite par le latanoprost a donc été suspectée. Le latanoprost a été remplacé par du dorzolamide. Un mois plus tard, on constatait une diminution des lésions. La réintroduction du latanoprost a provoqué les mêmes réactions cutanées, mais pas la brimonidine.

Le même effet indésirable a été rapporté lors d'un traitement par bimatoprost chez une femme de 52 ans (Sodhi et *coll.*, 2004).
La patiente était tout d'abord traitée par latanoprost. Le latanoprost a ensuite été remplacé par du bimatoprost. La patiente a ensuite développé une hyperhémie oculaire, une blépharite*, un prurit oculaire, une hyperpigmentation cutanée péri-oculaire et avait la sensation d'avoir un corps étranger dans l'œil. Un patch-test au bimatoprost s'est révélé positif au bout de deux jours, avec l'apparition d'une hyperpigmentation et d'un prurit à l'endroit où avait été réalisé le test.
Le bimatoprost a été remplacé par de la brimonidine et les symptômes se sont résolus, avec une diminution de la pigmentation péri-oculaire au bout de trois mois.

IV.5.1.4.2. Agrandissement du sillon palpébral

Des cas d'agrandissement du sillon palpébral supérieur ont été décrits dans la littérature à la suite d'un traitement par bimatoprost ou travoprost.

- Cas cliniques

- Cas n°1 (Peplinski et Albiani-Smith, 2004) :

Un homme âgé de 80 ans était atteint d'un glaucome depuis cinq ans et a commencé un traitement par bimatoprost dans l'œil droit en juin 2001. Lors du suivi trois mois plus tard, sa PIO a été contrôlée et aucun effet indésirable n'a été noté. Il a ensuite manqué un rendez-vous de suivi et est revenu finalement en avril 2002, avec son épouse qui avait remarqué une apparence différente de l'œil droit (figure 33A). Le sillon supérieur de la paupière était plus important et aucun dermatochalasis* n'était présent au niveau de l'œil traité (figure 33B), bien que l'œil non traité en présentait un (figure 33C). Le patient a accepté de traiter l'œil gauche avec le même traitement. En mai 2002, le sillon palpébral était plus profond. Le patient a alors abandonné le traitement par bimatoprost dans l'œil gauche et mais l'a continué dans l'œil droit. La posture de la paupière supérieure gauche est revenue à celle de départ avec la présence du dermatochalasis. Le patient n'a pas interrompu le traitement dans l'œil droit malgré un sillon palpébral supérieur droit plus profond. Cet événement a été signalé au fabricant en juillet 2002.

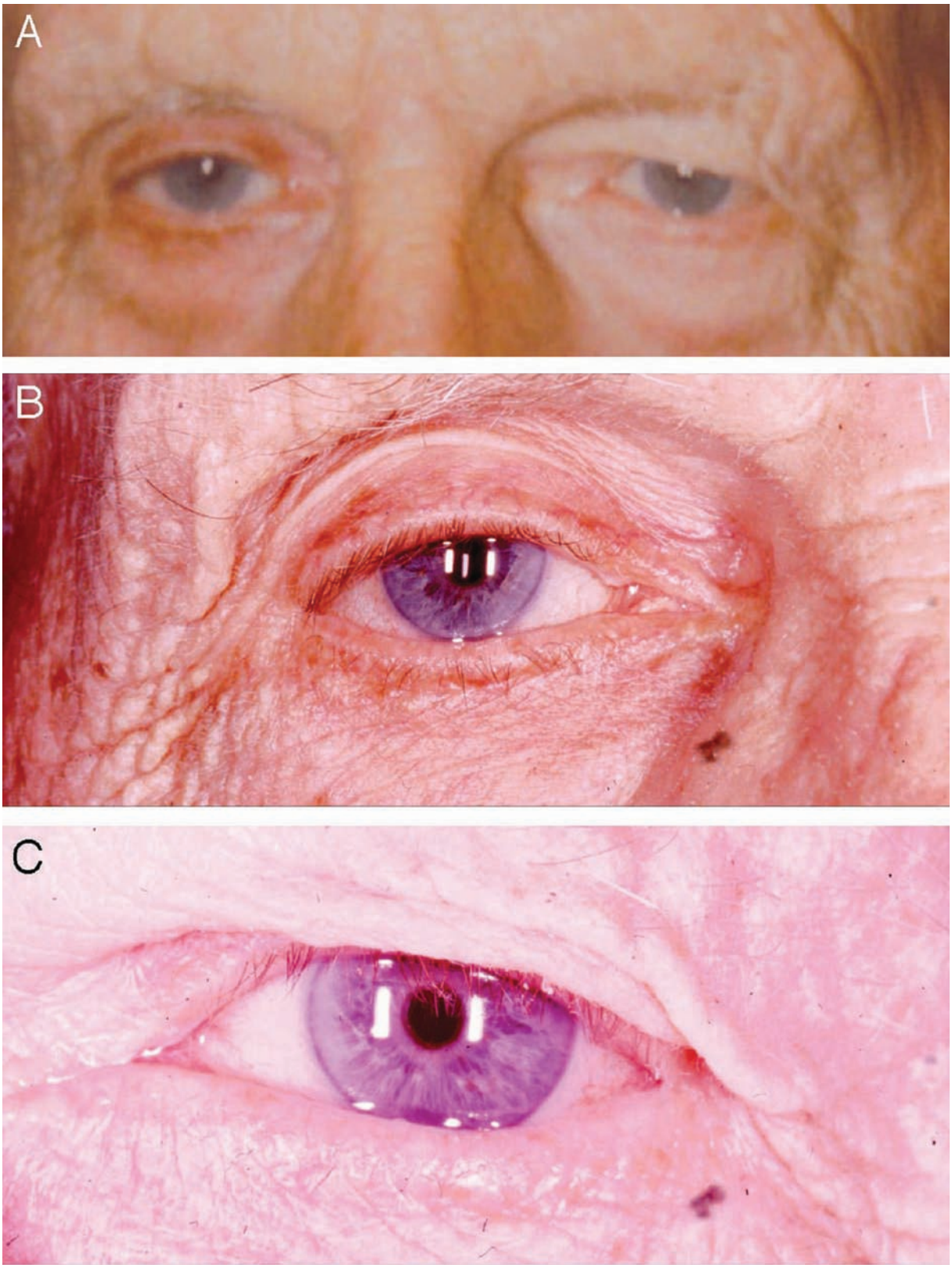


Figure 33 : A : Photographie des yeux du patient traité unilatéralement par bimatoprost, montrant une différence d'apparence entre les deux ; B : Photographie de l'œil droit, traité par bimatoprost ; C : Photographie de l'œil gauche, non traité,
d'après (Peplinski et Albiani-Smith, 2004).

- Cas n°2 (Peplinski et Albiani-Smith, 2004) :

Une femme, âgée de 77 ans, était traitée bilatéralement deux fois par jour par brimonidine en août 2000 puis le bimatoprost a été ajouté uniquement dans l'œil gauche en juin 2002. Elle s'est présentée en février 2003 pour un autre avis médical concernant son glaucome, avec des préoccupations au sujet de l'apparence de son œil gauche. L'examen externe a révélé un sillon palpébral supérieur profond avec une hypertrichose des cils (figure 34A). Son glaucome était contrôlé, avec des PIOs à 15 mm Hg à droite et à 17 mm Hg à gauche. La patiente a accepté de traiter l'œil droit avec le bimatoprost. Un mois plus tard (avril 2003), elle notait que l'œil droit avait à ce moment la même apparence que le gauche (figure 34B). Les PIOs étaient à 14 mm Hg à droite et à 18 mm Hg à gauche. Ennuyée par cet effet indésirable, le traitement par bimatoprost a été arrêté et la patiente a seulement continué la brimonidine. En mai 2003, les sillons palpébraux supérieurs étaient moins profonds (figure 34C) et les PIOs étaient à 18 mm Hg à droite et à 22 mm Hg à gauche. Le bimatoprost n'a pas été ré-introduit.

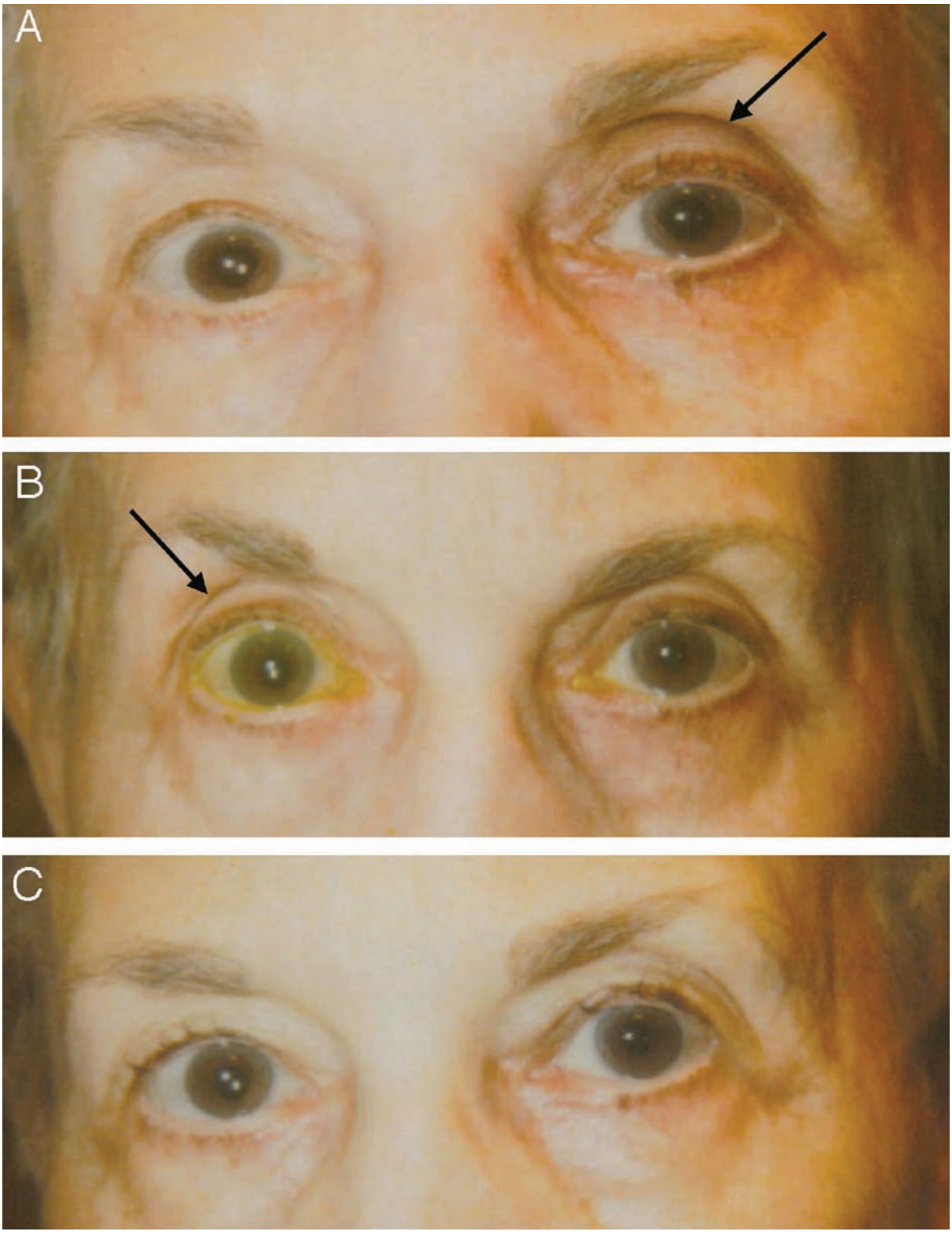


Figure 34 : A : Photographie faciale de la patiente, montrant une différence d'apparence entre l'œil gauche, traité par bimatoprost et brimonidine, et l'œil droit, seulement traité par brimonidine ; B : Photographie faciale après initiation du traitement par bimatoprost dans l'œil droit ; C : Photographie après arrêt du traitement par bimatoprost, d'après (Peplinski et Albiani-Smith, 2004).

- Cas n°3 (Peplinski et Albiani-Smith, 2004) :

Depuis 1997, une femme de 51 ans était traitée pour son glaucome. En juillet 2002, suite à un changement de traitement, le bimatoprost a été prescrit bilatéralement. Les PIOs étaient contrôlées (de 14 à 16 mm Hg). Cette patiente a ensuite subi une chirurgie unilatérale de la cataracte au niveau de l'œil droit en août 2003. À la suite de l'opération, le traitement par bimatoprost a été interrompu dans l'œil droit mais poursuivi dans l'œil gauche.
Six semaines après l'intervention, la patiente s'est plainte d'une apparence différente de ses paupières. L'œil droit présentait un dermatochalasis alors que la paupière supérieure gauche avait un sillon plus profond (figure 35A). Le traitement a été remplacé et le bimatoprost a été arrêté. Six semaines plus tard, la paupière gauche avait repris une apparence plus naturelle (figure 35B).

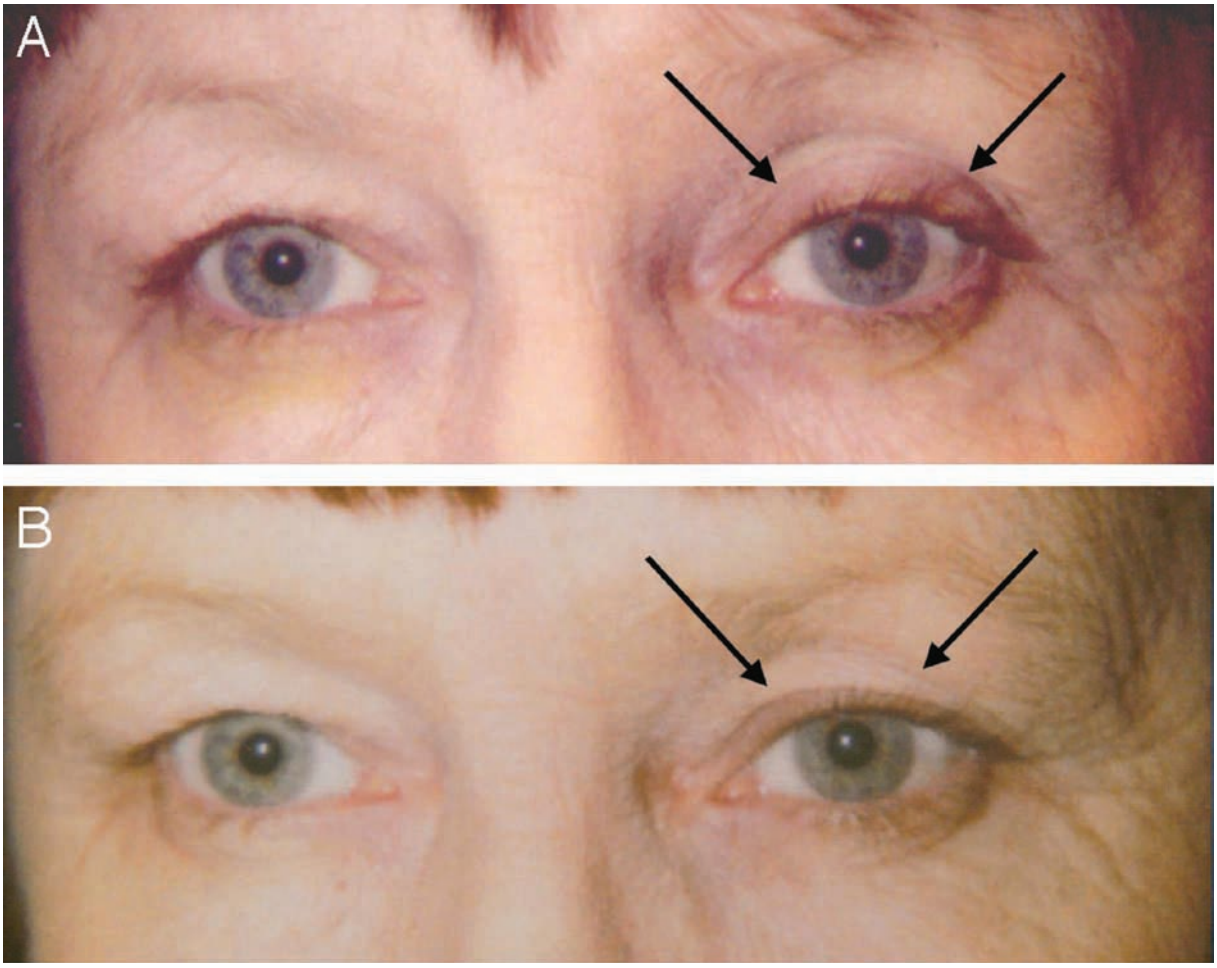


Figure 35 : A : Photographie montrant le sillon palpébral supérieur gauche plus profond que le droit, l'œil gauche étant traité par bimatoprost ; B : Photographie après arrêt du traitement par bimatoprost,
d'après (Peplinski et Albiani-Smith, 2004).

- Autres cas :

Un approfondissement du sillon palpébral est également apparu pendant un traitement par travoprost chez deux patients coréens. L'évolution était favorable après l'arrêt du collyre (Yang et *coll.*, 2009).

- Mécanismes physiopathologiques

Il est possible que le muscle de Müller soit quelque peu affecté par le prostamide, bien que la fente palpébrale ne semble pas être modifiée par l'administration ou l'arrêt du collyre (Peplinski et Albiani-Smith, 2004). Mais d'après Filoppopoulos et *coll.,* une atrophie adipeuse serait la cause l'augmentation de la profondeur du pli palpébral supérieur (Filippopoulos et *coll.*, 2009).
Une enquête plus poussée de cet effet indésirable sera nécessaire pour identifier le mécanisme (Peplinski et Albiani-Smith, 2004).
À notre connaissance, l'approfondissement du sillon palpébral après un traitement topique par bimatoprost doit encore être signalé. C'est peut-être un effet indésirable rare. Toutefois, étant donné l'augmentation du nombre de patients traités par bimatoprost au cours des dernières années, il est probable que l'incidence de cet effet est plus élevée que celle signalée. Avec un traitement bilatéral, qui arrive souvent, cet effet peut être plus difficile à observer. Les cliniciens et les patients doivent tous deux être au courant de cette possible complication afin de faciliter sa détection.

IV.5.1.4.3. Enophtalmie* (Filippopoulos et *coll.*, 2008)

L'utilisation prolongée de bimatoprost a provoqué une enophtalmie chez un homme âgé de 66 ans.

En effet, le patient était atteint d'un glaucome exfoliatif dans l'œil droit et était traité unilatéralement par bimatoprost. Alors qu'il était traité depuis deux ans, l'œil non traité paraissait plus petit que l'autre. De plus, le pli de la paupière supérieure droite était plus profond et le coussinet adipeux latéral en dessous de l'œil droit était moins épais. Une enophtalmie a été mise en évidence.
La PIO droit était à 25 mm Hg et la gauche à 18 mm Hg. Une trabéculoplastie a été réalisée dans l'œil droit et a permis de diminuer significativement la PIO. Le traitement par bimatoprost a donc été arrêté.
Six mois plus tard, l'enophtalmie était moins apparente, le coin externe en dessous de l'œil droit était moins creusé et la paupière supérieure droite avait repris son apparence initiale.

L'utilisation prolongée de bimatoprost en collyre peut être associée à des modifications péri-orbitales. Filoppopoulos et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que l'enophtalmie, l'augmentation de la profondeur du pli palpébral supérieur et l'involution de la dermatochalasie étaient liées à une atrophie adipeuse.
Le métabolisme lipidique est sous l'influence d'hormones, de cytokines, de l'adénosine et mais aussi des prostaglandines.
L'activation des récepteurs FP a été associée à l'inhibition de la différenciation des pré-adipocytes dans plusieurs lignées cellulaires en empêchant l'expression de certains gènes et l'accumulation de gouttelettes adipeuses.

IV.5.1.4.4. Ectropion* (Hegde et *coll.*, 2007)

Une analyse rétrospective de 13 cas d'ectropion induit par les médicaments a démontré un lien entre les collyres antiglaucomateux et l'ectropion, le dorzolamide étant l'agent le plus fréquemment suspecté.

L'analyse incluait des patients âgés ayant développé, entre janvier 2001 et janvier 2004, un ectropion, et étant traité localement pour un glaucome par brimonidine, bimatoprost, bétaxolol, dorzolamide, latanoprost, timolol ou travoprost.
Chez la plupart des patients co-existait une laxité de la paupière, conduisant plus facilement à sa malposition. Dix patients présentaient un ectropion bilatéral de la paupière inférieure et les trois autres un ectropion unilatéral même s'ils instillaient le collyre de façon bilatérale. Chez les 13 patients, l'ectropion s'est résolu partiellement ou complètement après arrêt du médicament suspecté. La chirurgie a été requise chez trois d'entre eux.

- Mécanismes physiopathologiques

L'étude a démontré que la sensibilité aux agents topiques peut induire un ectropion. Une exposition chronique à l'agent causal conduit à des changements cicatriciels dans la lamelle antérieure* de la paupière chez les personnes prédisposées et peut se manifester comme une dermatite de contact menant à un œdème et à un ectropion. Son observation précoce et l'interruption du traitement sont d'une importance primordiale, pouvant conduire à une résolution complète. Les corticostéroïdes locaux peuvent être nécessaires à la gestion de l'ectropion induit par les médicaments.

IV.5.1.5. Autres manifestations oculaires

IV.5.1.5.1. Œdèmes

- Œdème bilatéral du disque optique associé au latanoprost (Stewart et *coll.*, 1999)

Des cas d'œdème bilatéral du disque optique ont été rapportés chez des patients traités par des analogues de prostaglandine, comme l'illustre le cas clinique suivant.

