

Oeil et médicaments

introduction

Tout médicament peut induire des effets secondaires indésirables.

Les effets iatrogéniques oculaires sont souvent méconnus et parfois graves.

Les produits incriminés sont nombreux et ont fait l'objet de multiples publications.

Il nous a paru utile de limiter cet exposé aux grandes classes médicamenteuses pouvant être responsables d'une iatrogénicité oculaire.

Il faudra aussi, et a contrario, garder en mémoire que des formes topiques comme les collyres peuvent être à l'origine d'effets systémiques.

NB : par ex un trt collyre par des beta bloquant peut induire des effets systémiques : BAV, bradycardie, asthme...

Il ya beaucoup d'ATB en ophtalmologie qui contiennent des cyclines et qui sont contre indiqués chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans car ils provoquent une coloration jaunâtre des dents.

⇒ D'où l'intérêt d'instaurer un mécanisme de surveillance en collaboration avec un ophtalmologue.

Les différentes classes thérapeutiques :

I-Antipaludéens de synthèse

sont surtout utilisés comme anti malariques et comme anti-inflammatoires dits d'action lente.

se fixe dans tous les tissus en se liant avec les nucléoprotéines et les acides nucléiques intracellulaires.

Elle a une forte affinité pour les tissus pigmentés où elle s'accumule, surtout au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

Son élimination très lente explique la gravité de l'atteinte.

1-Chloroquine(Nivaquine)

Produit de référence des antipaludéens de synthèse. La rétinopathie est iatrogène, bilatérale, irréversible, sans possibilités thérapeutiques et évolue en plusieurs stades(donc une prévention est possible)

*1^{er} stade :Prémaculopathie : perte du reflet foveal (perte de l'aspect marron rougeâtre qui disparaît précocement en cas d'atteinte rétinienne)et modification de la répartition du pigment sous forme d'un fin pointillé ou de marbrures (AV 10/10).

On confirme le dysfonctionnement de la rétine par l'ERG (électro-rétinogramme) qui montre des altérations très précoces et infra-cliniques => il faut changer de molécules sinon on évoluera au stade suivant.

* 2ème stade : Stades incipiens : traduisant les premiers signes fonctionnels de l'intoxication : périfovéolopathie (l'atteinte ne touche pas le centre de la fovéa, elle touche la périphérie, puis forme un anneau au tour de la fovéa) pure, altération chromatique d'axe **bleu-jaune** et altération à l'ERG.

* 3ème stade : maculopathie confirmée : BAV, une gêne de la vision paracentrale,

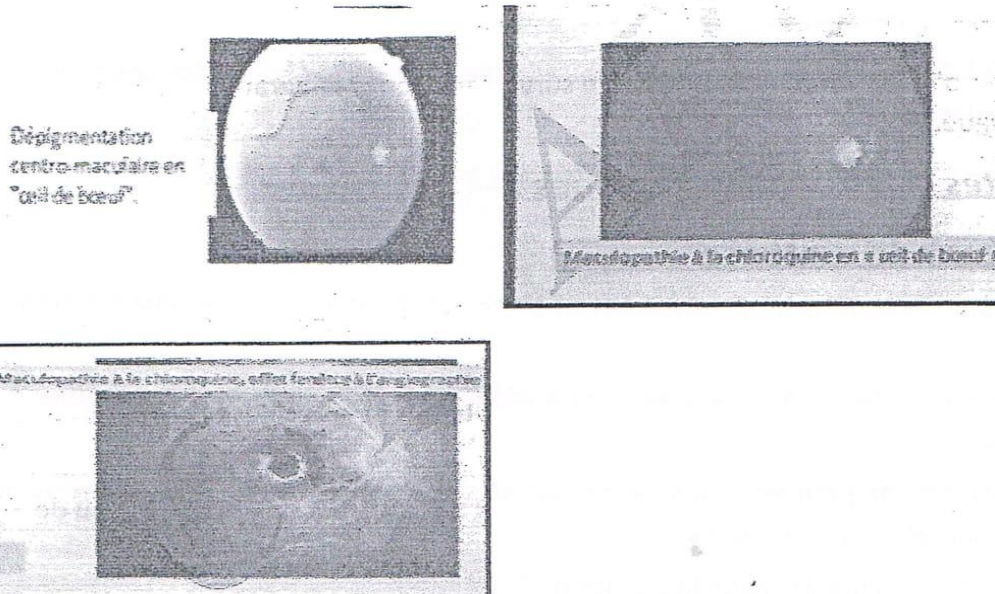
- un scotome de part et d'autre du point de fixation,