Une femme, âgée de 64 ans, souffrait d'une hyperpression intra-oculaire. Elle présentait un bon état général, n'avait pas d'antécédents personnels ni familiaux et ne prenait aucun traitement. Les PIOs étaient de 28 mm Hg à l'œil droit et de 26 mm Hg à l'œil gauche. L'acuité visuelle était normale. L'examen oculaire n'avait révélé aucun autre problème ; le nerf optique était normal. Un traitement par latanoprost a ainsi été initié.
Après un mois de traitement, la PIO avait été ramenée à 16 mm Hg et les examens oculaires étaient normaux.
Deux mois plus tard, la PIO était de 15 mm Hg mais l'examen des nerfs optiques a mis en évidence un œdème bilatéral, prédominant à l'œil gauche. La patiente ne présentait pas d'uvéite, les réflexes pupillaires étaient normaux, le champ visuel était inchangé, la vision des couleurs était normale et le test de la grille d'Amsler* n'était pas affecté. Les examens neurologiques n'ont pas montré d'anomalies et les analyses hématologiques et biologiques étaient normales.
Le traitement par latanoprost a été stoppé. L'œdème a ensuite considérablement diminué en une semaine, et dix semaines plus tard, le nerf optique était devenu normal. L'acuité visuelle était toujours la même, le champ visuel était inchangé, de même pour la vision des couleurs. Cependant, la PIO avait ré-augmenté à 22 mm Hg.

Le mécanisme de cet œdème n'est toujours pas élucidé car, s'il n'est pas surprenant de voir un gonflement du nerf optique en association avec des signes d'uvéite ou d'hypotonie, dans ce

cas, l'œdème est apparu sans aucun signe d'inflammation et la plus faible PIO mesurée était de 15 mm Hg. Il est plausible que la perfusion de la tête du nerf optique, par les artères ciliaires, ait été altérée par l'action « prostaglandine-like » du latanoprost, se manifestant par un œdème du disque. Certains auteurs avaient mis en évidence que la forme acide du latanoprost ou que la $PGF_{2\alpha}$ à forte concentration pouvait provoquer une vasoconstriction des artères ciliaires bovines. Ainsi, une action similaire ne peut pas être exclue dans ce cas clinique. L'amélioration rapide de l'œdème, apparemment sans séquelle à long terme depuis l'arrêt du collyre, pourrait soutenir cette hypothèse.

- Œdème maculaire

L'œdème maculaire cystoïde est une accumulation de liquide au niveau de la macula avec formation secondaire d'espaces kystiques. Il peut se traduire par une baisse de l'acuité visuelle ou de la vision des contrastes mais peut ne pas affecter la vision.

Un œdème maculaire cystoïde typique a été décrit chez 2 à 5% des patients utilisant des collyres à base d'analogues de prostaglandine (Altintas et *coll.*, 2005). L'œdème survient rapidement (quelques semaines) après l'introduction du traitement et est réversible en deux à quatre semaines après son arrêt.
Certains auteurs ont montré, par une étude clinique expérimentale, que le XALATAN® en postopératoire précoce de la cataracte accélère la rupture de la barrière hémato-aqueuse et favorise l'apparition de ce type d'œdème.
L'œdème survient plus volontiers chez des patients présentant des facteurs de risque (uvéite, membrane épirétinienne, diabète, occlusion veineuse, chirurgie de la cataracte compliquée, antécédent de vitrectomie), comme l'illustrent les cas cliniques suivants.

- Une patiente, âgée de 73 ans, était traitée localement par du latanoprost depuis un mois lorsqu'elle a subi une phaco-émulsification et l'implantation d'un cristallin au niveau de l'œil gauche (Altintas et *coll.*, 2005). Le latanoprost avait été arrêté un jour avant la chirurgie de la cataracte. L'intervention s'est déroulée sans complication. Un mois plus tard, la patiente s'est plainte d'une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche. La PIO était à 10 mm Hg. L'examen du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine ont révélé des modifications de la macula, qui avait changé d'aspect et de couleur (jaunâtre), et des fuites vasculaires. Un œdème maculaire cystoïde a été diagnostiqué.
La patiente a été traitée localement par du kétorolac et par de l'acétazolamide par voie orale. Un mois plus tard, l'acuité visuelle s'était améliorée mais la macula n'avait toujours pas retrouvé son apparence normale. A cinq mois, la PIO était à 10 mm Hg et la macula était normale.

- Un homme âgé de 64 ans, souffrant de télangiectasie* rétinienne et de glaucome, a développé un œdème au niveau de la rétine pendant un traitement par latanoprost (Baba et *coll.*, 2008).
Trois semaines après le début du traitement, le patient percevait un scotome central et souffrait de micropsie* au niveau de l'œil droit. Il a été conduit à l'hôpital. L'acuité visuelle était altérée. L'examen du fond d'œil a révélé un œdème de la rétine de l'œil droit, une télangiectasie des capillaires rétiniens et des micro-anévrismes dans chaque œil. L'angiographie à la fluorescéine montrait des fuites à partir des capillaires dilatés situés à côté

de la fovéa, plus importantes à droite. D'autres examens ont permis de mettre en évidence une rétine épaissie et une réflectivité abaissée de la macula.
Le traitement par latanoprost a été interrompu et le patient a reçu du diclofénac en topique. Après quatre mois, le patient ne souffrait plus de micropsie et l'acuité visuelle s'était améliorée. La télangiectasie rétinienne était inchangée mais l'œdème avait disparu. La rétine était moins épaisse.
D'après Baba et ses collaborateurs, l'administration de latanoprost peut avoir aggravé l'œdème maculaire associé à la télangiectasie.

- Mécanismes physiopathologiques (Neu, 2007)

La physiopathologie n'est pas encore clairement établie. Cependant, la théorie la plus populaire implique l'inflammation intra-oculaire où intervient la cascade de l'acide arachidonique. Les prostaglandines libérées, par leurs effets vaso-actifs, causeraient une rupture de la barrière hémato-rétinienne, et ceci serait potentialisé par les analogues de prostaglandine.
Une traction vitréo-maculaire et un effet des rayons ultraviolets seraient également impliqués.
Les cellules gliales de Müller jouent sans doute un rôle clé dans la genèse de l'œdème maculaire cystoïde.

Il n'est certainement pas nécessaire d'arrêter le traitement antiglaucomateux par les analogues de prostaglandine chez tous les patients opérés de la cataracte.
Cependant, si le patient présente un des facteurs de risque énumérés ci-dessus et/ou si la chirurgie fut compliquée (rupture de la capsule, prolapsus irien, …), la prudence s'impose.
Mieux vaut alors substituer les analogues des prostaglandine par d'autres collyres tout en sachant aussi que la chirurgie de la cataracte, à elle seule, entraîne souvent une baisse de la PIO de l'ordre de 3-4 mm Hg.
D'autre part, si un opéré de la cataracte traité par latanoprost, travoprost ou bimatoprost développe un œdème maculaire cystoïde, arrêter le collyre suffit souvent et un traitement de l'œdème par DIAMOX® et AINS n'est souvent pas nécessaire.

- Œdème cornéen et uvéite

Les trois analogues de la $PGF_{2\alpha}$, utilisés dans le traitement du glaucome, sont susceptibles d'induire une uvéite, comme l'illustrent les cas cliniques suivants.

- Cas n°1 (Suominen et Valimaki, 2006) :

Une femme, âgée de 76 ans, avec des antécédents d'asthme, d'hypertension artérielle et de glaucome, avait subi une trabéculoplastie bilatérale en décembre 2001 et une trabéculoplastie unilatérale dans l'œil droit en janvier 2002. Elle n'avait pas d'antécédent d'uvéite. Son traitement antiglaucomateux associait initialement le timolol et le brinzolamide mais la PIO était toujours élevée (30 mm Hg à droite et 26 mm Hg à gauche). Le travoprost a donc été ajouté au traitement.
Cinq jours après l'initiation de ce nouveau traitement, la patiente s'est plainte de rougeurs, d'inconfort et de larmoiement au niveau de l'œil droit. Son acuité visuelle était altérée et la patiente souffrait de photophobie. L'examen du fond d'œil ne révélait pas de signe d'œdème maculaire. La PIO à droite était à 32 mm Hg. L'œil gauche était également affecté mais elle n'avait pas de photophobie au niveau de cet œil. La PIO à gauche était à 20 mm Hg et aucun

œdème maculaire n'a été observé. Des cellules ainsi que des protéines étaient présentes dans les chambres antérieures. Les cornées étaient intactes.
Une uvéite antérieure bilatérale a été diagnostiquée et le traitement par travoprost a été interrompu.
Un traitement local anti-inflammatoire par dexaméthasone a été prescrit pendant huit semaines dans l'œil droit et pendant six semaines dans le gauche. Un traitement par prednisolone par voie orale a également été administré. Les symptômes se sont résolus. Le traitement par timolol et brinzolamide a été poursuivi sans récidive d'uvéite.

- Cas n°2 (Packer et *coll.*, 2003) :

Une uvéite antérieure est également apparue pendant un traitement par bimatoprost. 45 minutes après la première administration, le patient a eu des douleurs oculaires. Le jour suivant, 15 minutes après l'instillation du produit, le patient souffrait de photophobie. Il n'avait pas d'antécédent de chirurgie oculaire ou d'uvéite. Les PIO étaient correctes (12 mm Hg) et une hyperhémie conjonctivale bilatérale était présente. Les cornées étaient claires. L'acuité visuelle avait diminué. L'examen des chambres antérieures révélait une uvéite antérieure bilatérale. Le traitement par l'analogue de prostaglandine a été arrêté et un corticostéroïde local (lotéprednol) a été prescrit. Une semaine plus tard, l'uvéite avait disparu et l'acuité visuelle s'était améliorée. Les chambres antérieures étaient normales mais les PIO avaient augmenté (20 mm Hg à gauche et 19 mm Hg à droite). Un traitement associant timolol et dorzolamide a été initié, ce qui a permis de diminuer les PIO.

- Mécanismes physiopathologiques :

Des observations cliniques et chez les animaux suggèrent une association entre certains analogues de prostaglandine et l'apparition d'une inflammation intra-oculaire (Packer et *coll.*, 2003). Les études animales indiquent ainsi que de fortes doses de prostaglandines désorganisent potentiellement la barrière hémato-aqueuse, ce qui n'est pas nécessairement le cas avec de faibles doses thérapeutiques. L'apparition rapide des symptômes d'uvéite après l'administration de bimatoprost sous-entend une probable association entre l'uvéite et le bimatoprost.

Le latanoprost pourrait également induire une uvéite (Smith et *coll.*, 1999). Bien que le latanoprost soit efficace dans le traitement de nombreuses formes de glaucome, il pourrait aggraver l'inflammation chez les patients atteints d'uvéite ou l'induire chez les patients prédisposés. De plus, le latanoprost pourrait être moins efficace lorsqu'il y a une inflammation car l'uvée est congestionnée, ce qui bloque son mécanisme d'action et ne peut donc pas augmenter le flux uvéo-scléral. En ce qui concerne les patients sans antécédent d'inflammation oculaire, une légère uvéite peut se développer pendant un traitement par cet analogue de prostaglandine, mais cela est relativement rare.

Dans quelques cas, l'uvéite peut être accompagnée d'un œdème cornéen, avec formation de plis cornéens, d'irrégularité de la surface cornéenne ; ces symptômes peuvent être observés à la lampe à fente (Faulkner et Burk, 2003).

IV.5.1.5.2. Kératites virales

Plusieurs cas de la littérature suggèrent que les analogues de prostaglandine favoriseraient la survenue de kératite herpétique.

- Cas n°1 (Ekatomatis, 2001) :

Une femme âgée de 68 ans était traitée par latanoprost depuis trois mois. L'examen ophtalmologique avec la lampe à fente a mis en évidence un ulcère dendritique au niveau de l'œil droit (figure 36). L'exploration de l'épithélium cornéen par immunofluorescence a montré la présence du virus Herpes Simplex. Le latanoprost a été arrêté et un traitement antiviral a été mis en place. Deux semaines plus tard, la kératite avait disparu. La ré-administration de l'analogue a provoqué le même problème trois mois plus tard. Le traitement par ce collyre antiglaucomateux a de nouveau été stoppé et un antiviral (aciclovir) a également été recommandé. L'infection herpétique a totalement disparu et n'est pas ré-apparue.

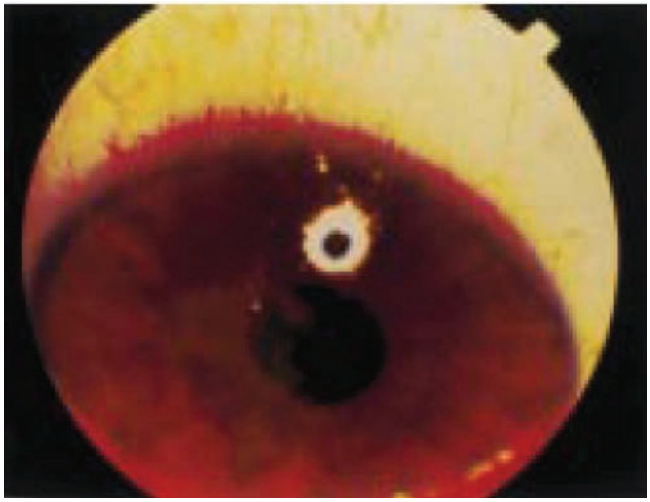


Figure 36 : Photographie d'un ulcère dendritique dans l'œil droit, développé pendant un traitement par latanoprost et mis en évidence à l'examen ophtalmologique, d'après (Ekatomatis, 2001).

- Cas n°2 (Ekatomatis, 2001) :

L'observation ophtalmologique d'une femme de 65 ans a mis en évidence des lésions épithéliales au centre de la cornée de l'œil droit (figure 37) et 11 heures plus tard à la périphérie de l'œil gauche. Cette patiente était traitée bilatéralement par latanoprost depuis deux mois. Elle n'avait pas d'antécédent de kératite herpétique. Le traitement antiglaucomateux a donc été arrêté. Les prélèvements de l'épithélium de la cornée, provenant de la zone lésée, ont révélé la présence de Herpes Simplex Virus grâce à l'immunofluorescence. Après un traitement antiviral, une trabéculectomie a été réalisée dans l'œil droit alors que le traitement par latanoprost a été poursuivi dans l'œil gauche. Après quelque temps, l'œil droit (qui n'était plus traité par latanoprost) ne présentait pas de nouvelle infection herpétique alors qu'au niveau de l'œil gauche (toujours traité par cet antiglaucomateux), on observait une nouvelle infection.

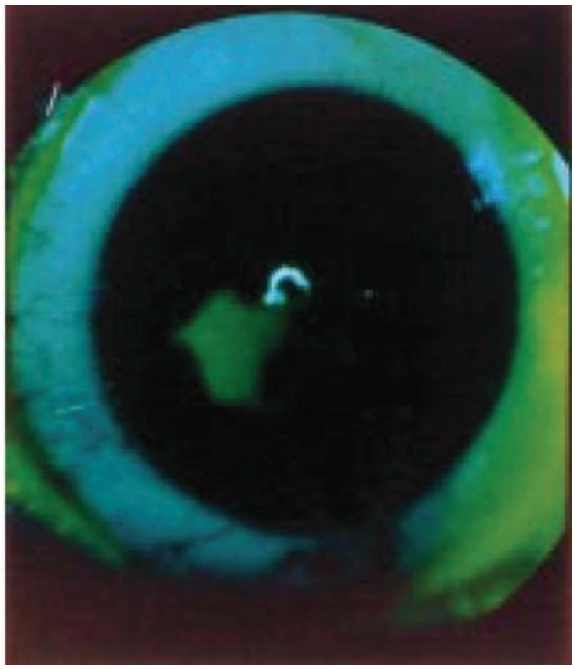


Figure 37 : Mise en évidence, par immunofluorescence, de Herpes Simplex Virus, pendant un traitement par latanoprost,
d'après (Ekatomatis, 2001).

Ces deux patients ont développé une kératite herpétique pendant un traitement par latanoprost. L'arrêt de cet analogue de prostaglandine et un traitement antiviral ont permis la régression de l'infection.
Le latanoprost est une prodrogue inactive de type ester se transformant en acide de latanoprost (actif) après hydrolyse par les estérases de la cornée. En raison des troubles biochimiques présents au niveau de la cornée et de la kératopathie, on peut supposer que le latanoprost prédispose les patients à développer une kératite herpétique.

- Cas n°3 (Villegas et *coll*., 2008) :

Un homme âgé de 72 ans, atteint d'un glaucome à angle ouvert, a développé en 2001 une kératite herpétique au niveau de l'œil gauche deux mois après l'initiation d'un traitement bilatéral par latanoprost. Il avait déjà eu cette infection virale 17 ans plus tôt à ce même œil. Le traitement par latanoprost a été interrompu dans l'œil gauche. Ce dernier a été traité par trifluridine (antiviral) en topique. Le patient a également reçu du famciclovir, un antiviral utilisé par voie systémique et la kératite s'est résolue. Un mois plus tard, la kératite s'est développée dans l'œil droit, ce qui a conduit à l'arrêt du latanoprost. L'évolution a également été favorable avec un traitement par trifluridine et famciclovir. Durant l'année suivante, la kératite herpétique est ré-apparue à trois reprises ; le patient était toujours traité par latanoprost. Le collyre n'a plus été administré.
En 2007, un traitement bilatéral par travoprost a été initié. Un mois plus tard, le patient a de nouveau développé une kératite herpétique au niveau de l'œil gauche. Le traitement par travoprost a été arrêté bilatéralement et la trifluridine en topique a été prescrite.

- Autres cas :

Wand et ses collaborateurs ont également rapporté des cas de kératite herpétique pendant un traitement par latanoprost (Wand et *coll.*, 1999). D'après eux, il serait préférable d'éviter l'utilisation de cet analogue de prostaglandine chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique.

Une association entre le bimatoprost et la récurrence d'une kératite herpétique a également été décrite par Kroll et ses collaborateurs (Kroll et Schuman, 2002).

- Mécanismes physiopathologiques (Villegas et *coll.*, 2008)

Tous les collyres à base d'analogues de prostaglandine sont susceptibles d'augmenter la fréquence et la sévérité d'une kératite herpétique récurrente. Certains auteurs pensent que ces molécules peuvent promouvoir un état favorable des cellules ganglionnaires conduisant à l'excrétion sporadique d'Herpès Simplex Virus au niveau de tissus périphériques comme la cornée. Selon cette théorie, le travoprost a le potentiel de promouvoir des épisodes récurrents de kératite herpétique chez certains patients.
Dans le cas n°3, le latanoprost a conduit à une récurrence d'une kératite herpétique dans chaque œil. Quand, quelques années plus tard, ce patient a commencé le traitement par travoprost, il a de nouveau développé une kératite herpétique. L'infection virale s'est toujours développée lorsque le patient était traité par un analogue de prostaglandine. L'arrêt de l'analogue de la prostaglandine et l'utilisation d'antiviraux ont permis une évolution favorable. Il s'agit du premier cas de récurrence de kératite herpétique dans lequel les récurrences sont associées à des analogues de prostaglandine différents. Ces résultats suggèrent que les patients atteints de kératite herpétique associée à un analogue de la prostaglandine pourraient être prédisposés à une réapparition de l'infection avec d'autres analogues de prostaglandine.

- Mesures préventives (Villegas et *coll.*, 2008)

Dans l'ensemble, les solutions ophtalmiques à base d'analogues de prostaglandine doivent être utilisées avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique et devraient être évitées chez les patients ayant des antécédents de kératite herpétique associée à des analogues de prostaglandine.

IV.5.1.5.3. Progression d'un kératocône* (Amano et *coll.*, 2008)

Cet effet indésirable a été observé chez un homme de 47 ans traité par latanoprost.

En juin 2004, le patient avait remarqué que l'acuité visuelle de son œil droit avait diminué. La kératoscopie montrait un kératocône modéré. La PIO était à 16 mm Hg. Un glaucome à pression normale avait été diagnostiqué. Les examens de son œil gauche étaient normaux.
Un mois plus tard, un traitement par latanoprost a été débuté afin d'obtenir une PIO droite entre 10 et 14 mm Hg. En août 2006, l'acuité visuelle avait encore diminué et la kératoscopie a mis en évidence une progression de son kératocône. Le traitement par latanoprost a été arrêté et remplacé par du timolol. En novembre 2007, l'examen de la cornée n'a pas révélé de modification de sa sphéricité ; le kératocône n'avait pas progressé.

Les auteurs précisent que la progression rapide du kératocône chez cet homme de 47 ans a probablement été induite par le latanoprost. Cependant, il est également possible qu'elle reflète l'évolution naturelle de la maladie ou un autre mécanisme de contraction du collagène par cet analogue de prostaglandine.

IV.5.1.5.4. Subluxation du cristallin et diminution de l'épaisseur du corps ciliaire (Kanamoto et *coll.*, 2007)

Un cas de subluxation du cristallin associée à une diminution de l'épaisseur corps ciliaire a été rapporté dans la littérature pendant un traitement par latanoprost.

- Cas clinique

Une femme âgée de 80 ans se plaignait de troubles visuels au niveau de l'œil droit en juillet 2002. Un an plus tôt, elle avait subi une iridotomie périphérique dans cet œil en raison d'un glaucome à angle fermé et a développé un syndrome pseudo-exfoliatif. Les PIOs étaient de 12 mm Hg à droite et de 11 mm Hg à gauche.
En mai 2002, bien que la PIO gauche était de 12 mm Hg et que celle à droite s'élevait à 22 mm Hg, les cliniciens en ont conclu que l'hyperpression intra-oculaire était secondaire au syndrome pseudo-exfoliatif. Un traitement par latanoprost a donc été débuté dans l'œil droit et la PIO a diminué (13 mm Hg en juin). La PIO dans l'œil gauche était toujours à 12 mm Hg. En juillet, des troubles de la vue sont apparus ainsi qu'une vision double au niveau de l'œil droit. Le cristallin de cet œil s'était partiellement déplacé (subluxation). A ce moment, les PIO étaient à 20 mm Hg dans l'œil droit et à 10 mm Hg dans le gauche. Le cristallin de l'œil droit présentait une légère cataracte.
Afin d'examiner les effets du latanoprost sur la position du cristallin, le traitement a été arrêté pendant deux semaines. Les PIO ont été mesurées une heure avant la ré-introduction du latanoprost et étaient de 20 mm Hg dans l'œil droit et de 10 mm Hg dans le gauche. Après l'administration d'une goutte de latanoprost dans chaque œil, les PIO sont descendues à 17 mm Hg dans l'œil droit et à 7 mm Hg dans le gauche. L'examen à la lampe à fente a montré un large espace vide entre le cristallin et l'iris révélant un mouvement postérieur du cristallin. La biomicroscopie à ultrason a, quant à elle, montré une diminution importante de l'épaisseur du corps ciliaire.

- Mécanismes physiopathologiques

Le latanoprost augmente le flux uvéo-scléral de l'humeur aqueuse grâce à une ré-organisation des métalloprotéinases* de la matrice extracellulaire. Dans le syndrome pseudo-exfoliatif, ces protéinases sont associées à une perte des fibres des zonules. Cette patiente, avec un syndrome pseudo-exfoliatif et une subluxation du cristallin, offre une opportunité d'examiner les effets du latanoprost sur la position du cristallin.

La fibrillopathie pourrait expliquer la subluxation. L'augmentation du flux uvéo-scléral de l'humeur aqueuse par le latanoprost est probablement favorisée par la relaxation des muscles du corps ciliaire. Dans ce cas clinique, une diminution de l'épaisseur du corps ciliaire a été détectée. Bien qu'un précédent rapport affirme que l'épaisseur moyenne du corps ciliaire augmente deux semaines après l'administration de latanoprost, les données ont montré une diminution rapide de l'épaisseur du corps ciliaire dans un œil avec une subluxation du

cristallin. Environ les deux tiers de la partie antérieure du corps ciliaire se sont déplacés vers l'arrière, ce qui a augmenté la tension des fibres des zonules. Ainsi, le latanoprost détend les muscles du corps ciliaire et augmente la tension sur les zonules, comme avec le sulfate d'atropine appliqué localement.

Les auteurs suggèrent que la subluxation du cristallin était due à la perte des fibres des zonules qui a rendue plus facile le déplacement vers l'arrière du cristallin. Bien que le mouvement du cristallin fut négligeable, toute augmentation de la distance entre la cornée et le cristallin réduit le pouvoir de réfraction de l'œil. La biomicroscopie à ultrason est utile pour déterminer le mécanisme des symptômes comme la diplopie* monoculaire chez cette patiente. En dépit de ces changements, le latanoprost peut être utilisé chez les patients possédant des zonules affaiblis, mais des examens méticuleux de suivi sont recommandés, en particulier lorsque le cristallin est subluxé.

IV.5.1.5.5. Décollements

- Décollement choroïdien et hypotonie

Des cas de décollement choroïdien associé à une hypotonie intra-oculaire ont été décrits lors de traitements locaux par les analogues de prostaglandine, comme le démontrent les cas cliniques suivants.

- Une femme âgée de 89 ans a développé un décollement choroïdien au niveau de l'œil gauche pendant un traitement par latanoprost en collyre qu'elle instillait dans l'œil droit (Horgan et *coll.*, 2007).
Dans ses antécédents, on note une phaco-émulsification et une trabéculectomie réalisées 11 mois plus tôt au niveau de l'œil gauche.
La patiente a présenté une baisse progressive de la vue de l'œil gauche. La PIO était nulle, il n'y avait pas de fuite vasculaire due à la trabéculectomie et la profondeur de la chambre antérieure était normale. L'angle irido-cornéen était ouvert. L'examen du fond d'œil et l'échographie ont révélé un détachement de la choroïde. La PIO de l'œil droit était à 10 mm Hg.
Le latanoprost a été arrêté et au bout de six semaines, l'acuité visuelle s'était améliorée, la PIO était à 12 mm Hg et le détachement de la choroïde avait disparu dans l'œil gauche.

Les auteurs pensent que le latanoprost a pu être responsable de cet effet indésirable et que la sensibilité du patient au latanoprost, absorbé et retrouvé au niveau systémique, associée aux altérations du milieu intra-oculaire dues à la phaco-émulsification et à la trabéculectomie, ont été suffisantes pour provoquer l'hypotonie et le décollement de la choroïde (Horgan et *coll.*, 2007).

- Un homme âgé de 79 ans, qui avait subi auparavant une trabéculectomie bilatérale, a également développé une hypotonie intra-oculaire et un détachement de la choroïde au niveau de l'œil droit qui était traité par latanoprost (Alexander et Ramirez-Florez, 2008). Cela a nécessité l'arrêt du traitement, qui a permis la résolution de ces effets au bout de cinq mois. Un traitement par travoprost a été initié en raison de l'augmentation de la PIO (25 mm Hg). Après trois semaines de traitement, le décollement choroïdal et l'hypotonie (4 mm Hg) sont réapparus. Le traitement a donc été arrêté et l'évolution fut favorable. La PIO était de 26 mm

Hg et l'association dorzolamide/timolol en collyre a permis le maintien de la PIO à 15 mm Hg, sans aucun signe de détachement de la choroïde.

D'après les auteurs, comme la voie uvéo-sclérale est indépendante de la PIO, il a été suggéré que les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ pourraient abaisser la PIO en dessous de la pression veineuse épisclérale, provoquant ainsi l'hypotonie et le décollement de la choroïde (Alexander et Ramirez-Florez, 2008). Ils proposent que ces principes actifs médicamenteux devraient être utilisés avec précaution chez les patients nécessitant l'administration de collyres hypotenseurs après chirurgie du glaucome (Alexander et Ramirez Florez, 2008) ; d'autres auteurs suggérant qu'ils devraient même être évités (Sodhi et *coll.*, 2004).

- Décollement de la macula associé à un œdème maculaire cystoïde (Ozdemir et *coll.*, 2008)

Une femme, âgée de 53 ans, et un homme de 68 ans ont développé un œdème maculaire cystoïde et un décollement de la macula pendant un traitement par latanoprost, comme l'illustrent les cas cliniques suivants.

- Cas n°1 :

Les antécédents de la femme comprenaient une cataracte opérée au niveau de l'œil gauche et un glaucome à angle ouvert bilatéral. Elle était initialement traitée deux fois par jour par bétaxolol, mais les PIOs restaient élevées. Le β-bloquant avait été remplacé par du latanoprost et, un mois plus tard, le patient se plaignait d'un scotome central intermittent, de métamorphopsie* et d'une détérioration de l'acuité visuelle de l'œil gauche.
Les PIOs étaient à 18 mm Hg dans chaque œil. Aucune inflammation n'était observée dans l'œil gauche et l'examen de la chambre antérieure droite était normal. Les angles irido-cornéens étaient ouverts. L'examen du fond d'œil montrait un œdème maculaire cystoïde dans l'œil gauche tandis que l'œil droit était normal. L'angiographie à la fluorescéine a confirmé la présence de l'œdème (figure 38). La tomographie mettait en évidence l'œdème maculaire cystoïde mais également le décollement de la macula. Le latanoprost a été arrêté et remplacé par du dorzolamide. Trois semaines plus tard, l'acuité visuelle de l'œil gauche s'était normalisée. Les PIOs étaient à 16 mm Hg dans chaque œil. L'examen du fond d'œil et l'angiographie révélaient la disparition de l'œdème maculaire cystoïde. La tomographie montrait aussi la résolution du décollement maculaire.

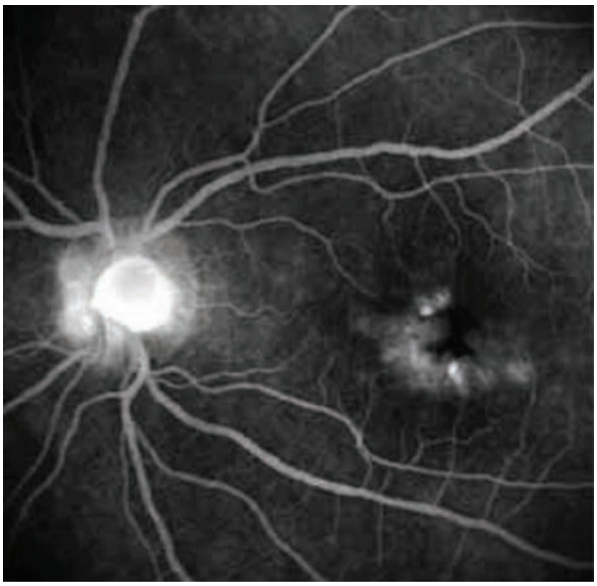


Figure 38 : Mise en évidence, par angiographie à la fluorescéine, d'un œdème maculaire cystoïde dans l'œil gauche, un mois après l'initiation d'un traitement par latanoprost, d'après (Ozdemir et *coll*., 2008).

- Cas n°2 :

Le deuxième patient avait été examiné en décembre 2003. Il avait subi une chirurgie de la cataracte avec phaco-émulsification et implantation d'un cristallin dans l'œil gauche en 2001. La chirurgie s'était compliquée, nécessitant une vitrectomie antérieure. En 2003, le patient était traité bilatéralement par dorzolamide trois fois par jour, mais les PIOs étaient à 23 mm Hg. Le latanoprost a donc été ajouté. Deux semaines plus tard, le patient se plaignait d'un flou rouge, affectant l'acuité visuelle de l'œil gauche. Aucune inflammation intra-oculaire n'avait été observée. La biomicroscopie révélait un œdème maculaire cystoïde, confirmé à l'angiographie à la fluorescéine (figure 39). La tomographie montrait également un décollement maculaire au niveau de l'œil gauche. Le latanoprost a été remplacé par la brimonidine. Un mois plus tard, l'acuité visuelle s'était normalisée et le décollement maculaire était résolu.

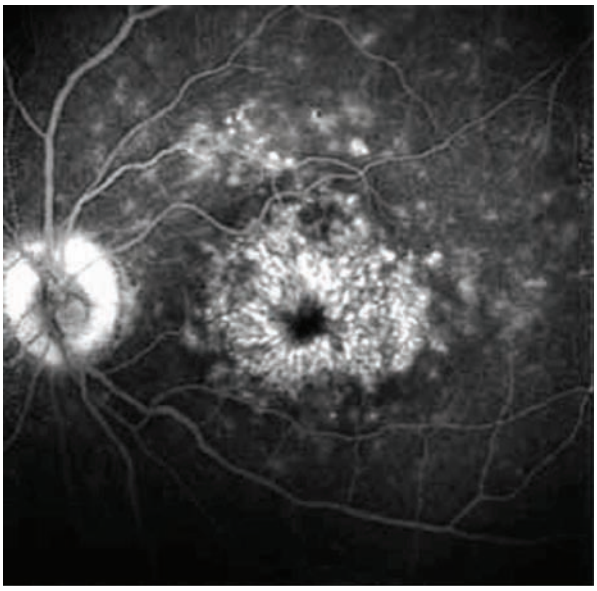


Figure 39 : Mise en évidence, par angiographie à la fluorescéine, d'un œdème maculaire cystoïde dans l'œil gauche, deux semaines après l'initiation d'un traitement par latanoprost, d'après (Ozdemir et *coll*., 2008).

- Mécanismes physiopathologiques

Dans ces deux cas, le décollement maculaire et l'œdème maculaire cystoïde sont réversibles à l'arrêt du latanoprost. Ces résultats confirment la relation entre ces effets indésirables et le latanoprost. Avec la tomographie, le décollement de la rétine, associé à l'œdème maculaire cystoïde, a été défini chez les patients atteints de rétinopathie diabétique, d'occlusion de la veine rétinienne, de maladie de Behçet et du syndrome d'Irvine Gass*. La pathogenèse du décollement maculaire est source de débat. Une fuite dans la circulation rétinienne ou maculaire, limitant les capacités de drainage, semble être le principal mécanisme. Selon certains auteurs, cela serait lié non seulement à la limitation du drainage du système vasculaire, mais aussi à une altération de la fonction de l'épithélium pigmentaire rétinien. Quel que soit le mécanisme, il est bien connu que la tomographie est une technique utile pour la détection des décollements rétiniens peu profonds.

- Décollement rétinien et épanchement uvéal (Gambrelle et *coll.*, 2008)

Un cas d'effusion uvéale associée à un décollement de la rétine exsudatif subtotal après instillation de travoprost a été rapporté, comme l'illustre le cas clinique suivant.

- Cas clinique :

Une femme de 20 ans, aux antécédents de syndrome de Sturge-Weber-Krabbe* droit et de cataracte congénitale bilatérale opérée (aphakie* bilatérale), fut adressée pour une effusion uvéale à droite. Les manifestations oculaires du syndrome de Sturge-Weber-Krabbe dans son œil droit étaient un hémangiome* choroïdien diffus et un glaucome. Le fond d'œil initial montrait un décollement de la rétine exsudatif subtotal associé à un décollement choroïdien localisé. La patiente instillait dans l'œil droit, depuis une semaine, l'association fixe travoprost et timolol. Un effet indésirable du travoprost étant suspecté, le traitement fut

remplacé par l'association timolol, apraclonidine et dorzolamide. Trois semaines plus tard, l'examen du fond d'œil montrait la disparition du décollement de la rétine et de l'effusion uvéale.
Des cas d'effusion uvéale ont déjà été rapportés après l'instillation d'analogue de la $PGF_{2\alpha}$, mais c'est le premier cas associé à un décollement de la rétine exsudatif subtotal. Les effets indésirables se sont spontanément résolus après arrêt de l'analogue de prostaglandine.

- Mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie de l'effusion uvéale induite par l'analogue de prostaglandine est incertaine. Elle ne semble pas être secondaire à une hypotonie intra-oculaire ou à une augmentation du flux sanguin oculaire. En effet, les effets des analogues de prostaglandine sur le flux sanguin oculaire sont encore discutés. Le dorzolamide, connu pour accélérer le flux sanguin oculaire, n'est pas associé à un risque augmenté d'effusion uvéale. De plus, l'utilisation de dorzolamide chez cette patiente n'a pas ralenti la résolution du décollement.
L'effusion uvéale pourrait être attribuée à l'action du travoprost sur le flux uvéo-scléral et par l'augmentation de la pression veineuse épisclérale caractéristique du glaucome lié au syndrome de Sturge-Weber-Krabbe. En effet, un précédent cas d'effusion uvéale avait été rapporté chez un patient atteint de ce syndrome. Il est supposé que l'amélioration du flux uvéo-scléral par les analogues de prostaglandine, en association à une pression veineuse épisclérale élevée, peuvent avoir provoqué la congestion de l'humeur aqueuse dans l'espace supraciliaire et choroïdal, induisant l'effusion uvéale.
D'autre part, la patiente souffrait d'aphakie et il a été démontré que l'utilisation d'analogues de prostaglandine promeut la rupture de la barrière hémato-aqueuse, augmentant le risque d'œdème maculaire, en particulier chez des patients souffrant d'aphakie ou ayant subi l'implantation de cristallin ou une trabéculectomie. Des cas de décollement choroïdal secondaire à l'utilisation d'analogues de prostaglandine ont été décrits dans ces circonstances. La rupture de la barrière hémato-aqueuse peut avoir joué un rôle dans l'apparition de cette complication. En effet, dans l'hémangiome, les réactions exsudatives sont favorisées donc la rupture de la barrière pourrait expliquer la sévérité du décollement rétinien.
Bien que les analogues de prostaglandine soient efficaces, ils devraient être utilisés avec précaution chez les glaucomateux avec une pression veineuse épisclérale élevée et en particulier dans le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe avec hémangiome choroïdal diffus avéré.

IV.5.1.5.6. Néovascularisation cornéenne (Orhan et *coll*., 2003)

Un homme âgé de 67 ans était atteint d'un glaucome pseudo-exfoliatif bilatéral et a développé progressivement une néovascularisation cornéenne au niveau de l'œil droit pendant un traitement par latanoprost. Un an avant cela, il avait eu une lacération cornéenne post-traumatique de faible épaisseur au niveau de ce même œil.
Le patient instillait une fois par jour le collyre dans chaque œil. Il a présenté au bout de deux mois une hyperhémie oculaire au même endroit que le précédent trauma. Un traitement local par anti-inflammatoire a été initié. Malgré cela, les lésions ont progressé et l'acuité visuelle du patient a diminué. La biomicroscopie a révélé une néovascularisation stromale de la cornée droite.
Un traitement par prednisolone en topique a été prescrit et le latanoprost a été remplacé par du cartéolol. Un mois plus tard, l'acuité visuelle s'est améliorée et la biomicroscopie a montré

une régression de la néovascularisation. La prednisolone a ensuite été arrêtée dans les deux semaines.
La base de données des effets indésirables médicamenteux de l'OMS contient également un cas de néovascularisation associée au latanoprost.

IV.5.1.5.7. Kyste irien bilatéral et récurrence

- Cas clinique n°1 (Pruthi et *coll*., 2008)

L'opticien d'une femme âgée de 75 ans lui avait appris qu'elle souffrait d'une asymétrie des PIOs et d'un défaut du champ visuel. La patiente était asymptomatique. Les examens ophtalmologiques révélaient une vue normale, des PIOs à 19 mm Hg à droite et à 21 mm Hg à gauche, des angles irido-cornéens ordinaires. L'examen minutieux du segment antérieur ne mettait en évidence ni défaut de transillumination*, ni kyste, ni tumeur. Cependant, le nerf optique était endommagé. Le diagnostic de glaucome a été posé et un traitement local par latanoprost a été initié. Dans les antécédents médicaux de la patiente, on notait une fibrillation auriculaire traitée par warfarine et bisoprolol.
Après 18 mois de traitement, lors d'une visite de contrôle, l'examen à la lampe à fente a montré des kystes au niveau de l'épithélium pigmentaire de l'iris de chaque œil. Les angles étaient toujours normaux et il n'y avait aucun signe d'inflammation. L'apparition de ces kystes a été associée au latanoprost. Le traitement initial a été remplacé par du dorzolamide et six semaines plus tard, le kyste au niveau de l'œil gauche avait disparu alors que celui au niveau de l'œil droit était toujours présent mais avait régressé.

Tous les cas rapportés dans la littérature décrivent des kystes iriens unilatéraux associés au latanoprost. Voici le premier cas rapportant le développement de kystes iriens bilatéraux liés à la prise de cet analogue de prostaglandine.

- Cas clinique n°2 (Krohn et Hove, 2008)

En 1998, un kyste irien était apparu dans l'œil droit d'une femme de 76 ans, atteinte d'un glaucome primitif à angle ouvert, pendant un traitement par latanoprost. Cette molécule avait été remplacée par du timolol, ce qui avait permis la disparition du kyste. Durant un suivi de deux ans, une augmentation de la PIO avait été mise en évidence malgré la prise de timolol. Après avoir obtenu l'accord de la patiente, le traitement par latanoprost a été repris et sept mois plus tard, les examens ophtalmologiques montraient de nouveau la présence d'un kyste irien qui avait mené au déplacement de l'iris vers l'avant. Etant donné une PIO élevée et l'absence de complication due au kyste, le traitement par latanoprost a été poursuivi pendant environ deux ans et demi (jusqu'en 2003). Puis, le remplacement du latanoprost par le bimatoprost a permis la diminution de la PIO mais a, par la suite, augmenté la taille du kyste (figure 40A). Ce dernier s'étendait de la jonction irido-ciliaire jusqu'au bord de la pupille et gonflait l'iris en avant. Il n'y avait aucun signe d'inflammation et la couleur et la pigmentation de l'iris étaient normales. En raison de la programmation d'une chirurgie de la cataracte dans l'œil droit, le traitement par bimatoprost a été arrêté. L'examen à la lampe à fente mettait en évidence la diminution progressive de la taille du kyste et la disparition de celui-ci en six semaines. Malgré la configuration normale de la chambre antérieure et de la surface de l'iris, une échographie a révélé la présence d'une petite structure kystique entre le corps ciliaire et l'iris, trois mois après l'arrêt du bimatoprost (figure 40B).

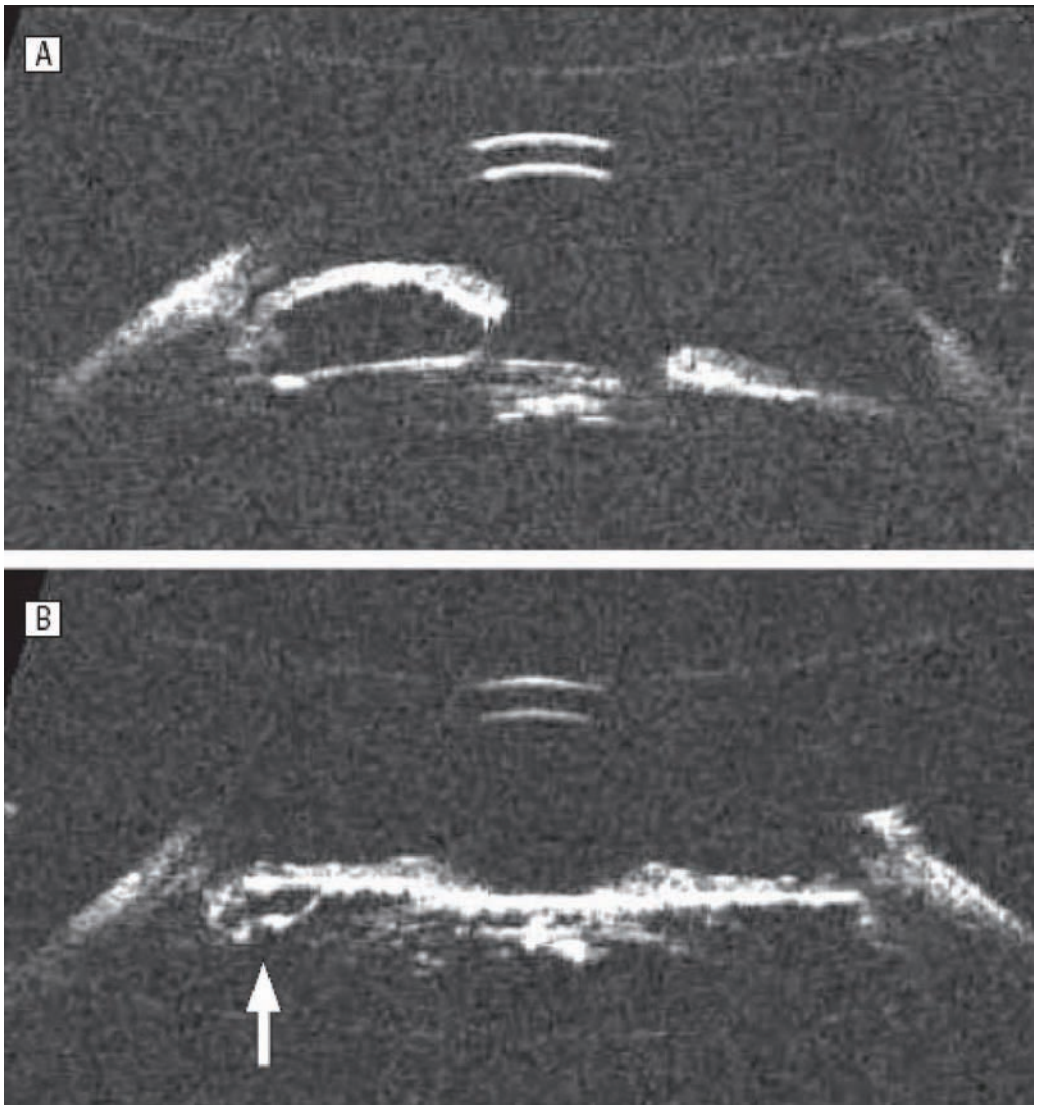


Figure 40 : A : Echographie montrant la présence d'un kyste dans l'épithélium pigmentaire irien après l'initiation du traitement par bimatoprost ; B : Echographie réalisée trois mois après l'arrêt du bimatoprost,
d'après (Krohn et Hove, 2008).