- une **dyschromatopsie** d'axe rouge-vert,

- l'épithélium prend l'aspect finement granuleux

- les limites de la macula deviennent floues et l'aspect en « barre d'escargot », puis l'image caractéristique en œil de bœuf (centre pigmenté et le pourtour dépigmenté).

=> stade irréversible +++



* 4ème : Rétinopathie évoluée :

elle survient en cas de poursuite du traitement, mais parfois aussi après l'arrêt de celui-ci

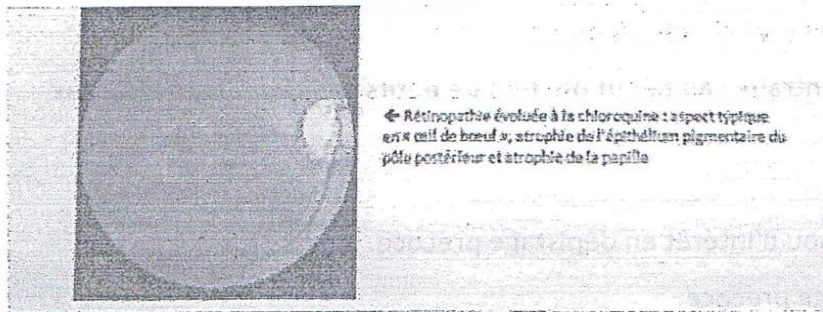
=> AV tjrs $< 1/10$ avec atrophie complète de EP maculaire

-Héméralopie

-Rétrécissement du champ visuel

-Extinction de l'ERG, précédant la cécité

- La dépigmentation s'installe en périphérie rétinienne: aspect poivre et sels
- le calibre des vaisseaux diminue et la papille s'atrophie.



Prévention de la rétinopathie aux APS :

L'évolution de la rétinopathie à l'arrêt des APS est le plus souvent la suivante:

- amélioration et régression parfois complète au stade incipiens;
- stabilisation au début du stade de maculopathie confirmée; ce qui est perdu est perdu,
- aggravation dans les formes évoluées;
- apparition et développement de la rétinopathie après la fin du traitement jusqu'à un délai de 7 ans :

*C'est une molécule qui est éliminée très lentement dans l'organisme , il faut attendre 7ans , et donc l'arrêt de l'APS ne signifie pas l'arrêt du suivi ophtalmologique, le patient n'est donc pas à l'abri d'une intoxication .

il faut souligner l'absence de traitement curatif efficace puisque des cellules rétinienne sont détruites.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de critères diagnostiques de la toxicité maculaire avant l'installation de certains déficits permanents . La détection de cette maculopathie doit donc être précoce au stade préclinique.

Facteurs de haut risque:

dose cumulée 1,8Kg ; Posologie > 3mg /Kg/j, durée du traitement > 5ans, obésité , Age > 65 ans.

insuffisance rénale ou hépatique (vitesse de catabolisme réduite), lésions maculaire préexistante (intoxication aux APS plus difficile à révéler)

=> lors du (formium), une perte du reflet fovéal qui survient à un âge plus précoce du à l'anneau et ca devient donc très difficile de détecter la lésion , d'où l'intérêt de réaliser une surveillance plus accrue par un examen de l'AV et un ERG .