Dans ce cas, la capacité du latanoprost d'induire le développement de kystes iriens est confirmée par la réapparition du kyste après la ré-introduction de cette molécule. L'augmentation de la taille du kyste après le remplacement du latanoprost par le bimatoprost et sa réduction après l'arrêt du bimatoprost indiquent que cet effet indésirable peut être causé par tous les analogues de la $PGF_{2\alpha}$, y compris le travoprost.
Du fait de la présence du petit kyste résiduel, les auteurs se demandent si le kyste s'est formé *de novo* après l'administration de latanoprost ou s'il était pré-existant et que son volume a été influencé par les collyres.

- Mécanismes physiopathologiques

Les kystes de l'épithélium irien peuvent apparaître après un traumatisme, une chirurgie intra-oculaire ou une inflammation (Pruthi et *coll.*, 2008). Les médicaments capables de les

provoquer sont les myotiques ainsi que le latanoprost. Le mécanisme exact de la formation de kystes iriens est incertain. Les myotiques, comme la pilocarpine, provoqueraient la prolifération des mélanocytes. Le latanoprost n'a pas cet effet, mais la théorie la plus probable est qu'il augmenterait le flux uvéo-scléral qui favorise le drainage de l'humeur aqueuse à travers le muscle ciliaire et l'espace intra-épithélial de l'iris postérieure.

En plus de cela, les analogues de prostaglandine pourraient agir directement sur les cellules épithéliales de l'iris et augmenter leur sécrétion de fluide (Krohn et Hove, 2008).

IV.5.1.5.8. Glaucome aigu à angle fermé (Yalvac et *coll.*, 2003)

Deux femmes, aux antécédents de glaucome à angle fermé (dix ans auparavant), ont de nouveau développé ce type de glaucome, lors d'un traitement par latanoprost en collyre.

La première femme, âgée de 69 ans, avait subi une iridotomie au laser dans l'œil gauche, qu'elle refusait de faire dans l'œil droit. Un traitement par latanoprost a été initié dans chaque œil. Après trois jours de traitement, la patiente présentait un œil droit rouge et douloureux. Les PIOs s'élevaient à 52 mm Hg pour l'œil droit et à 17 mm Hg pour le gauche. Les examens ophtalmologiques révélaient un œdème cornéen, une chambre antérieure étroite et une pupille en semi-mydriase dans l'œil droit. Un glaucome aigu à angle fermé a été diagnostiqué et le latanoprost a été arrêté. Un traitement à base de timolol, pilocarpine, acétazolamide et mannitol a été prescrit. Le jour suivant, la PIO droite était à 15 mm Hg et la gauche à 16 mm Hg. L'œdème cornéen avait régressé, la chambre antérieure était plus profonde et la pupille n'était plus en semi-mydriase. Le latanoprost n'a pas été ré-administré et le traitement par timolol a été poursuivi. Durant les 20 mois suivants, aucune élévation de PIO n'a été observée.

La deuxième patiente, âgée de 68 ans, a commencé un traitement par latanoprost dans l'œil gauche, après avoir refusé l'iridotomie au laser. Après deux jours de traitement, la PIO gauche était montée à 38 mm Hg et la femme présentait des signes de glaucome aigu à angle fermé. Le latanoprost a été arrêté, son traitement concomitant à base de timolol et de pilocarpine a été poursuivi et un traitement par acétazolamide et mannitol a été ajouté. La PIO est descendue à 20 mm Hg et l'œdème cornéen a disparu. Durant les 26 mois suivants, la patiente n'a eu aucun signe de glaucome à angle fermé.

Les auteurs qui ont rapporté ces deux cas espèrent que cela encouragera les prescripteurs à avoir une meilleure conscience des risques liés à l'administration de latanoprost chez les patients aux antécédents de glaucome à angle fermé n'ayant pas subi d'iridotomie.

IV.5.1.5.9. Baisse de l'acuité visuelle (Luu et *coll.*, 2009)

- Cas clinique

Un patient de 59 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle et de palpitations, a présenté une baisse de la vue transitoire de l'œil gauche. Cela lui arrivait quotidiennement depuis trois mois. Le patient avait différents problèmes oculaires, incluant une précédente occlusion veineuse rétinienne centrale de l'œil gauche et un glaucome primitif bilatéral à angle ouvert.

Il s'est réveillé avec une perte visuelle complète de l'œil gauche d'une durée de deux heures. Cela s'est résolu en quelques minutes avec un rétablissement complet de sa vision de l'œil gauche. Six semaines avant le début de ses troubles de la vue, le latanoprost avait été ajouté au dorzolamide et au timolol dans le cadre de son traitement contre le glaucome. Lorsque le patient a oublié par inadvertance d'administrer ses médicaments antiglaucomateux, il a remarqué que sa vue était normale le lendemain matin. Au cours des quelques nuits suivantes, il a observé, à chaque fois qu'il administrait le latanoprost, seul ou en combinaison avec le dorzolamide et le timolol, que la vue de son œil gauche était diminuée le lendemain matin. Il a également présenté une légère oppression thoracique avec le latanoprost.
Une électrocardiographie de 24 heures a été réalisée après l'administration de latanoprost et a révélé une bradycardie sinusale nocturne avec une fréquence cardiaque de 40 battements par minute. L'échocardiographie et l'échographie de la carotide étaient normales. Depuis l'arrêt du latanoprost, le patient n'avait pas eu de baisse de la vue ni de douleur à la poitrine.

- Mécanismes physiopathologiques

Le latanoprost est un puissant vasoconstricteur. Des études ont montré que le latanoprost administré localement peut induire une vasoconstriction des artères ciliaires porcines et bovines. Compte tenu des antécédents du patient d'occlusion de la veine rétinienne gauche centrale, il est possible que la circulation rétinienne était déjà compromise à gauche. Une autre vasoconstriction locale peut expliquer la nature unilatérale de sa perte de vision.
Fait intéressant, ce patient a aussi évoqué une oppression thoracique, mais l'échocardiogramme n'a pas montré d'ischémie cardiaque. L'absorption systémique de latanoprost est généralement considéré comme négligeable. Cependant, des auteurs ont rapporté cinq cas d'oppression thoracique après l'administration de latanoprost en collyre et Un cas d'exacerbation d'angine de poitrine due a l'administration de latanoprost a été rapporté par certains auteurs, ce qui suggère que l'absorption systémique n'est pas, en réalité, aussi négligeable et que cela pourrait conduire à une vasoconstriction chez certains patients prédisposés.
Il s'agit du premier cas de baisse de la vue transitoire unilatérale liée à l'administration de latanoprost. L'arrêt du collyre ayant stoppé les effets indésirables et la reprise du traitement les entraînant de nouveau suggèrent une association entre l'administration de latanoprost et la baisse de la vue. D'autres études de l'effet du latanoprost chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de maladie vasculaire carotidienne seraient précieuses pour représenter le risque potentiel du latanoprost chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ou ayant des facteurs de risque.

IV.5.1.5.10. Hyperhémie

L'hyperhémie est l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients traités pour un glaucome et il interfère significativement sur l'observance et la poursuite du traitement (Groves, 2007).

Dans une analyse rétrospective réalisée chez près de 14 000 patients traités localement par des antiglaucomateux, plus de la moitié des patients ont arrêté leur traitement initial dans les 90 jours (Groves, 2007). 65% des patients ont eu des effets indésirables, l'hyperhémie étant le plus communément observés (chez 45% d'entre eux).
Une analyse des dossiers de 300 patients traités par les analogues de prostaglandine, dont 104 par latanoprost, 99 par bimatoprost et 97 par le travoprost, a permis de mettre en évidence des effets indésirables oculaires chez 65% de ces patients. 69% d'entre eux ont développé une

hyperhémie. L'analyse des données a montré que le latanoprost provoquerait moins d'hyperhémie que les autres analogues, et qu'il serait également associé à la plus faible incidence d'arrêt de traitement provoqué par l'hyperhémie, alors que le travoprost aurait l'incidence la plus élevée.

D'après Honrubia et *coll.*, l'hyperhémie pourrait diminuer avec la poursuite du traitement (Honrubia et *coll.*, 2009) mais d'après d'autres auteurs, l'hyperhémie serait toujours présente au bout d'un an (Groves, 2007).
La raison de la plus faible incidence de l'hyperhémie associée au latanoprost est probablement liée à la structure chimique de la molécule et à son profil pharmacologique (Honrubia et *coll.*, 2009).

- Mécanismes physiopathologiques (Kurtz et Mann, 2009)

Le mécanisme exact par lequel les analogues de prostaglandine provoquent une hyperhémie n'est pas entièrement compris. La $PGF_{2\alpha}$ est considérée comme un puissant agent pro-inflammatoire et, à ce titre, il est probable que ses dérivés et analogues puissent provoquer une hyperhémie par induction directe de médiateurs inflammatoires.
Le remplacement du bimatoprost par le latanoprost est associé à une moindre hyperhémie.

- Cela pourrait être la conséquence d'une désensibilisation des récepteurs de la $PGF_{2\alpha}$.
L'hyperhémie semble être une plainte transitoire, même chez les patients traités par bimatoprost, ce qui laisse suggérer qu'un processus similaire de désensibilisation se produit également lors de l'utilisation de cette molécule.
La théorie de la désensibilisation justifie d'autres investigations. Une récente étude *in vitro* sur le potentiel inflammatoire et sur la toxicité du latanoprost, du travoprost et du bimatoprost n'a pas démontré d'activation directe des voies inflammatoires impliquant des marqueurs majeurs liés à l'inflammation. Ainsi, des explications alternatives doivent être envisagées.

- L'hyperhémie conjonctivale pourrait être causée par une vasodilatation liée à la production de monoxyde d'azote (NO). Une possible implication d'une NO synthase par les analogues de prostaglandine pourrait être responsable de l'hyperhémie observée, mais le mécanisme exact reste difficile à cerner.

- Une autre explication possible est que l'hyperhémie conjonctivale pourrait être liée à l'effet de l'agent de conservation, le chlorure de benzalkonium. Cet agent possède un effet toxique puissant dépendant de la dose, qui résulte de l'interaction de l'ammonium quaternaire avec les membranes cellulaires et les mécanismes de défense des cellules. Il est à noter que le collyre à base de latanoprost contient la plus forte concentration de chlorure de benzalkonium mais qu'il semble provoquer la plus faible incidence d'hyperhémie lorsqu'il est utilisé comme traitement unique. Une explication possible de cette observation est que l'effet cytotoxique direct du chlorure de benzalkonium pourrait nuire à la réponse inflammatoire cellulaire et diminuer la vasodilatation associée. Dans une étude publiée, un traitement préalable par latanoprost diminuait le potentiel inflammatoire et l'hyperhémie associés au bimatoprost. Les patients traités au départ par latanoprost peuvent mieux tolérer un éventuel remplacement de la molécule par le bimatoprost. Cela est important à savoir pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il y a un taux élevé de non-répondeurs au latanoprost. En second lieu, le remplacement du latanoprost par le bimatoprost permettrait aux patients d'être moins susceptibles de développer une hyperhémie tout en bénéficiant très probablement d'une molécule ayant une action plus marquée sur la PIO.

La multitude de médicaments antiglaucomateux maintenant disponibles permet un traitement plus adapté à chaque patient afin de maximiser l'effet sur la PIO et d'accroître l'observance. L'hyperhémie conjonctivale a des conséquences importantes sur le confort du patient et sur l'observance du traitement. En outre, l'hyperhémie chronique et l'irritation conjonctivale peuvent provoquer des modifications histologiques locales qui peuvent interférer avec la réussite d'une éventuelle chirurgie.
Le latanoprost étant associé à un taux élevé de patients non répondeurs, le bimatoprost peut servir de traitement alternatif sans aggravation de l'hyperhémie.

IV.5.1.5.11. Irritation (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine, 2006)

Les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ provoquent fréquemment un prurit oculaire et des brûlures lors de l'instillation.

IV.5.1.6. Effets indésirables locaux liés à la présence du chlorure de benzalkonium

IV.5.1.6.1. Propriétés générales (Ravet, 2007)

Le chlorure de benzalkonium est l'agent conservateur présent dans les collyres à base d'analogues de prostaglandine. Il est actuellement le conservateur le plus largement utilisé, il est aussi le plus toxique. Il s'agit d'un ammonium quaternaire présentant une fonction hydrophile NH_4^+ et une chaîne lipophile permettant de s'intégrer dans les membranes lipidiques des cellules.
Le chlorure de benzalkonium a une action bactéricide et fongicide très efficace par rupture de la membrane externe des micro-organismes via une diminution de la tension superficielle ; il affecte également la synthèse de l'ADN à 37°C.
Grâce à sa structure polaire, le chlorure de benzalkonium possède une action détergente. En diminuant la tension superficielle à la surface des cellules, il permet d'augmenter la perméabilité de la surface oculaire vis-à-vis des substances actives auxquelles il est associé dans le collyre. Cette pénétration est encore accrue par une rupture des jonctions intercellulaires de l'épithélium cornéen ainsi que par une altération de la perméabilité vasculaire.

IV.5.1.6.2. Effets oculaires (Ravet, 2007)

Le chlorure de benzalkonium présente une toxicité directe sur les cellules, un effet détergent et hypersensiblisant.
- La toxicité directe du chlorure de benzalkonium se manifeste par des phénomènes d'apoptose (avec production de radicaux libres) et/ou de nécrose cellulaire selon la concentration à laquelle les cellules sont exposées. On observe donc une diminution de la densité des cellules des épithéliums conjonctival et cornéen ainsi que des modifications de l'aspect morphologique de celles-ci (métaplasie).
La densité des cellules à mucus est également en diminution ce qui accroît l'instabilité du film lacrymal et aggrave le syndrome sec souvent présent avant l'initiation du traitement.

- L'effet détergent se manifeste par la perte des microvillosités épithéliales avec élargissement des espaces extracellulaires ce qui conduit à la perte de l'ancrage des cellules aboutissant à une totale désorganisation de l'épithélium. Une altération de la phase lipidique du film lacrymal par formation de micelles se surajoute ou aggrave le syndrome sec.
- L'effet hypersensibilisant a été mis en évidence par la migration de cellules inflammatoires dans la conjonctive sous l'action de cytokines ainsi que par la présence de divers marqueurs de l'inflammation à la surface de cellules épithéliales conjonctivales chez des patients sous traitement antiglaucomateux. Ces effets sont dose-dépendants et augmentent avec la fréquence des instillations.
La composante inflammatoire parfois sévère conduit à la prolifération de fibroblastes produisant un tissu cicatriciel et des phénomènes de kératinisation avec épaississement conjonctival.

IV.5.1.6.3. Manifestations cliniques (Ravet, 2007)

Les effets secondaires liés à la toxicité des conservateurs de collyres sont souvent méconnus ou ignorés en raison d'un diagnostic différentiel parfois difficile.
Les phénomènes inflammatoires conduisent à des réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée dont la gravité est variable.
- On retrouve, dans les cas d'hypersensibilité bénigne, des signes atypiques comme un syndrome sec, une simple hyperhémie conjonctivale, une blépharite chronique. On observera souvent une kératite ponctuée superficielle inférieure.
- Dans les cas d'hypersensibilité modérée, on peut retrouver des conjonctivites allergiques d'apparition rapide ou retardée.
- Enfin, dans les cas d'hypersensibilité grave, après des traitements prolongés, la toxicité des conservateurs peut conduire à des ulcères. Certains auteurs ont décrit une toxicité endothéliale avec œdème cornéen.
- Des cas de conjonctivite auto-immune ont également été rapportés de même que des pseudopemphigoïdes* oculaires après plusieurs années de traitement. L'instillation de collyres antiglaucomateux contenant des conservateurs est la première cause de ce type de lésions s'il existe un terrain génétique prédisposant.

IV.5.1.6.4. Cas clinique : conjonctivite associée à la présence de chlorure de benzalkonium (Kahana et *coll.*, 2007)

Un homme, âgé de 60 ans, glaucomateux, était traité par latanoprost et brimonidine. Pendant ce traitement, le patient a développé une conjonctivite. Une réaction allergique a été suspectée et le traitement par brimonidine a été interrompu mais la conjonctive restait inflammatoire et irritée. Le traitement par latanoprost a donc été stoppé. Un traitement à base de prednisolone a été initié et les symptômes ont régressé.
Afin de contrôler la PIO, un autre traitement antiglaucomateux a été mis en place associant brinzolamide, dorzolamide, bimatoprost et pilocarpine. Peu de temps après, la conjonctivite est ré-apparue, nécessitant l'arrêt du traitement. La prednisolone a permis la disparition des symptômes. L'agent de conservation a été mis en cause. Le traitement antiglaucomateux a été remplacé par du timolol en unidoses, sans conservateur, qui n'a pas provoqué d'irritation oculaire.

IV.5.2. Effets indésirables systémiques

IV.5.2.1. Effets indésirables respiratoires

Plusieurs cas de réactions respiratoires ont été observés pendant un traitement par le latanoprost, comme l'illustrent les cas cliniques suivants (Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee, 1998).

- Bronchoconstriction

Monsieur X, âgé de 75 ans, est traité depuis quelques années par amiodarone, alpha-méthyldopa, terbutaline en aérosol à la demande et, ponctuellement, par l'association paracétamol, caféine, dextropropoxyphène (Veyrac et *coll.*, 1999). Ce patient souffre d'une bronchopneumopathie chronique post-tabagique avec emphysème centro-lobulaire mais ne possède pas d'antécédent de maladie asthmatique.
Son ophtalmologiste lui prescrit du XALATAN® le 29 avril 1998 pour son glaucome à angle ouvert. Le patient décrit alors des épisodes de gêne respiratoire 15 jours après le début du traitement. Son pneumologue lui prescrit, à plusieurs reprises, des corticoïdes oraux qui font régresser les épisodes asthmatiformes mais ceux-ci se multipliant, le patient arrête de lui-même le traitement par XALATAN® au bout de quatre mois. Dès l'arrêt du traitement, il y a une régression des épisodes respiratoires. Le pneumologue, qui a constaté ces épisodes, les a déclarés au centre régional de pharmacovigilance de Nantes.

Par ailleurs, le système officiel de pharmacovigilance suédois a rapporté quatre observations de troubles respiratoires chez des patients traités par latanoprost en collyre (Anonyme, 2000a). Trois patients ont souffert d'une aggravation de leur asthme. Pour l'un d'entre eux, après amélioration du statut respiratoire à l'arrêt du latanoprost, la ré-introduction du médicament a provoqué une récidive de l'asthme. Un quatrième patient, qui n'avait pas d'antécédents d'asthme, a eu une apnée sévère après introduction du médicament dans le schéma thérapeutique.
En mars 1999, aux Etats-Unis d'Amérique, la Food and Drug Administration a d'ailleurs ajouté l'asthme, l'exacerbation d'asthme et la dyspnée à la liste des effets indésirables cités pour le XALATAN®.

Les études précliniques de sécurité effectuées avec le latanoprost ont montré une bronchoconstriction de courte durée, à de fortes doses, environ 100 fois la dose usuelle/kg de poids, administrées en IV à des singes non anesthésiés (Veyrac et *coll.*, 1999).
Par ailleurs, la $PGF_{2\alpha}$ est responsable de bronchoconstriction chez l'homme et les individus asthmatiques, qui sont particulièrement sensibles à cette prostaglandine, peuvent présenter des bronchospasmes intenses. En effet, la $PGF_{2\alpha}$, tout comme la PGD_2, est un médiateur de la réaction inflammatoire des voies aériennes et est responsable d'une hyperréactivité bronchique. La $PGF_{2\alpha}$ et la PGD_2 agissent en activant les récepteurs au TxA_2, provoquant une bronchoconstriction et favorisant le développement d'un œdème de la muqueuse bronchique.
Le latanoprost aurait très peu d'affinité pour les récepteurs du thromboxane, ce qui laisserait supposer que son effet bronchoconstricteur serait très faible. Cependant, l'existence d'autres récepteurs rend les bronchoconstrictions possibles avec des agonistes sélectifs de ces autres récepteurs.

Une étude de la tolérance pulmonaire du latanoprost, conduite chez 12 volontaires sains et 11 sujets présentant un asthme modéré traité avec des doses stables de stéroïdes, a montré que le latanoprost n'affecte la fonction pulmonaire ni chez les sujets sains, ni chez les asthmatiques avec une dose 10 fois supérieure à celle recommandée pour le traitement du glaucome (Veyrac et *coll.*, 1999). Différents auteurs rapportent que le latanoprost est bien toléré et que contrairement au TIMOPTOL® (timolol) et aux autres collyres β-bloquants habituellement prescrits dans le traitement du glaucome à angle ouvert, il ne provoque pas d'effets indésirables systémiques. Un argument pharmacocinétique est également avancé dans ce sens, car la demi-vie plasmatique de la forme acide du latanoprost n'est que de 17 minutes, ce qui expliquerait que les différents essais cliniques n'aient révélé aucun effet systémique avec le XALATAN®. Malgré ceci, il est difficile d'exclure totalement le rôle du latanoprost dans l'apparition des troubles respiratoires dans le premier cas clinique. En effet, le puissant effet bronchoconstricteur de la $PGF_{2\alpha}$ est suffisamment documenté pour expliquer les effets indésirables respiratoires même s'ils sont moins importants qu'avec les β-bloquants.

- Toux (Fahim et Morice, 2009)

Une femme de 51 ans ayant des antécédents d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, de cardiopathie ischémique et de dépression souffrait également d'une toux sèche depuis 12 mois. L'année précédente, un glaucome à pression normale lui avait été diagnostiqué. La patiente avait comme traitement : nifédipine, aspirine, propranolol, atorvastatine, furosémide/amiloride, fluoxétine, dorzolamide et latanoprost. Les symptômes suggéraient la possibilité d'un reflux, incluant des brûlures d'estomac et une toux. La patiente a mentionné que l'apparition de la toux lui semblait être liée à l'initiation du traitement local par latanoprost. C'était une ancienne fumeuse mais elle n'avait pas d'antécédent de problèmes respiratoires et ses antécédents familiaux étaient quelconques. Elle a nié avoir une respiration sifflante, une dyspnée, une perte de poids, une hémoptysie ou des douleurs à la poitrine. L'examen clinique ne relevait ni d'obstruction nasale, ni anomalie systémique, y compris du système respiratoire. Une radiographie pulmonaire montrait un épaississement pleural à gauche, qui n'était pas récent. Les résultats de la spirométrie étaient normaux.
Les auteurs qui ont rapporté ce cas ont émis l'hypothèse que le latanoprost augmenterait le réflexe de la toux du patient après absorption systémique de la $PGF_{2\alpha}$. Le test à la méthacholine n'a pas révélé d'hyperréactivité bronchique. Cependant, un test à l'acide citrique a également été réalisé, lorsque le patient était sous latanoprost, puis à la suite de l'arrêt du traitement et enfin après sa reprise. Ce test a montré une hyperréactivité bronchique lorsque le patient était sous latanoprost et sa disparition après l'arrêt du traitement.

La toux est un mécanisme réflexe pour dégager les voies aériennes supérieures. Les récepteurs provoquant la toux sont situés sur le territoire du nerf vague, particulièrement à la bifurcation trachéale et au niveau du larynx. Ces nocicepteurs peuvent être classés dans les mécanocepteurs et dans une famille de récepteurs activés par des stimuli physiques et chimiques. Un certain nombre d'études ont montré que ces nocicepteurs sont surexprimés et plus sensibles chez les patients atteints de toux, de rhume et de reflux gastro-œsophagien. Les auteurs pensent que le réflexe de la toux est plus réceptif chez ce patient, en raison du traitement par latanoprost mais également à cause d'un reflux gastro-œsophagien. En effet, des récepteurs à la $PGF_{2\alpha}$ sont exprimés au niveau des voies respiratoires et l'augmentation du réflexe de la toux par la $PGF_{2\alpha}$ a été caractérisée dans des études expérimentales.
Ce cas reflète l'effet du latanoprost sur l'augmentation du réflexe de la toux. Le patient avait des antécédents compatibles avec un reflux gastro-œsophagien, et en raison de l'augmentation de la sensibilité du réflexe de la toux par le latanoprost, le reflux est devenu symptomatique.

- Rhume et infections respiratoires hautes (Litt, 2006)

Le bimatoprost serait susceptible de provoquer des infections des voies respiratoires hautes.

IV.5.2.2. Effets systémiques cardio-vasculaires

IV.5.2.2.1. Fonction cardiaque

- Exacerbation d'un angor associée au latanoprost (Mitra et *coll.*, 2001)

Des cas d'exacerbation d'angor ont été rapportés au cours d'un traitement par latanoprost, comme l'illustre le cas clinique suivant.

Un homme, âgé de 72 ans, était traité par trinitrine, amlodipine et clopidogrel. Ces médicaments permettaient le contrôle de son angor. Après le diagnostic d'un glaucome, le latanoprost avait été prescrit. Après quatre semaines, le patient a remarqué un début de crise d'angor apparaissant 45 minutes à une heure après l'instillation du collyre et nécessitant l'administration de trinitrine. En suspectant l'implication du latanoprost, le patient a arrêté de lui-même son traitement antiglaucomateux, ce qui a amélioré sa symptomatologie angineuse. Dix jours plus tard, il s'est ré-administré le collyre et trois fois de suite, une nouvelle crise d'angor est apparue une heure après l'administration. Le traitement par latanoprost a donc définitivement été arrêté. L'angor a ensuite été stabilisé lorsque le glaucome a été traité par dorzolamide.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'implication du latanoprost dans l'exacerbation d'un angor. D'une part, la $PGF_{2\alpha}$ est un vasoconstricteur connu et le passage systémique du latanoprost, après application locale, pourrait provoquer une vasoconstriction des coronaires, déclenchant une crise d'angor, particulièrement chez les patients avec un angor instable. D'autre part, plusieurs prostaglandines, notamment la $PGF_{2\alpha}$, ont été présentées comme capable d'induire une hypertrophie des cardiomyocytes dans un modèle animal. L'hypertrophie ventriculaire peut mener à une augmentation anormale des besoins en oxygène, provoquant ainsi une ischémie du myocarde et une crise d'angor. Bien qu'il n'existe pas de preuve électrocardiographique de l'angor, ce patient a subi une aggravation de son angor lors des trois ré-administrations du latanoprost, ce qui fait fortement suspecter la molécule.

- Palpitations (Helal, 1998)

En effet, pendant un traitement par latanoprost, une femme s'est plainte de palpitations et que son cœur « s'emballait ». Elle ne prenait aucun autre médicament et n'avait pas d'antécédent allergique à ce principe actif.

- Bradycardie (Yamreudeewong et *coll.*, 2010)

Un homme de 87 ans avait été hospitalisé pour un accident vasculaire cérébral et présentait une faiblesse du côté gauche. Dans ses antécédents, on notait une insuffisance cardiaque

congestive, une maladie vasculaire périphérique et un anévrisme de l'aorte. Il était traité depuis trois mois par travoprost en raison d'un glaucome.
Pendant son hospitalisation, sa fréquence cardiaque était de 42 à 50 battements par minute et l'ECG montrait une bradycardie. Au bout de deux jours, la faiblesse du côté gauche avait disparu mais le jour suivant, le patient a développé une hémiparésie gauche, un affaiblissement facial gauche et il bavait. Il a été transféré dans un autre hôpital où la plupart de ses médicaments dont le travoprost ont été arrêtés pendant deux jours puis ré-administrés. Cependant, aucune donnée sur son état n'a pu être recueillie pendant cette période. Il a de nouveau été transféré dans l'hôpital de départ neuf jours plus tard. Pendant deux nuits consécutives, l'ECG a révélé des courts épisodes de bradycardie (environ 30 battements par minute) qui étaient cependant asymptomatiques. Le travoprost a été considéré comme une cause probable de la bradycardie. Ce médicament a été arrêté et la fréquence cardiaque était en moyenne de 65 battements par minute les trois jours suivants.

IV.5.2.2.2. Pression artérielle

- Hypertension artérielle (Peak et Sutton, 1998)

Une hypertension artérielle a été déclarée chez deux patients, sans antécédent d'hypertension, et traités par latanoprost en collyre. Ils prenaient également de la vitamine E par voie orale.

Six semaines après l'initiation du traitement par latanoprost, le premier patient, âgé de 70 ans, a commencé à se comporter de façon étrange. Sa femme a donc appelé leur médecin référent. La pression artérielle s'élevait à 260/120 mm Hg, ce qui a conduit à l'hospitalisation du patient en urgence, afin de recevoir un traitement antihypertenseur. Malgré un traitement systémique, la pression artérielle n'était toujours pas contrôlée. Le traitement par latanoprost a été arrêté et la pression artérielle s'est normalisée dans les 48 heures. Une semaine plus tard, la pression artérielle était à 100/70 mm Hg.

Le second patient, une femme de 71 ans, souffrait d'hypertension artérielle (200/120 mm Hg), diagnostiquée lors d'un examen de routine, quatre jours après le début d'un traitement antiglaucomateux à base de latanoprost. Le traitement par latanoprost a été arrêté et, une semaine plus tard, la pression artérielle était revenue à la normale. Plusieurs mois plus tard, le latanoprost a été ré-administré et une augmentation de la pression artérielle a de nouveau été observée.

Les auteurs pensent qu'il est possible que l'absorption systémique du latanoprost puisse provoquer une hypertension artérielle. Cependant, des cas d'hypertension artérielle ou de son aggravation ont déjà été rapportés pendant un traitement par vitamine E, qui était prescrite conjointement, ce qui limite l'imputabilité du latanoprost.

- Hypotension

D'après la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et de l'Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine, les analogues de prostaglandine utilisés dans le traitement du glaucome sont susceptibles d'induire une hypotension (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et de l'Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine, 2006).

Les résumés des caractéristiques de ces produits mentionnent également cet effet indésirable (Vidal®, 2011).

IV.5.2.3. Effets indésirables généraux

IV.5.2.3.1. Syndrome cardio-vasculo-respiratoire

Un cas associant des céphalées, des douleurs à la poitrine et une bronchoconstriction a été rapporté peu de temps après l'administration locale de latanoprost (Helal et *coll.*, 1998).

Un homme, âgé de 71 ans, ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et d'hypersensibilité médicamenteuse, s'est plaint de maux de tête 20 minutes après l'instillation de latanoprost (dilué au cinquième). 12 heures plus tard, il avait des douleurs à la poitrine et souffrait de bronchoconstriction. La gêne a duré environ 24 heures. Une fois la disparition des symptômes, le latanoprost a ensuite été administré au 1/25ème, et n'a pas provoqué d'effets indésirables.

D'après la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et l'Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine, les céphalées sont des effets indésirables rares des analogues de prostaglandine (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique et de l'Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine, 2006).

IV.5.2.3.2. Vertiges (Lareb, 2006)

En décembre 2006, la base de données du centre de pharmacovigilance néerlandais Lareb rapportait sept cas de vertiges survenus pendant un traitement par latanoprost (figure 41).

Les vertiges sont des effets indésirables déjà mentionnés dans le résumé des caractéristiques du bimatoprost et du travoprost, ce qui suggère un lien probable entre le latanoprost et les vertiges.

Patient, sexe et âge	Médicament(s) incriminé(s)	Médicament(s) concomitant(s)	Effets indésirables	Délai d'apparition des symptômes, évolution
N° 1, H, 60	latanoprost	tolbutamide bétaxolol (collyre) acénocoumarol metformine	vertiges manque de souffle	Quelques heures après l'initiation du traitement. Evolution favorable à l'arrêt du latanoprost.
N° 2, F, 69	latanoprost	atorvastatine lévodopa/ bensérazide	vertiges troubles du langage	2 ans après le début du traitement. Evolution favorable après arrêt.
N° 3, H, 67	latanoprost	énalapril glimépiride	vertiges troubles de la vue céphalées	14 jours après l'initiation du traitement. Evolution inconnue.
N° 4, F, 61	latanoprost	non rapporté	vertiges	Evolution favorable à l'arrêt du produit.
N° 5, F, 39	latanoprost timolol	lévocétirizine lansoprazole pancréatine médroxyprogestérone	vertiges céphalées manque d'appétit nausées	6 jours après le début du traitement. Evolution inconnue.
N° 6, F, 67	latanoprost	paroxétine métoprolol	vertiges	1 jour après l'introduction du produit. Evolution favorable après arrêt.
N° 7, H, 39	latanoprost		vertiges nausées céphalées fatigue dyspnée	Evolution favorable après arrêt.

Figure 41 : Tableau récapitulant les cas de vertiges pendant un traitement par latanoprost, d'après (Lareb, 2006).

IV.5.2.3.3. Incontinence urinaire (Raja et *coll.*, 2007)

Une femme, âgée de 65 ans, s'administrait une fois par jour du latanoprost en collyre dans chaque œil. Deux semaines après l'initiation du traitement, la patiente se plaignait d'une pollakiurie* et avait des fuites urinaires accidentelles.
Après remplacement du latanoprost par du timolol, les symptômes urinaires se sont améliorés en trois jours et avaient complètement disparus au bout de cinq jours.
Un examen médical a été réalisé et n'a révélé aucune prédisposition à ces symptômes. Deux mois plus tard, le latanoprost a été ré-introduit et l'incontinence urinaire est ré-apparue en une dizaine de jours. L'analogue de prostaglandine a de nouveau été remplacé par du timolol, ce qui a permis la résolution des symptômes.
D'après les auteurs, les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ jouent un rôle dans le contrôle de la motilité vésicale et du tonus du détrusor.

IV.5.2.3.4. Diaphorèse

Des cas de diaphorèse ont été rapportés lors d'un traitement par latanoprost comme le démontrent les cas suivants.

- Cas n°1 (Kumar et *coll.*, 2005) :

Une femme de 55 ans commençait un traitement local à base de latanoprost, à la posologie d'une administration par jour. Pour traiter son glaucome, elle recevait également du timolol et de la brimonidine en collyre ainsi que du glycérol par voie orale. Trois jours plus tard, une à deux heures après l'instillation de latanoprost, la patiente se plaignait d'importants épisodes de diaphorèse qui mouillaient fortement ses vêtements. Le latanoprost a été remplacé par du bimatoprost, ce qui a permis la disparition des symptômes.
Environ un mois plus tard, le latanoprost a été ré-introduit et l'hyperhidrose est ré-apparue au cours du premier jour de traitement. Le latanoprost a de nouveau été remplacé par du bimatoprost, avec une évolution favorable.

- Cas n°2 (Schmidtborn, 1998) :

Un enfant de 6 ans, atteint de glaucome et d'aniridie, était traité par latanoprost le soir et par un β-bloquant la journée. Pendant la nuit, il avait de fortes sueurs. Son pyjama était régulièrement changé une à deux heures après s'être mis au lit. Quand le latanoprost a été arrêté, les épisodes de diaphorèse se sont résolus. A l'inverse, quand cet analogue de prostaglandine a été ré-administré, ces épisodes sont ré-apparus, ce qui est en faveur d'un rôle causal de la molécule.
La compression des points lacrymaux après l'administration de latanoprost permet de diminuer l'intensité de la diaphorèse car cela permettrait de limiter l'absorption systémique du produit.

IV.5.2.4. Effets indésirables cutanés

Une nécrolyse épidermique toxique s'est développée chez une femme de 60 ans une semaine après l'initiation d'un traitement local associant dorzolamide, latanoprost et timolol en raison d'un glaucome (Florez et *coll.*, 2005). La patiente ne recevait aucun autre médicament. Elle

souffrait d'un important érythème et d'un œdème de la face, et avait de la fièvre ainsi qu'un décollement cutané concernant 40 à 50% de sa surface corporelle. Elle avait des érosions oculaires et buccales, une conjonctivite bilatérale, un érythème génital, une neutropénie, une lymphopénie, une hypo-albuminémie et une élévation des taux d'enzymes hépatiques. Le bilan infectieux était négatif. Une biopsie cutanée a révélé une nécrose et un décollement de toute l'épaisseur de l'épiderme. La patiente a reçu un traitement symptomatique et la nécrolyse épidermique toxique a complètement disparu en un mois, sans séquelle.

La base de données des effets indésirables médicamenteux de l'OMS contient deux cas de nécrolyse épidermique toxique associés au dorzolamide et un cas associé au latanoprost (Florez et *coll.*, 2005).

Il est important de rappeler que les traitements locaux du glaucome peuvent être responsables d'effets indésirables cutanés et systémiques (Schmutz et *coll.*, 2007). Le timolol, β-bloquant, a été incriminé dans la survenue de nombreux effets indésirables cutanés : érythème polymorphe*, prurit sévère, prurigo*, eczéma de contact, pigmentation unguéale, urticaire, alopécie, hyperpigmentation, psoriasis, érythrodermie, pemphigoïde bulleuse, éruption lichénoïde. Le dorzolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, a été décrit comme pouvant exacerber une pemphigoïde bulleuse ou induire un eczéma de contact ou une éruption lichénoïde. Le latanoprost augmente très fréquemment la pigmentation des paupières et accroît la pousse et l'épaisseur des cils.
La prise de plusieurs médicaments est classique en matière de nécrolyse épidermique toxique. Les interactions médicamenteuses pourraient prolonger la demi-vie des médicaments et augmenter ainsi leurs taux sériques. La survenue de la nécrolyse épidermique toxique après utilisation de collyres est à connaître compte tenu de la grande fréquence du glaucome et de la nécessité, alors, d'arrêter rapidement tout traitement.

IV.5.2.5. Effets indésirables digestifs (Papachristou et *coll.*, 2008)

Des troubles gastro-intestinaux ont été décrits chez trois patients traités par latanoprost. De même, les symptômes sont ré-apparus lors du remplacement du latanoprost par du bimatoprost ou du travoprost.

Le premier patient était un homme âgé de 59 ans souffrant d'hypertension intra-oculaire et de légères brûlures d'estomac occasionnelles. 30 minutes après avoir instillé le latanoprost, le patient a ressenti des douleurs gastro-intestinales aiguës, bien qu'il ait appuyé dans le coin interne de l'œil afin de limiter le passage systémique de la molécule. Les effets indésirables incluaient vertiges, nausées, constipation, ballonnements, malaise général, spasme œsophagien et reflux gastrique. Ces symptômes sont également apparus les 4 jours suivants, peu de temps après l'administration de latanoprost et ont rapidement disparu après l'arrêt du traitement. Ces effets indésirables sont de nouveau ré-apparus après chacune des deux ré-introductions du latanoprost et se sont résolus à l'arrêt définitif du produit. Deux mois plus tard, un traitement par bimatoprost a été initié et celui-ci a provoqué des symptômes similaires avec de sévères spasmes œsophagiens et un rash facial en forme de papillon. Les origines cardiaque et endocrine de ces symptômes ont été exclues.

Le deuxième patient était un homme de 60 ans souffrant d'un glaucome à angle ouvert traité par latanoprost. Il a décrit plusieurs effets indésirables digestifs pendant le traitement, malgré l'occlusion des points lacrymaux : des brûlures d'estomac sévères, un arrière goût acide dans

la bouche et un reflux gastro-œsophagien, non soulagés par la prise d'anti-acides. Il a également rapporté une congestion sinusale et une tension musculaire au niveau du cou. Le traitement par latanoprost a été arrêté et les symptômes se sont résolus au bout de deux jours. Ces effets sont ré-apparus avec tous les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ et leur arrêt a permis la disparition des symptômes.

Le troisième patient, une femme de 84 ans, atteinte d'un glaucome, a développé des vertiges, des nausées et vomissements pendant un traitement par latanoprost. Ces effets indésirables l'ont conduite à arrêter le collyre, ce qui a permis une évolution favorable. La ré-administration de cette même molécule a provoqué les mêmes effets, qui ont à nouveau disparu lors de l'arrêt du traitement. Le travoprost et le bimatoprost ont également provoqué ces effets, qui se sont résolus à l'arrêt des différents traitements.

Bien que le mécanisme déclenchant ces effets soit incertain, les auteurs pensent que les symptômes sont secondaires à la stimulation des muscles lisses du tractus digestif par les prostaglandines. En effet, les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ sont capables de provoquer, chez le chat, la contraction du sphincter œsophagien et des muscles lisses situés en aval. La stimulation des muscles lisses œsophagiens pourrait expliquer le spasme œsophagien et la contraction des muscles situés en aval les régurgitations. La constipation pourrait être expliquée par des effets similaires sur le sphincter anal interne.

IV.5.3. Prescription des analogues de prostaglandine chez la femme enceinte ou allaitante

La prise en charge du glaucome chez une femme enceinte est toujours un véritable challenge pour l'ophtalmologiste car le sujet est mal documenté et assez controversé (Denis et Touvron, 2010). Le clinicien doit toujours mettre en balance les risques et les bénéfices du traitement à la fois pour la mère et pour le fœtus et lorsqu'il décide de traiter, il n'existe aucun consensus. Cependant, lorsque la chirurgie ou la trabéculoplastie n'ont pas pu être réalisées avant la grossesse, Denis et Touvron ont proposé quelques règles : faire un suivi rapproché, avoir une bonne communication avec les patientes, différencier les trois phases de la grossesse, exercer une pression sur les points lacrymaux lors de l'instillation des collyres.
La population ciblée de femmes enceintes souffrant d'un glaucome est relativement limitée, mais, ces sujets jeunes présentent souvent des glaucomes sévères dont le traitement est délicat : glaucome congénital (±malformations associées), glaucome juvénile, glaucome secondaire (uvéite, post-traumatique…).