Quand il ya une maculopathie, ce n'est pas cette dernière qui s'ajoute aux APS mais c'est le dg de l'intoxication qui devient plus difficile suite à la présence des signe de cette maculopathie(due à une myopie ou DMLA).

Les examens de base : AV, ex a la lampe à fente+ FO, grille d'Amsler (permet l'auto surveillance), vision des couleurs (déficit bleu/jaune),

CV automatisé sur les 10-20 centraux : au début on aura de petits scotomes paracentraux qui peuvent passer inaperçus .

Examens complémentaires :

Angiographie à la fluoréscine: peu d'intérêt en dépistage précoce.

EOG: peu d'intérêt en dépistage précoce.

ERG multifocal :permet le dépistage d'altérations fonctionnelles rétiniennes alors que les examens anatomiques d'imagerie (FO,angio, OCT...)peuvent être encore normaux.

examen initial (examens de base) lors des 3 premiers mois, ensuite en absence de

Modalités de surveillance :

Examen initial(examen de base) lors des 3 premiers mois, ensuite en absence de facteurs de risque : 1contrôle/an, en présence de facteurs de risque : 2contrôles/an.

Attitude en cas de toxicité:

Toute décision d'arrêt de traitement doit se faire en collaboration avec l'interniste; La pathologie pour laquelle sont prescrits les APS est alors un point clé,

s'il s'agit d'un lupus (avec un pronostic vital en jeu) => réduire la posologie et surveillance plus rapprochée.

Si polyarthrite rhumatoïde (éventail thérapeutique plus large, du méthotrexate aux anti TNF)=> arrêt des APS plus facile.

« on conseille une dose quotidienne inférieure à 4 mg/kg/j de chloroquine, soit 250 mg/j pour un sujet de 65 kg ayant des fonctions hépatiques et rénales normales. Ainsi, un traitement d'une dizaine d'années est possible avec un faible risque.

Ces règles s'appliquent principalement au traitement des collagénoses/La prophylaxie du paludisme nécessitant des doses beaucoup plus faibles, les cas de rétinopathies y sont rares et découlent d'un surdosage et/ou d'un manque de surveillance ».

2-Hydroxychloroquine (Plaquenil)

Elle possède une action anti-inflammatoire et antalgique plus forte que celle de la chloroquine dans les affections du collagène.

AUTRES EFFETS SECONDAIRES DES APS

pour la plupart, rares et réversibles l'arrêt du traitement:

— **la cornée :** il s'agit de dépôts épithéliaux blancs jaunâtres ou grisâtres, sans retentissement sur l'acuité visuelle ; de rares cas d'éblouissement ou de photophobie sont rapportés en cas de dépôts très nombreux ;

— **le cristallin :** de très rares opacités fines blanches sous-capsulaires. Sont décrites sans véritable retentissement sur l'acuité visuelle ;

— **la musculature extrinsèque :** une diplopie, exceptionnelle, peut être observée par atteinte de la musculature extrinsèque (neuromyopathie), après traitement prolongé. La chloroquine à une dose quotidienne d'au moins 500mg détermine, chez 40% des sujets, une parésie de l'accommodation qui débute 2 heures après l'ingestion de celle-ci, devient maximum entre la 4^e et la 6^e heure, puis disparaît en quelques heures. La rapidité d'évolution évoque une affinité réversible des APS pour certaines structures du corps ciliaire.

Elle est responsable de rétinopathies toxiques tout à fait semblables à celles de la chloroquine, mais avec une moindre fréquence.

elle impose la même surveillance qu'avec la chloroquine.

II-Antituberculeux

Ont une toxicité surtout le nerf optique:

1-ETHAMBUTHOL:

dose dépendante avec une incidence de 18% chez des patients recevant 35 mg/kg/j, de 2 % pour 25 mg/kg/jet un risque considéré comme faible pour des doses de 15mg/kg/j.

*actuellement on recommande 25mg/kg/j : une petite posologie réduit considérablement le risque de toxicité.

survient en moyenne 2mois après le début du traitement.