IV.5.3.1. Influence de la grossesse sur la PIO (Denis et Touvron, 2010)

Chez la femme enceinte indemne de pathologie intra-oculaire, une diminution progressive de la PIO d'environ 20% est observée et plus particulièrement entre la $12^{ème}$ et la $18^{ème}$ semaine. Cette diminution de la PIO est expliquée par un bouleversement hormonal (progestérone, estrogènes, relaxine) entraînant une augmentation d'écoulement de l'humeur aqueuse.
Chez la femme enceinte avec hypertonie oculaire, la baisse de la PIO totale est d'environ 25% et elle se produit majoritairement entre la $24^{ème}$ et la $30^{ème}$ semaine d'aménorrhée.
La PIO peut donc chuter pendant la grossesse, mais il faut garder à l'esprit que la PIO initiale est souvent supérieure à la normale. Dans une étude réalisée aux Etats-Unis en 2006, chez

57% des patientes enceintes glaucomateuses, la PIO et le champ visuel étaient stationnaires avec, pour la plupart, une diminution de la posologie médicamenteuse. Pour d'autres patientes, il existait en revanche une augmentation de la PIO et/ou une dégradation du champ visuel malgré l'augmentation de la posologie du traitement antiglaucomateux.
Une étude réalisée en 2007 en Grande Bretagne illustre la difficulté de la prise en charge des patientes présentant un glaucome pendant la grossesse. Un questionnaire de prise en charge a été envoyé à tous les ophtalmologistes. Il y a eu 282 retours sur 605 questionnaires envoyés. Sur ces 282 réponses, seuls 26% des ophtalmologistes avaient été confrontés à ce problème, illustrant la rareté de cette situation clinique. 31% des ophtalmologistes interrogés ont répondu ne pas être sûr de leur conduite à tenir. 45% ont prescrit des bêtabloquants et 33% des analogues de prostaglandine.

IV.5.3.2. Classification des risques fœtaux (Denis et Touvron, 2010)

Même s'il n'existe aucun consensus concernant la stratégie thérapeutique à adopter, deux agences de santé peuvent guider les choix.
Aux Etats-Unis, La Food and Drug Administration (FDA) a établi une classification appréciant le risque fœtal potentiel en fonction de chaque médicament pris pendant la grossesse. Cette classification comprend cinq catégories (figure 42).

Catégorie A	Pas de risque démontré pour le fœtus
Catégorie B	Etudes animales négatives, mais pas de données contrôlées disponibles chez la femme. Etudes animales positives mais non confirmées.
Catégorie C	Etudes animales positives, mais pas de données disponibles dans l'espèce humaine. Données animales et humaines font défaut.
Catégorie D	Risque fœtal évident. Administrer si urgence en l'absence d'alternative.
Catégorie X	Contre-indication formelle.

Figure 42 : Tableau récapitulant la classification de la FDA sur les risques de la prise de médicaments pendant la grossesse,
d'après (Denis et Touvron).

En matière de glaucome, seules sont problématiques les catégories B et C pour lesquelles rien n'est codifié.
En France, le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) informe et conseille gratuitement les professionnels de santé sur les risques tératogènes ou fœtotoxiques de divers agents en cours de grossesse. Il propose une aide à la gestion de ces risques, élabore des stratégies thérapeutiques et participe à l'avancement des connaissances sur les anomalies du développement.

IV.5.3.3. Utilisation des analogues de prostaglandine pendant la grossesse

Ce groupe de médicaments appartient à la catégorie C de la classification de la FDA (Denis et Touvron, 2010). Leur complication principale est le risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré. Pour les trois spécialités, d'après le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées sont quasi inexistantes, mais aucun élément inquiétant n'a été rapporté à ce jour. Le bimatoprost et le latanoprost administrés chez l'animal à fortes doses par voie intraveineuse ne sont pas tératogènes, mais entraînent des avortements. Le travoprost administré chez l'animal à fortes doses par voie intraveineuse conduit à des avortements et des anomalies (squelette, hydrocéphalie). Ces résultats ne sont pas extrapolables à l'utilisation par voie oculaire en thérapeutique.
D'après le CRAT, les analogues de prostaglandine sont donc envisageables quel que soit le terme de la grossesse. En cas de contractions utérines inexpliquées, il faut ré-évaluer la poursuite du traitement.

Cependant, d'après les résumés des caractéristiques des analogues de prostaglandine, ils ne doivent pas être administrés au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue (Vidal®, 2011).
En effet, les études sur le bimatoprost, menées chez l'animal, ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées (Denis et Touvron, 2010). De plus, le travoprost ne peut être administré chez la femme susceptible d'être enceinte, sauf si une contraception adéquate est mise en place.

Une étude a été réalisée en Italie en 2004 sur une série de 11 patientes, série trop petite pour tirer des conclusions statistiquement significatives (Denis et Touvron, 2010). Sur ces 11 patientes, une fausse couche a été rapportée. Il n'y a pas eu d'anomalie congénitale.

IV.5.3.4. Utilisation des analogues de prostaglandine chez la femme allaitante

D'après le CRAT, les analogues de prostaglandine peuvent être utilisés au cours de l'allaitement en raison de leur très courte demi-vie (voir paragraphe IV.4.1) (CRAT, 2009).

Cependant, d'après le résumé des caractéristiques des produits, on ne sait pas si les analogues de prostaglandine sont excrétés dans le lait maternel (Vidal®, 2011). Des essais sur des animaux ont mis en évidence leur passage dans le lait. Ainsi, on ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité.
La décision de continuer ou d'interrompre l'allaitement, ou de continuer ou suspendre le traitement, doit donc être prise en appréciant d'une part, le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et, d'autre part, le bénéfice du traitement pour la mère.

IV.5.3.5. Conclusion (Denis et Touvron, 2010)

En conclusion, il n'existe pas de consensus. Les données permettant d'estimer le risque sont limitées et c'est en son âme et conscience que le praticien établira le rapport bénéfices/risques.

Dans tous les cas, il convient de respecter les principes suivants :

- dans la mesure du possible, il faut planifier et envisager la chirurgie ou la trabéculoplastie, selon le type et la sévérité du glaucome, avant la grossesse ;

- si la PIO est limite, il faut éviter les traitements médicaux pendant la période d'embryogénèse (de la troisième à la huitième semaine) ;
- un suivi rapproché doit être mis en place, en essayant d'établir une bonne communication avec les patientes pour éviter la non compliance ;
- les trois phases de la grossesse doivent être différenciées ;
- en cas de traitement médical, toujours limiter le passage systémique des collyres par une pression sur les points lacrymaux lors de l'instillation.

Le clinicien pourra peut être bénéficier de la baisse physiologique de la PIO pendant la grossesse et réduire le traitement médical mais ce cas de figure n'est pas systématique. Il faudra donc, dans la mesure du possible, anticiper la baisse ou l'arrêt des traitements avant la grossesse par une chirurgie ou une trabéculoplastie. De plus, un suivi rapproché tout au long de la grossesse est primordial.
Actuellement, il semble que les β-bloquants soient les molécules pour lesquelles on a le plus de recul. La trabéculoplastie, pratiquées dans les deux premiers trimestres, semble être une alternative intéressante, à explorer.

V. Conclusion

Les glaucomes constituent un problème majeur de santé publique en raison de leur fréquence et de leur caractère cécitant.

Nous avons vu que certains médicaments peuvent favoriser la survenue d'un glaucome. En effet, un glaucome par fermeture de l'angle peut se développer pendant un traitement par certains agonistes adrénergiques, par des parasympathomimétiques, des parasympatholytiques, des antidépresseurs, des dérivés sulfamidés, la quinine, les anticoagulants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans, l'interféron, le sildénafil, la toxine botulique, le perfluoropropane, le flavoxate, le bévacizumab, l'acide méfénamique, l'acide nicotinique, ou pendant un traitement associant la carbamazépine et une pénicilline (flucloxacilline, non commercialisée en France), et paradoxalement, par le latanoprost.
Les glucocorticoïdes, le docétaxel, le paclitaxel, les agents visco-élastiques utilisés en ophtalmologie et les anti-VGEF sont, quant à eux, capables de favoriser l'apparition d'un glaucome à angle ouvert.
D'autres principes actifs ont également été incriminés dans l'apparition d'un glaucome, comme la mitomycine, l'imatinib et parmi les dispositifs médicaux, l'huile de silicone.
Il convient donc de connaître les médicaments susceptibles d'induire un glaucome et de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi de chaque produit de façon à diminuer son risque de survenue.

Actuellement, les collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$ sont largement utilisés dans le traitement du glaucome. En effet, ils sont efficaces pour abaisser la PIO et n'ont pas de contre-indication spécifique à leur utilisation, hormis les antécédents d'allergie connue ou d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Cependant, leurs effets indésirables contribuent à altérer l'observance du traitement et la qualité de vie des patients. Une bonne connaissance de ces effets indésirables est nécessaire pour améliorer l'information des patients dans l'objectif de diminuer leur fréquence (Bron, 2009) et de favoriser l'observance.

Les analogues de prostaglandine administrés localement peuvent générer une toxicité locale et mais aussi générale. En effet, ils ont une faible disponibilité oculaire (Labetoulle et *coll.*, 2005), qui nécessite l'utilisation de concentrations plus importantes en principe actif, avec un plus grand risque de passage systémique. De plus, une partie non négligeable de la solution instillée est rapidement balayée et drainée par le film lacrymal vers les canalicules lacrymaux et passe par la voie lacrymo-nasale avant de rejoindre la circulation générale (Raspiller et *coll.*, 1985).

Les études cliniques suggèrent que, en instillation, le latanoprost semblerait mieux toléré que le bimatoprost et le travoprost (Honrubia et *coll.*, 2009).

Certains effets indésirables peuvent être évités en respectant les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments. Ainsi, il est préférable, lorsque cela est disponible, d'utiliser les formes pharmaceutiques les plus faiblement dosées en principe actif sous réserve d'obtenir l'effet pharmacologique désiré (Labetoulle et *coll.*, 2005). En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments à visée ophtalmique, chacun doit être administré à un

intervalle d'au moins 5 voire 10 minutes afin de prévenir un passage systémique accru à travers les voies de drainage lacrymal. Après l'instillation, le fait d'exercer une pression au niveau du coin interne de l'œil permet d'augmenter le temps de contact avec la cornée et limite le passage du principe actif dans les canaux lacrymaux.

Par ailleurs, le chlorure de benzalkonium peut être responsable de certains effets indésirables. Cependant, il est actuellement impossible de les contourner, si le maintien de la prescription d'analogues de prostaglandine est souhaité, en raison de l'absence de spécialité sans conservateur (contrairement aux β-bloquants).

La réduction du volume d'une goutte de collyre à approximativement 10µL et l'amélioration des formes pharmaceutiques, comme le développement des formes unidoses sans conservateur, l'augmentation de la viscosité du collyre et la modification des excipients pourraient également limiter le passage du principe actif médicamenteux dans la circulation générale et donc les effets indésirables systémiques (Offret, 2003).

Bibliographie

Achache F. Anatomie de l'angle irido-cornéen, dans « Glaucome », Schnyder C, Mermoud A eds., Elsevier ed., Paris, 2005, pp 22-27.

Alcon®. Monographie du produit TRAVATAN® 2010. Disponible sur : http://www.alcon.ca/pdf/Product_pharma/Product_pharma_travatanZ_fr.pdf [consulté le 15/03/2011].

Alexander P, Ramirez Florez S. Hypotony and choroidal detachment as a complication of travoprost after trabeculectomy. Eye 2008 ; 22 : 736-7.

Altintas O, Yuksel N, Karabas VL, Demirci G. Cystoid macular edema associated with latanoprost after uncomplicated cataract surgery. European Journal of Ophthalmology 2005 ; 15 : 158-61.

Alward WL. Glaucoma : the requisites in ophthalmology, Mosby ed., Saint Louis, 2000, pp 10-14.

Amano S, Nakai Y, Ko A, Inoue K, Wakakura M. A case of keratoconus progression associated with the use of topical latanoprost. Japanese Journal of Ophthalmology 2008 : 52 ; 334-6.

Amice J. Les organes des sens. Histologie spéciale 2011. Disponible sur : http://moodle.univ-brest.fr/medecine/public/sites/Serveur_2009/Histologie/Histo_spe/Hists_001.htm [consulté le 01/05/2011].

Anonyme. Dyspnée liée au latanoprost en collyre ? Prescrire 2000a ; 20 (202) : 39.

Anonyme. Miansérine 2000b. Disponible sur : http://www.biam2.org/www/Sub1940.html [consulté le 13/10/2010].

Anonyme. Patients ayant un angle iridocornéen étroit. La Revue Prescrire, supplément interactions médicamenteuses 2008 ; 27 : 138.

Anonyme. Vision. Physiologie 2010. Disponible sur : http://www.humans.be/pages/physiovision.htm [consulté le 03/05/2011].

Aralikatti AKV, Tomlins PJ, Shah S. Urrets-Zavalia syndrome following intracameral C2F8 injection for acute corneal hydrops. Clinical and Experimental Ophthalmology 2008 ; 36 : 198-9.

Arné JL, Turut P, Amzallag T eds. Outils viscoélastiques, dans « Chirurgie de la cataracte », Masson Elsevier ed., Paris, 2005, pp 37-54.

Ayaki M. Development of neovascular glaucoma in the course of interferon alfa therapy for hepatitis type C. British Journal of Ophthalmology 1994 ; 78 : 238.

Baba T, Nagayama M, Ohtsuki H, Hirooka K, Shiraga F. Macular edema associated with latanoprost use in a patient with idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. Japanese Journal of Ophthalmology 2008 ; 52 : 68-70.

Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, Moshfeghi DM. Persisent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2008 ; 246 : 955-8.

Batterbury M, Bowling B. Traduction par Catier A. Généralités, dans « Ophtalmologie », Elsevier ed., Paris, 2005a, pp 1-22.

Batterbury M, Bowling B. Traduction par Catier A. Glaucome à angle fermé et autres types, dans « Ophtalmologie », Elsevier ed., Paris, 2005b, pp 44-45.

Baudouin C, Rouland JF, Nordmann JP, Bron A, Pelen F. Efficacité du latanoprost, donné en première ou deuxième intention, sur la pression intra-oculaire et la symptomatologie oculaire chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire simple. Journal Français d'Ophtalmologie 2006 ; 29 : 6, 615-24.

Bertin Ph, Vergne P. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le journal français de l'orthopédie 1999 ; MO n°89. Disponible sur : www.maitrise-orthop.com [consulté le 08/03/2011].

Bitton-Azran I, Minoyan G, Tran-Minh D. Qu'est-ce que la DMLA ? 2011. Disponible sur : http://www.cofs.fr/dmla.html [consulté le 02/05/2011].

Bourcier T, Laplace O, Touzeau O, Moldovan SM, Borderie V, Laroche L. Syndrome d'Urrets-Zavalia. Journal Français d'Ophtalmologie 2001 ; 24 : 303-8.

Breccia M, Gentilini F, Cannella L, Latagliata R, Carmosino I, Frustaci A, Alimena G. Ocular side effects in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. Leukemia Research 2008 ; 32 : 1022-5.

Bron A. Pathologies iatrogènes liées aux traitements du glaucome. Journal Français d'Ophtalmologie 2009 ; 32 : 71-8.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Lipid-derived autacoids : eicosanoids and platelet-activating factor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 2005 : 653-70.

Calladine D, Harrison RJ. Severe darkening of a facial skin graft from latanoprost. Archives of Ophthalmology 2007 ; 125 : 1427-8.

Carassa RG. La viscocanalostomie 1998 ; 15. Disponible sur : http://www.glaucomaworld.net/francese/015/f015a03.html [consulté le 08/05/11].

Catala M, André JM, Katsanis G, Poirier J. Les organes des sens. Histologie : organes, systèmes et appareils 2007. Disponible sur le site de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie : http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.7.2.3&IMG90.html [consulté le 02/05/2011].

Chadha V, Cruickshank I, Swingler R. Advanced glaucomatous visual loss and oral steroids. British Medical Journal 2008 ; 337 : 1168-70.

Chaine G. Glaucome, dans « Ophtalmologie », Blétry O. ed., Doin ed., Paris, 2000, pp 1-11.

Chan KCY, Sachdev N, Wells AP. Bilateral acute angle closure secondary to uveal effusions associated with flucloxacillin and carbamazepine. British Journal of Ophthalmology 2008 ; 92 : 428-30.

Chandra A, Barsam A, Hugkulstone C. A spontaneous suprachoroidal haemorrhage: a case report. Cases Journal 2009 ; 2 : 185.

Chou SY, Chou CK, Kuang TM, Hsu WM. Incidence and severity of iris pigmentation on latanoprost-treated glaucoma eyes. Eye 2005 ; 19 : 784-7.

Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology, Classification of Prostanoids Receptors: Properties, Distribution and Structure of the Receptors and their Subtypes. Pharmacological Reviews 1994 ; 46 : 205-29.

Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France. Glaucome chronique. Polycopié National du Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France 2004, pp 143-152. Disponible sur le site de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie : http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.17.html [consulté le 01/04/2011].

Corridan P, Nightingale S, Mashoudi N, Williams AC. Acute angle-closure glaucoma following botulinum toxin injection for blepharospasm. British Journal of Ophthalmology 1990 ; 74 : 309-10.

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Traitement du glaucome en cours de grossesse et d'allaitement 2009. Disponible sur : http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=15 [consulté le 18/03/11].

Crickx B. Structure des annexes cutanées. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2005 ; 132 : 8S5-48.

De Saint Jean M, Bourcier T, Borderie V, Moldovan M, Touzeau O, Laroche L. Glaucome aigu par fermeture de l'angle après un traitement par aérosols de bromure d'ipratropium et de salbutamol. Journal Français d'Ophtalmologie 2000 ; 23 : 603-5.

Della Monica M, D'Elia G, Guerra de Andrade A, de Toledo Ferraz Alves TC. Dose related increase of intraocular pressure caused by venlafaxine use : case report. Journal of Clinical Psychopharmacology 2008; 28: 252-4.

Denis P. Bêta-bloquants ou prostaglandines : quel est le meilleur choix ? Journal Français d'ophtalmologie 2009 ; 32 : 206-11.

Denis P. Hypertonie oculaire, dans « Glaucome », Schnyder C, Mermoud A eds., Elsevier ed., Paris, 2005, pp 173-180.

Denis D, Touvron G. Conduite à tenir chez une patiente présentant un glaucome pendant la grossesse. Journal Français d'Ophtalmologie 2010 ; 33 : 346-9.

Desmettre T. La photocoagulation dans le traitement du glaucome (effet thermique) 2007. Disponible sur : http://www.cocnet.org/laser/TD_th4.htm [consulté le 14/06/11].

Detry-Morel M. Place actuelle du laser dans le traitement du glaucome. Journal Français d'Ophtalmologie 2002 ; 25 : 843-55.

Dolisi G. Schéma de l'œil normal 2011. Disponible sur : http://georges.dolisi.free.fr/Terminologie/K/kerato.htm [consulté le 16/09/2010].

Dorosz 2010, guide pratique des médicaments, Maloine ed., Paris, 2009.

Dreyer EB. Inhaled steroid use and glaucoma. New England Journal of Medicine 1993 ; 329 : 1822.

Dupin O, Trinquand C. les voies de pénétration endoculaire. Journal Français d'Ophtalmologie 2000 ; 23 : 501-4.

Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. British Journal of Ophthalmology 2001 ; 85 : 1008-9.

Eke T, Bates AK. Acute angle closure glaucoma associated with paroxetine. British Medical Journal 1997 ; 314 : 1387.

Estève E, Beau-Salinas F, Estève L, Lemacon JM, Autret-Leca E, Le Louet H, Hocine R, Wolkenstein P, Plaquet JL. Melanoma during latanoprost therapy : three cases. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2009 ; 136 : 60-1.

Fabre Guillevin E, Tchen N, Anibali Charpiat MF, Calluaud L, Ravaud A. Taxane induced glaucoma. Lancet 1999 ; 354: 1181-2.

Fahim A, Morice AH. Heightened cough sensitivity secondary to latanoprost. Chest 2009 ; 136 : 1406-7.

Faulkner WJ, Burk SE. Acute anterior uveitis and corneal edema associated with travoprost. Archives of Ophthalmology 2003 ; 121 : 1054-55.

Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, Hatton MP, Pasquale LR, Grosskreutz. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery 2008 ; 24 : 302-7.

Flament J. Glaucomes, dans « Ophtalmologie, pathologie du système visuel », Masson ed., Paris, 2002a, pp 219-248.

Flament J. Système visuel, anatomie et physiologie, dans « Ophtalmologie, pathologie du système visuel », Masson ed., Paris, 2002b, pp 3-21.

Fletcher D. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens, dans « Pharmacologie de la douleur », Beaulieu P. ed., Les Presses de l'Université de Montréal, 2005, pp 79-108.

Florez A, Roson E, Conde A, Gonzalez B, Garcia Doval I, de la Torre C, Cruces M. Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide and latanoprost eyedrops. Journal of the American Academy of Dermatology 2005 ; 53 : 909-11.

Galloway GD, Eke T, Broadway DC. Periocular cutaneous pigmentary changes associated with bimatoprost use. Archives of Ophthalmology 2005 ; 123 : 1609-10.

Gambrelle J, Denis P, Kocaba V, Grange JD. Uveal effusion induced by topical travoprost in a patient with Sturge-Weber-Krabbe syndrome. Journal Français d'Ophtalmologie 2008 ; 31 : e19.

Ganong W, traduction par Jobin M. L'équilibre énergétique, le métabolisme et la nutrition, dans « Physiologie médicale », de Boeck Université ed., Bruxelles, 2005, pp 263-297.

Garbe E, LeLorier J, Bolvin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. The Journal of the American Medical Association 1997 ; 277 : 722-7.

Garg A, Fry LL, Tabin G, Gutiérrez-Carmona FJ, Pandey SK. Dynamics of Ocular Surgical Adjuncts in Cataract Surgery. Clinical Practice in Small Incision Cataract Surgery 2004 : 178-88.

Garway-Heath D, Foster P, Hitchings R, traduction par de Monchy I. Glaucome primitif, dans « Atlas d'ophtalmologie clinique », Spalton D, Hitchings R, Hunter P eds., Mosby ed., Paris, 2005, pp 187-220.

Ghibellini G, Park J, Brittain CF, Iavarone L, Andorn AC, Levy N, Muir KT. Bupropion has no effect on intraocular pressure or other ophthalmologic parameters after single or repeat doses in healthy volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology 2009 ; 49 : 489-95.

Groves N. Hyperemia is most common side effect of glaucoma therapy, interfering with adherence. Ophthalmology Times 2007. Disponible sur : http://chromatographyonline.findanalytichem.com consulté le 15/02/2011.

Gualino V. Rappels anatomiques, dans « Ophtalmologie », ESTEM ed., Paris, 2009, pp 1-9.