Le tableau clinique habituel est celui d'une neuropathie optique post traumatique :une baisse de la vision avec scotome central et dyschromatopsie initiale d'axe rouge-vert.

Parfois, l'atteinte initiale peut se résumer à un rétrécissement du champ visuel périphérique avec une acuité visuelle normale et quelquefois une hémianopsie bitemporale.

Lord d'une neuropathie médicamenteuse, le signe de Marcus Gunn qui est le principal signe des neuropathies optiques est difficile à réaliser car l'examen comparatif entre les 2 pupilles ne peut pas se faire , donc il perd de sa valeur .

Les critères du diagnostic des neuropathies optiques :

Dans un 1^{er} stade :BAV, amputation du champ visuel , perturbation de la vision des couleurs(dans 99,99% des cas , c'est dans l'axe rouge-vert), les maculopathies donnent des perturbations dans l'axe bleu-jaune , avec une papille normale.

Puis , si on ne traite pas .la papille devient blanche atrophiée.

L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement, avec guérison en quelques mois.

Une évolution défavorable, avec apparition d'une atrophie optique est possible.

On évitera ce produit en cas d'antécédents de neuropathie optique et on réduira les doses si la fonction rénale est altérée.

L'attention sera importante chez les patients alcoolo tabagiques diabétiques et lors des traitements conjoints par disulfirame(trt d'obésité), anti inflammatoires et antipaludéens de synthèse.

L'examen ophtalmologique précédera le début du traitement en appréciant notamment l'acuité visuelle, la vision des couleurs, le champ visuel et les fonds d'yeux. L'atteinte de la vision des couleurs précède en général celle de l'acuité visuelle.

Un deuxième examen sera réalisé entre le 15e et le 21e jour, puis un troisième au **2e mois** et ensuite tous les **2 mois**.

La survenue de la moindre modification exigera l'arrêt immédiat de ce Médicament.

2-Isoniazide:

est responsable de polynévrites, notamment des membres inférieurs mais aussi d'atteintes du nerf optique.

Ces atteintes ont été décrites lors de l'administration du médicament par voie orale, en intramusculaire ou lors d'injections intrathécales pour méningite tuberculeuse.

L'atteinte se caractérise par une baisse de l'acuité visuelle d'apparition secondaire;
un intervalle de temps < 2 mois+++ .

Lors d'une toxicité aux anti TBC, et lorsqu'on ignore quelle molécule est responsable, la chronologie est très importante :

Si l'atteinte dépasse les 2 mois => ethambutol
// // inférieure à 2 mois => isoniazide

Le fond d'oeil est souvent normal ; occasionnellement un œdème papillaire est signalé.

L'évolution à l'arrêt du traitement peut être favorable, se stabiliser ou évoluer vers l'atrophie optique.

L'association de ce médicament à l'éthambutol favoriserait la survenue des complications oculaires.

La vitaminothérapie de prévention ainsi que la surveillance ophtalmologique sont nécessaires (à chaque fois qu'on donne l'isoniazide il faut donner un complément vitaminique B1 B6 afin de prévenir ces neuropathies optiques)

L'adaptation exacte de la posologie pour chaque patient est indispensable afin de limiter la survenue des effets secondaires .

Le risque de développer des effets secondaires est d'autant plus important que la zincémie serait faible et que les patients sont acétyleurs lents.

- En cas de BAV chez un patient sous anti TBC < 2 mois , il faut commencer par arrêter l'isoniazide , ensuite suivre la patient , si l'AV continue à se détériorer il faut arrêter secondairement l'éthambutol.
- La prévention : pas de posologie excessive
Adapter la posologie au poids du patient
Faire attention aux patients à risque : insuff. rénale , ou prenant d'autres molécules potentiellement toxiques pour le nerf optique .

3-Streptomycine

surtout de toxicité cochléo-vestibulaire et plus rarement d'altération du nerf optique

Cette atteinte a été rapportée après administration intrathécale de streptomycine.

D'autres auteurs signalent simplement une neuropathie optique antérieure régressive à l'arrêt du traitement.

La posologie doit être strictement adaptée à la fonction rénale.

Autres effets secondaires des ANTI-TBC:

-troubles oculomoteurs: de rares cas de parésie oculomotrice ou d'hétérophories régressives ont

été signalés;

-surcharge conjonctivale: quelques cas d'hyperhémie conjonctivale et de blépharoconjunctivite ont été notés.

III-Anti-inflammatoires

ils associent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anti-inflammatoires d'action lente dont la D-pénicillamine et les sels d'or.

Atteinte du nerf optique :

Les AINS peuvent être divisés à ce jour en deux générations:

-première génération: les salicylés (aspirine...), les pyrazolés (phénylbutazone...), et les indolés (indométacine...);

-deuxième génération: les anthraniliques (acide niflumique), les oxicams (piroxicam) et les arylcarboxyliques (ibuprofène).

Les AINS engendreraient parfois des altérations du nerf optique antérieures ou rétrobulbaires et d'œdème papillaire associé ou non à une hypertension intracrânienne.

Le délai moyen d'apparition des anomalies du nerf optique est de 9 mois, plus long pour les dérivés pyrazolés et plus court pour les dérivés indolés.

La régression des troubles survient généralement 3 mois après l'arrêt du traitement et la guérison est le plus souvent complète.

Le problème concomitant d'une éventuelle sclérose multiple ou d'une neuropathie optique ischémique est envisagé.

*la D-pénicillamine est indiquée pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, et peut induire aussi une toxicité pour le nerf optique.

Atteinte rétinienne

*Indométacine

Chef de file des anti-inflammatoires indolés, sa toxicité rétinienne est peu fréquente. Une atteinte très sévère, survenue après 8 ans de traitement, pour une dose totale d'environ 550g, est publiée. On note alors une baisse de l'acuité visuelle à 3/10 qui se poursuit après l'arrêt du traitement, une héméralopie, une dyschromatopsie diffuse, un scotome central, des remaniements pigmentaires en mottes sur fond atrophique, spécialement dans la région maculaire et une apparence « d'œil de bœuf » à l'angiographie. La réponse électrophysiologique est abolie.

Les atteintes débutantes peuvent être réversibles

La toxicité pourrait apparaître à partir d'une dose cumulée de 45 g/an, et l'atteinte oculaire devrait être recherchée en cas de traitement prolongé.

*D-pénicillamine

Les atteintes rétiniennes sont peu fréquentes:

"hémorragies en flammèches péripapillaires,

*d décollement séreux bilatéral des maculas avec

*hémorragie choroïdienne ont été notés.

Autres atteintes des AINS

Le cristallin: des opacités cristalliniennes fines

sous-capsulaires antérieures sans retentissement sur l'acuité visuelle sont observées avec les sels d'or.

La cornée: des dépôts épithéliaux cornéens réversibles à l'arrêt du traitement sont décrits avec

L'indométacine ainsi qu'avec les sels d'or.

Le syndrome sec:

"un cas de sécheresse oculaire est rapporté lors d'un traitement par D-pénicillamine.

Etudes de 2001 Sur les seize patients, deux kératites sévères, trois ulcérations cornéennes, six

ramollissements cornéens ou scléaux et cinq perforations cornéennes avérées ont été observés.

Les facteurs de risque de complications ophtalmologiques des AINS locaux semblent donc d'après

cette série comprendre les conditions qui prédisposent au ramollissement cornéen, l'utilisation

conjointe de corticoïdes locaux et l'existence d'une kératite dans la période post-opératoire précoce.

Surveillance ophtalmologique : +++

L'atteinte ophtalmologique est rare; devant l'apparition d'un trouble visuel, l'examen ophtalmologique avec des explorations complémentaires est nécessaire, à la recherche d'une atteinte rétinienne ;

pas d'AINS chez les patients souffrant de neuropathie ou d'oedème papillaire, quelle qu'en soit la cause.