Hamard P, Plaza L, Kopel J, Quesnot S, Hamard H. Sclérectomie profonde non perforante et glaucome à angle ouvert, résultats à moyen terme des premiers patients opérés. Journal français d'ophtalmologie 1999 ; 22 : 25.

Hamill MB, Suelflow JA, Smith JA. Transdermal scopolamine delivery system (TRANSDERM-V) and acute angle-closure glaucoma. Annals of Ophthalmology 1983 ; 15 : 1011-2.

Hegde V, Robinson R, Dean F, Mulvihill HA, Ahluwalia H. Drug-induced ectropion – what is best practice ? Ophthalmology 2007 ; 114 : 362-6.

Helal A, Langlois C, Springuel P et *coll*. Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter : communique 1998 ; 8 : 6-7.

Honrubia F, Garcia-Sanchez J, Polo V, de la Casa JM, Soto J. Conjonctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma : a meta-analysis of randomised clinical trials. British Journal of Ophthalmology 2009 ; 93 : 316-21.

Horgan N, Kirwan RP, O'Brien CJ. Choroidal detachment associated with latanoprost use in fellow eye. Annals of Pharmacotherapy 2007 ; 41 : 161-2.

Ikeda N, Ikeda T, Nagata M, Mimura O. Ciliochoroidal effusion syndrome induced by sulfa derivatives. Archives of Ophthalmology 2002 ; 120 : 1775.

Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueidero A, Zeyen T. Ocular symptoms an signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. European Journal of Ophtalmology 2007 ; 17 : 341-9.

Jalil A, Fenerty C, Charles S. Intravitreal bevacizumab (AVASTIN®) causing acute glaucoma: an unreported complication. Eye 2007 ; 21 : 1541.

Jimenez FJ, Orti Pareja M, Zurdo JM. Aggravation of glaucoma with fluvoxamine. Annals of Pharmacotherapy 2001 ; 35 : 1565-6.

Kahana A, Marcet MM, Albert DM, Thliveris AT. Drug-induced cicatrizing granulomatous conjunctivitis. British Journal of Ophthalmology 2007 ; 91 : 691-2.

Kammer JA, Katzman B, Ackerman SL, Hollander DA. Efficacy and tolerability of bimatoprost versus travoprost in patients previously on latanoprost : a 3-month, randomised, masked-evaluator, multicentre study. British Journal of Ophthalmology 2010 ; 94 : 74-9.

Kammoun B, Kharrat W, Zouari K, Zribi W, Kemiha N, Fourati M, Chaâbouni M. Ptérygion : traitement chirurgical. Journal Français d'Ophtalmologie 2001 ; 24 : 823-8.

Kanamoto T, Takamatsu M, Kiuchi Y. Topical latanoprost causes posterior movement of lens in a patient with exfoliation syndrome and subluxated lens : a case report. Journal of Medical Case Reports 2007 ; 1 : 172-4.

Kassir M, Tham-Kassir H. Esthétique-cosmétique et ophtalmologie. Journal Français d'Ophtalmologie 2001 ; 24 : 537-45.

Kodjikian L, Fleury J, Garweg J, Rouberol F, Gambrelle J, Burillon C, Grange JD. Cécité après une anesthésie comprenant du protoxyde d'azote en présence d'un tamponnement interne par gaz. Journal Français d'Ophtalmologie 2003 ; 26 : 967-71.

Konstas AG , Katsimbris JM, Lallos N, Boukaras GP, Jenkins JN, Stewart WC. Latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. Ophthalmology 2005 ; 112 : 262-6.

Krishnan R, Kumar N, Wishart PK. Viscocanalostomy for refractory glaucoma secondary to intravitreal triamcinolone acetonide injection. Archives of Ophthalmology 2007 ; 125: 1284-6.

Krohn J, Hove VK. Recurring iris pigment epithelial cyst induced by topical prostaglandin F2α analogues. Archives of Ophthalmology 2008 ; 126 : 867-8.

Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. American Journal of Ophthalmology 2002 ; 133 : 401-3.

Kumar H, Sony P, Gupta V. Profound sweating episodes and latanoprost. Clinical and Experimental Ophthalmology 2005 ; 33 : 675.

Kurtz S, Mann O. Incidence of hyperemia associated with bimatoprost treatment in naïve subjects and in subjects previously treated with latanoprost. European Journal of Ophthalmology 2009 ; 19 : 400-3.

Labbé A, Khammari C, Baudouin C. Modulation de la cicatrisation dans la chirurgie du glaucome. Journal Français d'Ophtalmologie 2007 ; 30 : 631-46.

Labetoulle M, Frau E, Le Jeunne C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments. La Presse Médicale 2005 ; 34 : 589-95.

Lai CH, Lai IC, Chi CC. Allergic contact dermatitis caused by latanoprost ophthalmic solution. European Journal of Ophthalmology 2006 ; 16 : 627-9.

Lansac J, Body G. Physiologie de la grossesse à terme et du travail, dans « Pratique de l'accouchement », Lansac J, Marret H, Oury JF eds., Elsevier Masson ed., Paris, 2006, pp 1-18.

Lareb : Centre de Pharmacovigilance des Pays-Bas. Latanoprost and dizziness 2006. http://www.lareb.nl/documents/kwb_2007_1_latano.pdf [consulté le 14/01/2011].

Law SK. Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. Clinical Ophthalmology 2010 ; 4 : 349-58.

Lechat P. Les médicaments qui agissent sur le système sympathique. Système nerveux autonome. Pharmacologie 2006. Disponible sur le site de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie : http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.html [consulté le 04/03/2011].

Lee AJ, McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension. Clinical Ophthalmology 2010 ; 4 : 741-64.

Lee GC, Tam CP, Danesh Meyer HV, Myers JS, Katz LJ. Bilateral angle closure glaucoma induced by sulphonamide-derived medications. Clinical and Experimental Ophthalmology 2007 ; 35 : 55-8.

Lezrek M. Anatomie de l'angle irido-cornéen. Anatomie 2006. Disponible sur : http://ophtazone.new.fr [consulté le 03/05/2011].

Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. Drug Safety 2008 ; 31 : 127-41.

Liang Y et *coll*. Identification and pharmacological characterization of the prostaglandin FP receptor and FP receptor variant complexes. British Journal of Pharmacology 2008 ; 154 : 1079-93.

Litt JZ. Bimatoprost, dans « Drug Eruption Reference Manual », Informa Healthcare ed., Londres, 2006, pp 65-66.

Luu ST, Lee AW, Chen CS. Transient monocular visual loss following administration of topical latanoprost : a case report. Canadian Journal of Ophthalmology 2009 ; 44 : 715.

Mandelkorn R. Drug-induced Glaucoma, dans « Clinical Pathways in Glaucoma », Zimmerman TJ, Kooner KS eds., Thieme ed., New York, 2001, pp 333-350.

Mansoor Q, Jain S. Bilateral angle-closure glaucoma following oral topiramate therapy. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2005 ; 83 : 627.

Massaoutis P, Goh D, Foster PJ. Bilateral symptomatic angle closure associated with a regular dose of citalopram, and SSRI antidepressant. British Journal of Ophthalmology 2007 ; 91 : 1086-7.

Maus TL, Larsson LI, Brubaker RF. Ocular effects of scopolamine dermal patch in open-angle glaucoma. Journal of Glaucoma 1994 ; 3 : 190.

Mehra KS, Chandra P, Khare BB. Ocular manifestations of parenteral administration of scopolamine (hyoscine). British Journal of Ophthalmology 1965 ; 49 : 557-8.

Mehta JS, Raman J, Gupta N, Thoung D. Cutaneous latanoprost in the treatment of alopecia areata. Eye 2003 ; 17 **:** 444-6.

Mineur JP et *coll*. Taux de prescription des collyres antiglaucomateux délivrés sur deux années consécutives (d'avril 2009 à mars 2010 et d'avril 2010 à mars 2011), étude réalisée par la Direction Régionale du service médical du Nord-Est, 2011.

Mitra M, Chang B, James T et *coll*. Exacerbation of angina associated with latanoprost. British Medical Journal 2001 ; 323 : 783.

Mohammed ZS, Simi Z u R, Tariq SM, Alu KR. Bilateral acute angle closure glaucoma in a 50 year old female after oral administration of flavoxate. British Journal of Clinical Pharmacology 2008 ; 66 : 726-7.

Moosavi AH, Sarhan MM, Niyadurupola T. Conjunctival pigmentation as an adverse effect of latanoprost. Eye 2004 ; 18 : 319-20.

Moroi SE. Eyelash preservation during chemotherapy and topical prostaglandin therapy. Archives of Internal Medecine 2010 ; 170 : 1269-70.

Muratet JM. Epidémiologie et Ophtalmologie 2004. Disponible sur le site du Syndicat National des Ophtalmologistes de France : http://www.snof.org/accueil/epidemio.html [consulté le 05/03/2011].

Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. American Journal of Ophtalmology 2001 ; 132 : 472-84.

Neu F. Les œdèmes maculaires cystoïdes (OMC). Bulletin de la Société Belge d'Ophtalmologie 2007 ; 304 : 71-6.

Neudorfer M, Leibovitch I, Goldstein M, Loewenstein A. Massive choroidal hemorrhage associated with low molecular weight heparin therapy. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2002 ; 13 : 257-9.

Nordmann JP. Traitement médical, dans « Glaucome », Schnyder C, Mermoud A eds., Elsevier ed., Paris, 2005, pp 351-356.

Offret H. Médicaments et œil, dans « Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie », Offret H, Labetoulle M, Frau E eds., Masson ed., Paris, 2003, pp 1-29.

Offret H, Labetoulle M. Traitement du glaucome, dans « Thérapeutiques médicamenteuses en ophtalmologie », Offret H, Labetoulle M, Frau E eds., Masson ed., Paris, 2003, pp 277-311.

Orhan M, Kerimoglu H, Irkec M. Corneal neovascularization possibly associated with latanoprost therapy. European Journal of Ophthalmology 2003 ; 13 : 88-90.

Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2000 ; 41 : 2566-73.

Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Serous detachment of macula in cystoid macular edema associated with latanoprost. European Journal of Ophthalmology 2008 ; 18 : 1014-6.

Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. Lancet 1984 ; 2 : 691.

Packer M, Fine IH, Hoffman RS. Bilateral nongranulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2003 ; 29 : 2242-3.

Papachristou GC, Ritch R, Liebmann JM. Gastrointestinal adverse effects of prostaglandin analogues. Archives of Ophthalmology 2008 ; 126 : 732-3.

Peak AS, Sutton BM. Systemic adverse effects associated with topically applied latanoprost. Annals of Pharmacotherapy 1998 ; 32 : 504-5.

Peplinski LS, Albiani-Smith K. Deepening of Lid Sulcus from Topical Bimatoprost Therapy. Optometry and Vision Science 2004 ; 81 : 574-7.

Pozzi D, Giraud C, Callanquin M. Médicaments et risque de glaucome par fermeture de l'angle. Journal Français d'Ophtalmologie 2002 ; 25 : 91-101.

Prahs PM, Valmaggia C, Helbig H. Subretinal silicone oil and perfluorocarbon in a patient with an optic disc pit. Klinische Monatsblatter Fur Augenheilkunde 2010 ; 227 : 191-3.

Pruthi S, Kashani S, Ruben S. Bilateral iris cyst secondary to topical latanoprost. Acta-Ophthalmologica 2008 ; 86 : 233-4.

Rahim SA, Sahlas DJ, Shadowitz S. Blinded by pressure and pain. Lancet 2005 ; 365 : 2244.

Raja V, Sandanshiv P, Asghar M, Moriarty B. Latanoprost related transient incontinence. Clinical and Experimental Ophthalmology 2007 ; 35 : 389-90.

Ramasamy B, Rowe F, Nayak H, Peckar C, Noonan C. Acute angle-closure glaucoma following sildenafil citrate-aided sexual intercourse. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2007 ; 85 : 229-30.

Raspiller A et *coll*. Les effets indésirables des médicaments en ophtalmologie. Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France 1985 ; numéro spécial : 31-49.

Ravet O. Les effets délétères de certains collyres sur la surface oculaire. Bulletin de la Société Belge d'Ophtalmologie 2007 ; 304 : 145-9.

Renard JP, May F, Rigal-Sastourne JC, Maurin JF. Nouveaux traitements médicaux dans le glaucome. Nouvelles stratégies ? Journal Français d'Ophtalmologie 2001 ; 24 : 10, 1095-9.

Rodor F, Cottin C, Jouglard J. Transdermal scopolamine and mydriasis. Thérapie 1989 ; 44 : 447-8.

Rouxel A, Roguedas A, Misery L. Hypertrichoses malaires et ciliaires : effets secondaires du bimatoprost (LUMIGAN®). Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2007 ; 134 : 779-83.

Roy S. Physiologie et dynamique de l'humeur aqueuse, dans « Glaucome », Schnyder C, Mermoud A eds., Elsevier ed., Paris, 2005, pp 35-43.

Roy S, Mermoud A. Glaucome cortisonique, dans « Glaucome », Schnyder C, Mermoud A eds., Elsevier ed., Paris, 2005, pp 336-340.

Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF et al. Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery. Ophthalmology 1992 ; 99 : 1647-54.

Sahni D, Darley, CR, Hawk JLM. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use- a rare complication. Clinical and Experimental Dermatology 2004 ; 29 : 617-9.

Saraux H. Rappel anatomique, dans « Abrégé d'Ophtalmologie », Masson ed., Paris,1995, pp 1-2.

Schlingemann RO, Smit AAJ, Verduyn Lunel HFE, Hijdra A. Amaurosis fugax on standing and angle closure glaucoma with clomipramine. Lancet 1996 ; 347 : 465.

Schmidtborn F. Systemic side effects of latanoprost therapy in a child with aniridia and glaucoma. Ophthalmologe 1998 ; 95 : 633-4.

Schmutz JL, Barbaud A, Tréchot P. Hyperpigmentation cutanée péri-oculaire après application de travoprost. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2008 ; 135 : 537.

Schmutz JL, Barbaud A, Tréchot P. Nécrolyse épidermique toxique après traitement d'un glaucome par collyres. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2007 ; 134 : 417.

Schnyder C, Dahan E. Glaucome et chirurgie du segment antérieur, dans « Glaucome », Schnyder C, Mermoud A eds., Elsevier ed., Paris, 2005, pp 319-324.

Schrooyen M. Les glaucomes aigus d'origine médicamenteuse. Bulletin de la Société Belge d'Ophtalmologie 2007 ; 304 : 125-31.

Selén G, Stjernschantz J, Resul B. Prostaglandin-induced iridial pigmentation in primates. Survey of Ophthalmology 1997 ; 41 (Suppl 2) : S125-8.

Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert, dans « Le glaucome, de la clinique au traitement », Med'Com ed., Paris, 2008a, pp 85-102.

Sellem E. Glaucomes par fermeture de l'angle, dans « Le glaucome, de la clinique au traitement », Med'Com ed., Paris, 2008b, pp 115-128.

Sellem E. Glaucomes secondaires, dans « Le glaucome, de la clinique au traitement », Med'Com ed., Paris, 2008c, pp 129-146.

Sellem E. Mécanismes des glaucomes par fermeture de l'angle. Journal Français d'Ophtalmologie 2004 ; 27 : 693-6.

Sellem E. Pression intra-oculaire, dans « Le glaucome, de la clinique au traitement », Med'Com ed., Paris, 2008d, pp 13-28.

Sellem E. Traitements médicaux, dans « Le glaucome, de la clinique au traitement », Med'Com ed., Paris, 2008e, pp 165-188.

Semoun O, Blumen-Ohana E, de Preobrajensky N, Nordmann JP. Acute angle-closure glaucoma complicating an intravitreal injection of bevacizumab. Journal Français d'Ophtalmologie 2009 ; 32 : 58.e1-58.e4.

Sentil S, Garudadri C, Rao HB, Maheshwari R. Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives : a case series. Indian Journal of Ophthalmology 2010 ; 58 : 248-52.

Sharpe ED, Reynolds AC, Skuta GL, Jenkins JN, Stewart WC. The clinical impact and incidence of periocular pigmentation associated with either latanoprost or bimatoprost therapy. Current Eye Research 2007 ; 32 : 1037-43.

Simmons ST, Dirks MS, Noecker RJ. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension : results from parallel-group comparison trials. Advances in Therapy 2004 ; 21 : 247-62.

Smeltzer S, Bare B, traduction par Longpré S. Troubles de la vue et affections oculaires, dans « Soins infirmiers en médecine et en chirurgie », volume 6 « Fonctions sensorielles, neurologique et musculosquelettique », Brunner LS et Suddarth DS eds., de Boeck Université ed., Québec, 2006, pp 3-52.

Smid SD. Role of prostaglandins and specific place in therapy of bimatoprost in the treatment of elevated intraocular pressure and ocular hypertension : A closer look at the agonist properties of bimatoprost and the prostamides. Cinical Ophthalmology 2009 ; 3 : 663-70.

Smith SL, Pruitt CA, Sine CS, Hudgins AC, Stewart WC. Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. Acta Ophthalmologica Scandinavica 1999 ; 77 : 668-72.

Société Européenne du Glaucome (European Glaucoma Society). Terminology and Guidelines for Glaucoma, 2nd Edition. Savona, IT: Dogma 2003. Disponible sur : www.eugs.org

Société Française d'Ophtalmologie, Syndicat National des Ophtalmologistes de France. Ablation de l'huile de silicone 2009. Fiche d'information n°16B disponible sur : http://www.sfo.asso.fr/fr/07-Ophtalmologie/fiches/fiche-16B.asp [consulté le 09/11/2010].

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Médecine. Effets indésirables oculaires des antiglaucomateux 2006. Disponible sur : www.pharmacomedicale.org/Fiche_789.html [consulté le 03/12/2010].

Sodhi PK, Sachdev MS, Gupta A, Verma LK, Ratan SK. Choroidal detachment with topical latanoprost after glaucoma filtration surgery. Annals of Pharmacotherapy 2004 ; 38 : 510-1.

Sodhi PK, Verma L, Ratan SK. Contact dermatitis from topical bimatoprost. Contact Dermatitis 2004 ; 50 : 50.

Stewart O, Walsh I, Pande M. bilateral optic disc oedema associated with latanoprost. British Journal of Ophthalmology 1999 ; 83 : 1092-3.

Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. Survey of Ophthalmology 2002 ; 47 Suppl 1 : 162-75.

Sung VCT, Corridan PG. Acute-angle closure glaucoma as a side-effect of oxybutynin. British Journal of Urology 1998 ; 81 : 634-5.

Suominen S, Valimaki J. Bilateral anterior uveitis associated with travoprost. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2006 ; 84 : 275.

Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Respiratory tract reactions to latanoprost. Bulletin from SADRAC 1998 : 4-5.

Sweetman SC. Bimatoprost, dans « Martindale The complete drug reference », The Pharmaceutical Press ed., Londres, 2007a, pp 1718.

Sweetman SC. Latanoprost, dans « Martindale The complete drug reference », The Pharmaceutical Press ed., Londres, 2007b, pp 1721-1722.

Sweetman SC. Travoprost, dans « Martindale The complete drug reference », The Pharmaceutical Press ed., Londres, 2007c, pp 1725.

Taboureau E, Berthout A, Turut P, Milazzo S. Dégénérescence marginale pellucide compliquée d'un hydrops cornéen aigu spontané. Journal Français d'Ophtalmologie 2006 ; 29 : e13.

Tittler EH, De Barros DSM, Navarro JBVK, Freitas DGJ, Gheith ME, Siam GA, Spaeth GL. Oral niacin can increase intraocular pressure. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging 2008 ; 39 : 341-2.

Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. Survey of Ophthalmology 2008 ; 53 : S107-20.

Tortora GJ, Grabowski SR. Les annexes cutanées, dans « Principes d'anatomie et de physiologie », Editions du Renouveau Pédagogique Inc., Montréal, 2001, pp 154-158.

Travkine M, Viennet D. Les anti-H1, dans l'Unité d'Enseignement « Le médicament dans la pratique officinale », faculté de pharmacie de Nancy, 2008.

Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-Induced Glaucomas : Mechanism and Management. Drug Safety 2003 ; 26 : 749-67.

Ulmer E. Le système neurovégétatif de l'œil. Mise à jour en 1998 des effets systémiques des collyres bêta-bloquants. Thèse : Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Nancy, 1998, pp 39-44.

Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs : a meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005 ; 112 : 1177-85.

Van Went C, Offret H, Labetoulle M. Iatrogénie oculaire, traitements locaux et systémiques. Médecine 2008 : 14-7.

Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. Médecine/Sciences 2004 ; 20 : 45-53.

Veyrac G, Chiffoleau A, Cellerin L, Larousse C, Bourin M. Latanoprost (XALATAN®) et effet systémique respiratoire ? A propos d'un cas. Thérapie 1999 ; 54 : 494-6.

Vidal® le dictionnaire, 2011, 87ème édition.

Villain MA. Epidémiologie du glaucome. Journal Français d'Ophtalmologie 2005 ; 28 (hors série 2) : S9-12.

Villegas VM, Diaz L, Izquierdo NJ. Herpetic keratitis in a patient who used two different prostaglandin analogue ophthalmic solutions : a case report. Puerto Rico Health Sciences Journal 2008 ; 27 : 348-9.

Vishwakarma P, Raman GV, Sathyan P. Mefenamic acid-induced bilateral transient myopia, secondary angle closure glaucoma and choroidal detachment. Indian Journal of Ophthalmology 2009 ; 57 : 398-400.

Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. American Journal of Ophthalmology 1999 ; 127 : 602-4.

Whitaker G. Secondary glaucoma and uveitis associated with Orcolon. Archives of Ophthalmology 1991 ; 109 : 1497.

Yalvac IS, Tamcelik N, Duman S. Acute angle-closure glaucoma associated with latanoprost. Japanese Journal of Ophthalmology 2003 ; 47 : 530-1.

Yamreudeewong W, Dell AA, Pulley KR, Stepp PD. Asymptomatic bradycardia possibly associated with travoprost therapy. Journal of Pharmacy Practice 2010 ; 23 : 74-7.