=>Canthaxanthine (dérivés de la vit A) , trt de l'acnée

le détermine une rétinopathie en « paillettes d'or » constituée d'une multitude de fines particules refringentes, de taille variable, de couleur jaune, qui se répartissent progressivement en un large anneau au tour de la macula dans les couches internes de la rétine. Le retentissement visuel est minime, même en cas d'utilisation prolongée.

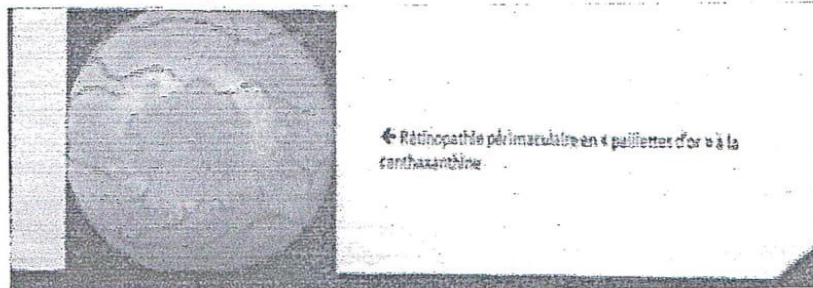
La probabilité d'une rétinopathie est de 50% pour une dose cumulée de 37 g et de 100% pour une dose cumulée de 60 g.

-Divers facteurs favorisent l'installation de cette surcharge: hypervitaminose A
prescription concomitante de β -carotène (Phénorot), hypertonie oculaire, atteinte préexistante de l'épithélium pigmentaire (épithéliopathie rétinienne diffuse) et occlusion veineuse.

-La disparition des cristaux après l'arrêt du traitement est très lente et demande de 2 à 7 ans parfois plus.

-La prévention nécessite un examen ophtalmologique après 2 mois de traitement.

***Rétinopathie périmaculaire en paillettes d'or à la Canthaxanthine.



Diapo Info++

Isotrétinone:

héméralopie

L'isotrétinoïne entre probablement en compétition avec les autres formes de vitamine A en perturbant leur transformation mutuelle. Cela conduit à une hypovitaminose.

La baisse de la vision nocturne est un handicap et elle doit être connue pour certaines professions exposées. Un bilan est nécessaire en cas de troubles retrouvés d l'interrogatoire.

Syndrome sec

-effet II bien connu

. Elle peut régresser ou persister malgré l'arrêt du traitement. Le mécanisme serait probablement lié des modifications de la qualité et/ou de la quantité de la composante lipidique du film lacrymal, en rapport avec l'action atrophiante de ce médicament sur les glandes sébacées.

Le cristallin : des opacités sous-capsulaires postérieures transitoires et des opacité sous-capsulaires antérieures persistantes 2 ans après l'arrêt de l'isotrétinoïne sont décrites.

III- Médicament à visée cardiovasculaire

nerf optique

1-Amiodarone (neuropathie optique ischémique)

Donne des dépôts qui peuvent se retrouver au niveau du cristallin et des opacités au niveau de la cornée=> aspect en feuille de fougère.

Un œdème papillaire et une hypertension intracrânienne

Le délai d'apparition de l'atteinte du nerf optique varie de 1 à 72 mois

Après arrêt ou diminution de l'amiodarone, la vision est le plus souvent favorable en quelques semaines avec fréquemment un rétrécissement modéré séquellaire du champ visuel. Cette évolution est parfois mauvaise, avec constitution ou aggravation de l'atrophie optique.

L'histologie met en évidence une accumulation d'inclusions lamellaires intracytoplasmiques, principalement dans les axones de grand diamètre, qui induirait un œdème papillaire par blocage du flux axoplasmique ou une neuropathie optique rétrobulbaire.