Yang HK, Park KH, Kim DM. Deepening of eyelid superior sulcus during topical travoprost treatment. Japanese Journal of Ophthalmology 2009 ; 53 : 176-9.

Lexique

Accommodation : mise au point de la vision (grâce aux modifications de courbure du cristallin selon la distance des objets et grâce à la dilatation de la pupille selon les variations d'intensité lumineuse) de façon à former une image claire et nette sur la rétine.

Anagène : phase de croissance du poil.

Angiœdème : affection résultant d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Il s'agit d'une tuméfaction transitoire située dans les tissus profonds du derme, des tissus sous-cutanés ou des muqueuses. L'angiœdème est généralement associé à l'urticaire. Dans notre cas, l'angiœdème est d'origine médicamenteuse.

Angiomatose de Sturge-Weber-Krabbe : affection congénitale caractérisée par un large angiome (malformation des vaisseaux sanguins ou lymphatiques) s'étendant sur tout un côté du visage, autour de l'œil, associée à d'autres angiomes.

Aniridie : affection bilatérale présente dès la naissance caractérisée par un iris réduit à une simple colerette.

Anomalies de Rieger : anomalies d'Axenfeld associées à des déformations pupillaires.

Antiport : cotransporteur membranaire assurant le transport de deux ou plusieurs ions (ou molécules) différents dans le sens opposé.

Aphakie : absence de cristallin.

Article externe : l'article externe d'une cellule sensorielle (cône ou bâtonnet) est fait de disques membranaires aplatis empilés, supports de pigments visuels.

Athalamie : aplatissement, disparition de la chambre antérieure.

Atrophie blanche : est caractérisée par des ulcères purpuriques douloureux avec un aspect réticulé siégeant préférentiellement au niveau des jambes et des pieds. La cicatrisation des ucères est souvent longue et se solde par l'apparition de lésions blanches atrophiques.

Autorécepteur : récepteur présent sur l'extrémité présynaptique des terminaisons nerveuses, uniquement sensible aux neurotransmetteurs libérés par le neurone sur lequel il est situé. L'autorécepteur régule la libération des neurotransmetteurs.

Blépharite : inflammation du bord libre de la paupière.

Blépharospasme : contractions répétées et involontaires des muscles des paupières entraînant la fermeture des paupières de façon répétitive et incontrôlée.

Bloc irido-cilio-lenticulaire : ensemble formé par l'iris, les corps ciliaires et le cristallin.

Canthus : échancrure située à chaque coin de l'œil, à l'endroit où les paupières se rejoignent.

Choc anaphylactique : réaction allergique exacerbée pouvant engager le pronostic vital, perturbant la circulation sanguine et entraînant dans la plupart des cas des conséquences graves.

Chémosis : infiltration œdémateuse de la conjonctive qui forme un bourrelet.

Corectopie : anomalie de la pupille qui se trouve placée en dehors du centre de l'iris.

Cytochalasine : toxine d'origine fongique se liant aux extrémités des filaments d'actine, inhibant sa polymérisation.

Cytokine : glycoprotéine sécrétée par les lymphocytes et les macrophages impliquée dans les réactions inflammatoires et immunitaires par fixation sur d'autres cellules.

Décussation : situation où les fibres nerveuses forment un croisement en X.

Dendrite : prolongement d'une dendrite par ramification. Les dendrites jouent un rôle dans le transfert de la mélanine.

Dermatochalasis : excès de peau en paupière supérieure lié au relâchement du tissu de soutien.

Déturgescence : déshydratation.

Dioptre : surface séparant deux milieux transparents d'indice de réfraction différents. Une partie de la lumière est réfléchie à la surface du dioptre et l'autre partie est réfractée lors de son passage dans l'autre milieu.

Dioptrie : unité de mesure, symbolisée par la lettre grecque delta (δ), égale à l'inverse de la distance focale, cette dernière étant exprimée en mètres. Les myopes* utilisent des verres correcteurs divergents à dioptrie négative ; les hypermétropes*, des verres convergents à dioptrie positive. Par exemple, un œil myope, corrigé par un verre correcteur de -0,5 dioptrie, voit net (sans correction) un objet situé au maximum à 2 mètres (2 m = 1 / 0,5 δ).

Diplopie : perception de deux images pour un seul objet.

Dysorique : nodule dysorique : tache blanchâtre découverte à l'examen du fond d'œil, témoignant de l'occlusion d'une artériole rétinienne.

Ectropion : incurvation vers l'extérieur du bord libre de la paupière qui perd donc contact avec le globe oculaire.

Elastine : protéine constituant les fibres élastiques.

Embryotoxon postérieur : opacité congénitale rétro-cornéenne correspondant à l'épaississement de la ligne de Schwalbe, pouvant se compliquer d'hypertonie oculaire.

Enophtalmie : enfoncement du globe oculaire (de volume normal) dans l'orbite.

Erythème polymorphe : syndrome caractérisé par une éruption de papules rouges qui s'étendent et peuvent confluer et dont le centre s'affaisse, se plisse et parfois se couvre d'une bulle.

Excavation : dépression/creusement caractéristique de l'extrémité du nerf optique.

Feedback : appelé aussi rétro-action, c'est une forme de régulation d'un système par son produit lui-même.

Fibronectine : glycoprotéine extra-cellulaire permettant l'adhérence cellulaire au tissu conjonctif et intervenant dans la communication cellulaire.

Flush : accès de rougeur cutanée siégeant surtout au visage.

Fovéa : zone centrale de la macula, où la vision des détails est la plus précise. Elle est uniquement peuplée de cônes.

Goniosynéchie : accolement plus ou moins étendu de l'iris à la cornée, pouvant perturber l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Grille d'Amsler : permet une auto-évaluation de la fonction maculaire et donc de dépister les atteintes du centre de la rétine.

Hémangiome : agglomération de vaisseaux sanguins de nouvelle formation, hyperplasiés et ectasiés.

Hydrocéphalie : accumulation excessive de liquide céphalo-rachidien (LCR) à l'intérieur des cavités du cerveau, due à une mauvaise circulation ou une absorption déficiente du LCR.

Hypermétropie : contraire de la myopie. La vision de près est affectée, la focalisation de l'image se fait en arrière de la rétine.

Hyperpigmentation familiale : hyperpigmentation présente dès la naissance ou dans la première enfance.

Hypertrichose : augmentation de la pilosité.

Hyphéma : présence de sang dans la chambre antérieure, se manifestant par une petite accumulation de sang au pied de l'iris, juste derrière la cornée.

Idiosyncrasie : mode de réaction personnel et inné aux agressions extérieures pouvant provoquer des accidents d'hypersensibilité.

Infraduction : mouvement de l'œil vers le bas.

Inotrope : modification de la contractilité du muscle cardiaque.

Iridorétraction : ou gonioplastie ou iridoplastie. Technique de photocoagulation irienne à l'argon permettant de contracter et d'aplatir l'iris pour élargir l'angle irido-cornéen.

Laminine : glycoprotéine formant le constituant majeur de la lame basale, en dehors du collagène.

Kératocône : maladie dégénérative de l'œil se traduisant par une déformation de la cornée qui s'amincit et qui prend alors la forme d'un cône avec baisse de l'acuité visuelle.

Lamelle antérieure de la paupière : comprend la peau et l'orbiculaire. La lamelle postérieure est constituée du tarse et de la conjonctive.

Leucotriène : médiateur des réactions inflammatoires libéré par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles jouant un rôle dans les réactions d'hypersensibilité.

Lipothymie : malaise sans perte de connaissance.

Lipoxine : facteur anti-inflammmatoire.

Lymphokine : glycoprotéine sécrétée par les lymphocytes et qui déclenche la réaction d'immunité cellulaire.

Macula : zone de la rétine située au pôle postérieur de l'œil, dans l'axe de la pupille, où l'acuité visuelle est maximale.

Maladie de Behçet : maladie caractérisée par l'inflammation des vaisseaux sanguins avec atteintes des muqueuses, des yeux, de la peau, des articulations, du système nerveux et plus rarement d'autres organes.

Mélanome de Dubreuilh : lésion précancéreuse survenant en général sur le visage de l'adulte de plus de 60 ans, caractérisée par une tâche brune-noirâtre avec une polychromie, longtemps limitée aux couches superficielles de l'épiderme.

Membrane de Descemet : membrane séparant l'endothélium du stroma de la cornée.

Métalloprotéinase : enzyme qui dégrade la matrice extra-cellulaire (collagénase, stromélysine, gélatinase).

Métamorphopsie : trouble de la vision se caractérisant par une déformation des images.

Micropsie : altération de la vue dans laquelle les objets sont perçus comme plus petits qu'ils ne sont réellement.

Myopie : la vision d'objets éloignés est floue car la focalisation de l'image se fait en avant de la rétine. En revanche, la vision de près n'est pas affectée.

Neurofibromatose de von Recklinghausen : maladie résultant de la mutation d'un gène suppresseur de tumeur.

Pelade : dermatose atteignant les régions pileuses du corps, en particulier le cuir chevelu et la barbe, caractérisée par des plaques d'alopécie bien circonscrites. La pelade universelle est la perte de tous les poils du corps.

Phaco-émulsification : technique chirurgicale utilisée dans le traitement de la cataracte. Elle consiste à extraire le cristallin de le remplacer par un cristallin artificiel dans le but de restaurer la transparence des milieux oculaires.

Phénomène de Tyndall : dans l'humeur aqueuse, le phénomène de Tyndall est la conséquence d'une concentration anormalement importante de protéines qui rend visible le faisceau de la lampe à fente dans l'humeur aqueuse à la façon de la lumière d'un phare transperçant une nuit de brouillard.

Photocoagulation : traitement au laser, permettant la destruction de cellules ciblées par effet thermique.

Plica semilunaris : petit morceau de tissu situé dans le coin interne de l'œil.

Poliose : décoloration pileuse. Dans notre cas, il s'agit de la décoloration des cils.

Pollakiurie : fréquence exagérée des mictions ne coïncidant pas nécessairement avec l'augmentation du volume total des urines.

Procès ciliaires : glandes situées derrière l'iris, sur la face postérieure des corps ciliaires et qui sécrètent l'humeur aqueuse.

Prurigo : affection de la peau caractérisée par des papules recouvertes d'une croûte noirâtre due aux excoriations produites par le grattage.

Pseudopemphigoïdes : maladie auto-immune bulleuse et fibrosante.

Ptérygion : épaississement membraneux de la conjonctive envahissant progressivement la cornée.

Ptosis : chute de la paupière supérieure.

Rhegmatogène : provoquant une déchirure.

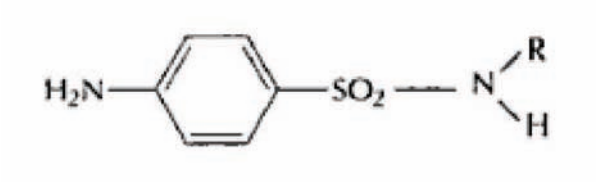
Sarcoïdose : maladie inflammatoire systémique qui atteint préférentiellement les poumons mais peut toucher n'importe quels autres organes.

Scotome : lacune fixe dans une partie du champ visuel due à l'absence de perception dans une zone de la rétine.

Sialoglycoprotéine : glycoprotéine contenant de l'acide sialique.

Stromélysine : protéine (métalloprotéinase) dégradant les constituants de la matrice extra-cellulaire (laminine, fibronectine, protéoglycanes).

Sulfamide :



Structure générale

Supraduction : mouvement de l'œil vers le haut.

Symport : cotransporteur membranaire assurant le transport de deux ou plusieurs ions (ou molécules) différents dans le même sens.

Syncinésie : contraction involontaire d'un muscle ou d'un groupe de muscles apparaissant alors qu'un autre mouvement volontaire ou réflexe est effectué.

Syndrome d'Axenfeld : anomalie héréditaire bilatérale associant un embryotoxon postérieur à des adhérences irido-cornéennes.

Syndrome d'Irvine Gass : il se caractérise par un œdème maculaire cystoïde post-chirurgical de la cataracte associé à une baisse de l'acuité visuelle.

Syndrome de Peters : migration anormale des cellules de la crête neuronale avec arrêt de développement des structures de la chambre antérieure. Il en découle une opacification de la cornée centrale avec goniosynéchies partant de la collerette irienne.

Syndrome de Pierre Robin : se caractérise par la présence à la naissance de trois anomalies de la bouche et du visage (mâchoire de taille réduite avec menton en retrait, chute en arrière de la langue, fente palatine). Il peut être associé à d'autres malformations.

Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe : syndrome congénital associant un angiome plan (tache de vin) – qui s'étend sur tout un côté du visage avec une prédilection pour la région de la paupière supérieure et du pourtour de l'œil –, un angiome (tumeur bénigne) situé à la face externe du cerveau et, parfois, un angiome situé sur la choroïde (membrane nourricière de la rétine). Dans certains cas, cette maladie peut engendrer, au cours des années, et en fonction de la localisation des angiomes, une hémiplégie, une arriération mentale et une épilepsie. En outre, un glaucome risque de se développer dans l'œil atteint.

Syndrome pseudo-exfoliatif : fibrillopathie dégénérative généralisée caractérisée par la production de matériel fibrillaire dans l'œil, le cœur, le foie, les poumons, les reins…

Télangiectasie : dilatation des vaisseaux.

Télogène : phase d'expulsion du poil. Ce dernier est mort et est prêt à tomber.

Transillumination : examen qui consiste à appliquer une source lumineuse pour observer si la lumière est visible ou non par transparence.

Vitiligo : dermatose acquise, caractérisée par l'apparition de plaques blanches et dépigmentées, augmentant en surface et en nombre avec le temps. Cette dermatose est due à

la disparition des mélanocytes fonctionnels et à la diminution du taux de mélanine dans l'épiderme.

Voies magnocellulaire et parvocellulaire : elles prennent leur origine dans les cellules ganglionnaires de la rétine, acheminent l'information visuelle qui leur est spécifique jusqu'au cortex visuel primaire, après un relais dans les grosses cellules du corps genouillé latéral.

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'une coupe sagittale de l'œi 8

Figure 2 : Schéma représentatif des réflexes photomoteurs 10

Figure 3 : Schéma représentatif du corps ciliaire 11

Figure 4 : Schéma représentatif de la rétine.....12

Figure 5 : Fond d'œil normal 15

Figure 6 : Schéma de la production d'humeur aqueuse par l'épithélium ciliaire 17

Figure 7 : Schéma représentatif les différentes voies de drainage de l'humeur aqueuse 19

Figure 8 : Schéma de l'angle irido-cornéen.....20

Figure 9 : Représentation schématique du trabéculum.....21

Figure 10 : Représentation du phénomène d'accommodation.....25

Figure 11 : Représentation schématique des muscles oculomoteurs 26

Figure 12 : Représentation schématique de la conjonctive et des paupières 27

Figure 13 : Schéma des voies lacrymales 29

Figure 14 : Schéma d'un follicule ciliaire et de ses annexes 30

Figure 15 : Schéma représentatif des blocages pupillaire et prétrabéculaire.....41

Figure 16 : Schéma représentatif des étapes menant au blocage pupillaire 42

Figure 17 : A : Représentation schématique du blocage pupillaire et de la fermeture de l'angle ; B : Schéma représentatif de l'ouverture de l'angle suite à une iridotomie 44

Figure 18 : Tableau représentatif de l'activité relative de certains corticostéroïdes utilisés en immunologie et allergologie 67

Figure 19 : Tableau récapitulant les conditions d'apparition des effets indésirables ainsi que leur évolution suivant le traitement mis en place.....73

Figure 20 : Schéma représentatif de la pénétration intracornéenne d'un collyre sous forme ionisée et non ionisée.....76

Figure 21 : Schéma représentatif du métabolisme de l'acide arachidonique.....82

Figure 22 : Structure chimique de la $PGF_{2\alpha}$ 87

Figure 23 : Structure chimique du latanoprost 87

Figure 24 : Structure chimique du travoprost 88

Figure 25 : Structure chimique du bimatoprost 88

Figure 26 : Schéma représentatif de la principale voie de production des prostamides via l'action de la COX-2 sur l'anandamide 89

Figure 27 : Tableau représentatif des profils de tolérance locale et générale des collyres à base d'analogues de la $PGF_{2\alpha}$ et de β-bloquants 95

Figure 28 : Photographie du visage de la patiente, montrant l'hyperpigmentation, deux mois après l'initiation du traitement par bimatoprost 100

Figure 29 : Photographie de l'hyperpigmentation faciale six mois après la greffe, avec hyperpigmentation péri-oculaire et hyperhémie à la marge de la paupière, trois ans après l'initiation du traitement par latanoprost 102

Figure 30 : Photographie de l'éclaircissement de la greffe, avec résolution de l'hyperpigmentation péri-oculaire et de l'hyperhémie, un mois après l'arrêt du traitement par latanoprost 103

Figure 31 : A : Photographie de l'iris avant utilisation de latanoprost ; B : Photographie de l'iris après utilisation de latanoprost 107

Figure 32 : Photographie montrant la présence d'une macule pigmentée sur la paupière inférieure à la suite d'un traitement par latanoprost 108

Figure 33 : A : Photographie des yeux du patient traité unilatéralement par bimatoprost, montrant une différence d'apparence entre les deux ; B : Photographie de l'œil droit, traité par bimatoprost ; C : Photographie de l'œil gauche, non traité 112

Figure 34 : A : Photographie faciale de la patiente, montrant une différence d'apparence entre l'œil gauche, traité par bimatoprost et brimonidine, et l'œil droit, seulement traité par brimonidine ; B : Photographie faciale après initiation du traitement par bimatoprost dans l'œil droit ; C : Photographie après arrêt du traitement par bimatoprost 114

Figure 35 : A : Photographie montrant le sillon palpébral supérieur gauche plus profond que le droit, l'œil gauche étant traité par bimatoprost ; B : Photographie après arrêt du traitement par bimatoprost 115

Figure 36 : Photographie d'un ulcère dendritique dans l'œil droit, développé pendant un traitement par latanoprost et mis en évidence à l'examen ophtalmologique 121

Figure 37 : Mise en évidence, par immunofluorescence, de Herpes Simplex Virus, pendant un traitement par latanoprost 122

Figure 38 : Mise en évidence, par angiographie à la fluorescéine, d'un œdème maculaire cystoïde dans l'œil gauche, un mois après l'initiation d'un traitement par latanoprost 127

Figure 39 : Mise en évidence, par angiographie à la fluorescéine, d'un œdème maculaire cystoïde dans l'œil gauche, deux semaines après l'initiation d'un traitement par latanoprost 128

Figure 40 : A : Echographie montrant la présence d'un kyste dans l'épithélium pigmentaire irien après l'initiation du traitement par bimatoprost ; B : Echographie réalisée trois mois après l'arrêt du bimatoprost 131

Figure 41 : Tableau récapitulant les cas de vertiges pendant un traitement par latanoprost ..142

Figure 42 : Tableau récapitulant la classification de la FDA sur les risques de la prise de médicaments pendant la grossesse 146

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 septembre 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Virginie REMY**

Sujet :

MÉDICAMENTS ET GLAUCOME. ACTUALITÉS SUR LA PHARMACOVIGILANCE DES ANALOGUES DE LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$.

Jury :

Président et Directeur :

M^r Jean-Yves JOUZEAU, PU-PH des disciplines pharmaceutiques, Bio-analyse du médicament, Nancy.

Juges :

M^me Karine ANGIOI-DUPREZ, PU-PH, Ophtalmologie, Nancy.
M^me Nadine PETITPAIN, PH, CRPV, Nancy.
M^r Michel HURTU, Pharmacien, Saint-Nicolas de Port.

Vu,

Nancy, le 16 août 2011

Le Président du Jury et Directeur de Thèse

***Jean-Yves* JOUZEAU**

Vu et approuvé,

Nancy, le 23 Août 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 16 08 2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
C. CADEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3683

N° d'identification :

TITRE

MÉDICAMENTS ET GLAUCOME. ACTUALITÉS SUR LA PHARMACOVIGILANCE DES ANALOGUES DE LA PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$.

Thèse soutenue le 23 septembre 2011

Par Virginie REMY

RESUME :

Les glaucomes constituent un problème majeur de santé publique en raison de leur fréquence et de leur caractère cécitant.

Certains médicaments peuvent favoriser la survenue d'un glaucome. En effet, la régulation de la pression intra-oculaire résulte d'un équilibre entre la production, la circulation et le drainage de l'humeur aqueuse. C'est ainsi que les principes actifs perturbant cet équilibre sont susceptibles de provoquer son apparition. La connaissance de ces médicaments ainsi que le respect de leurs contre-indications et de leurs précautions d'emploi sont nécessaires afin de diminuer le risque de survenue de cet effet indésirable potentiellement invalidant.

Actuellement, les collyres à base d'analogues de la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) sont largement utilisés dans le traitement de première intention du glaucome. Cependant, ils peuvent engendrer une toxicité locale (hyperpigmentation par exemple) mais aussi générale (troubles respiratoires notamment). En effet, les analogues de la $PGF_{2\alpha}$ stimulent l'activité tyrosinase dans de nombreux tissus. D'autre part, ils ont une faible disponibilité oculaire et une partie non négligeable de la solution instillée est rapidement balayée et drainée par le film lacrymal vers les canalicules lacrymaux, puis passe par la voie lacrymo-nasale pour rejoindre la circulation générale.

Les effets indésirables médicamenteux contribuent à altérer l'observance du traitement et la qualité de vie des patients. Une bonne connaissance de ces effets indésirables est nécessaire pour améliorer l'information des patients, dans le but de diminuer la iatrogénie et les interruptions prématurées de traitement.

MOTS CLES : Glaucome, Iatrogénie, Pharmacovigilance, Collyre, Analogues de la prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Mr JOUZEAU Jean-Yves	**Chimie analytique et bio-analyse du médicament, Département de pharmacologie clinique et toxicologie du CHU de Nancy**	**Expérimentale**	☐
		Bibliographique	☒
		Thème	**3**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**