2-Maleate de perhexiline

L'œdème papillaire serait présent dans la moitié des observations de polynévrites périphériques caractérisées par une démyélinisation segmentaire mais il peut exister isolément après un délai de plusieurs mois.

La baisse de vision est modérée au début. Un engorgement vasculaire péripapillaire avec hémorragies en flammèches évoque parfois une occlusion de la veine centrale de la rétine. Une élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien, souvent soupçonnée, est parfois retrouvée.

La régression à l'arrêt du traitement n'est pas toujours complète et il peut y avoir une pleur du secteur temporal de la papille.

Aussi est-il recommandé, entre autres, de contrôler périodiquement l'acuité visuelle et le fond d'œil.

Atteinte cristallinienne :

L'amiodarone est responsable de l'apparition de dépôts fins sous capsulaires, blanchâtres, sans un véritable retentissement sur l'AV.

atteinte cornéenne :

les dépôts épithéliaux apparaissent après une période de 4 mois de trt.

aspect caractéristique d'une feuille de fougère.

Diapo Info ++

Atteinte cristallinienne

AMIODARONE est responsable de l'apparition de dépôts fins sous-capsulaires antérieurs, blanchâtres, sans véritable retentissement sur l'acuité visuelle*

Atteinte cornéenne :

Amiodarone

Les dépôts épithéliaux apparaissent après une période moyenne de 4 mois de traitement journalier pour former une « cornea verticillata ».
Ils évoluent en trois stades :

- 1 → fins dépôts brun jaunâtre dessinant une ligne horizontale dans l'aire de la fente palpébrale.
- 2 → dépôts plus importants en lignes épaisses avec des ramifications en « moustache de chat ».
- 3 → nombreuses lignes en « feuille de fougère » s'étendant dans l'aire pupillaire.

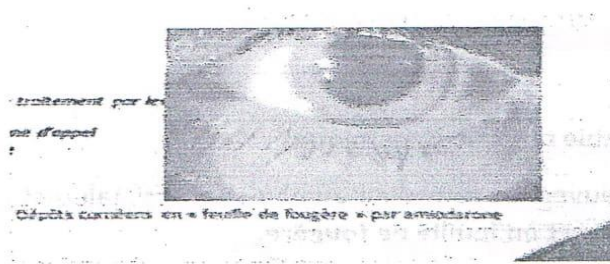
Totalement asymptomatiques, aucune indication à arrêter le traitement

Surveillance ophtalmologique proposée en cas de traitement par les médicaments à visée cardiovasculaire :

un examen ophtalmologique est conseillé en cas de signe d'appel oculaire ou lors de toute manifestation indésirable liée au traitement.

Dépôts cornéens en « feuille de fougère » par amiodarone





Surveillance ophtalmo proposée en cas de trt les médicaments à visée cardiovasculaire :

Un examen ophtalmo est conseillé en cas de signe d'appel oculaire ou lors de toute manifestation indésirable liée au trt .

IIII-Phénothiazines

Nous prendrons comme exemple la chlorpromazine et la thioridazine.

Atteinte rétinienne

1-Chlorpromazine

provoquent, après une longue période d'administration, un aspect brunâtre de la macula, par dépôt de lipofusine dans les cellules ganglionnaires de la rétine.

Cette coloration maculaire est sans retentissement fonctionnel.

L'effet toxique sur la rétine dépendrait d'une atteinte des mélanocytes uvéaux et de l'épithélium pigmentaire qui ont une affinité pour les molécules possédant une chaîne diaminée comme la thioridazine et la chlorpromazine.

La chlorpromazine a été longuement prescrite dans les états schizophréniques et les patients, après

un traitement prolongé, ont rarement présenté une perturbation de leur vision ou de leur électrophysiologie.

Quelques cas de rétinopathie pigmentaire ont été rapportés, souvent chez des sujets âgés où la

chlorpromazine était fréquemment associée à d'autres phénothiazines, principalement la thioridazine.

ATTEINTE CRISTALINIENNE

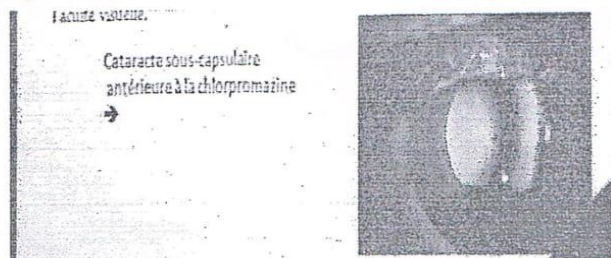
=>Chlorpromazine (Largactil)

elle a une action photosensibilisante et entraîne la formation d'opacités poussiéreuses finement granulaires dans l'aire pupillaire, d'abord sous la capsule antérieure, puis dans le cortex antérieur adjacent.

L'atteinte cristallinienne survient lentement chez 25 % des patients recevant pendant une dizaine d'années au moins 300 mg/j et elle engendre rarement une baisse de l'acuité visuelle.

***Cataracte sous-capsulaire antérieure avec un aspect étoilé à la chlorpromazine

⇒ Intérêt d'une surveillance .



IIIIII- Contraceptifs oraux

(neuropathie optique ischémique)

L'imputabilité des contraceptifs oraux dans la survenue de troubles ophtalmologiques est très Controversée.

Les symptômes ophtalmologiques surviennent le plus souvent dans le cadre d'accidents vasculaires cérébraux ou de migraines chez des patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle et/ou

d'accidents ischémiques transitoires et/ou de migraines.

Ce qu'il faut retenir :

- toxicité rétinienne des APS
- toxicité du nerf optique des neuropathies optiques
- les AINS peuvent induire plusieurs complications rétiniennes : syndrome sec oculaire+++ , opacités du cristallin
- trt des acnées par des anti vit A=> rétinopathies toxiques
- la surveillance de ces rétinopathies optiques débute 2mois après le début du trt
- les patients sous cordarone =>neuropathies optiques toxiques ischémiques, aspect pathognomonique en feuille de fougère
- les contraceptifs oraux peuvent aussi induire ces neuropathies optiques toxiques
- les CRC peuvent induire une cataracte , un glaucome cortisonique par voie générale(à long terme doivent subir une surveillance tous les 6mois) ou locale(suivi ophtalmologique tous les 3mois, car cette voie induit plus d'effets secondaires) .

AUTRES MÉDICAMENTS

α-bloquants

Une hyposécrétion lacrymale dite neurovégétative est décrite avec ces médicaments, ainsi que de rares décalages oculomoteurs.

Ciclosporine

Parmi les nombreux effets secondaires de cette molécule, on note des hallucinations visuelles ainsi qu'une cécité corticale transitoire faisant partie d'un tableau d'intoxication avec confusion.

Antiépileptiques

Des déficits oculomoteurs à type d'ophtalmoplégie ainsi que des mouvements anormaux (nyctagmus, anomalie de la poursuite oculaire) sont rapportés

Conclusion

flexion sur le rôle causal (l'imputabilité) du médicament se construit autour d'éléments biologiques d'une part, et de l'analyse de l'ensemble des causes possibles et de leur probabilité d'autre part.

l'analyse chronologique consiste tout simplement à s'assurer que les premiers signes de la pathologie qu'on observe sont bien survenus après le début du traitement, et non avant.

à regarder si la régression survient de façon parallèle à l'arrêt du médicament, ce sera un argument de poids en faveur d'une relation de causalité ; ce n'est pas la preuve certaine, sauf si la régression spontanée d'une telle pathologie est très inhabituelle.

merait disposer de signes particuliers, cliniques ou biologiques, qui signeraient une pathologie médicamenteuse.

heureusement, de tels signes n'existent pas.

devant tout événement médical qu'on soupçonne d'être un effet indésirable médicamenteux, si on veut faire la preuve du rôle du médicament, il faudra faire la preuve que *la majorité des autres causes possibles est écartée.*