

À PROPOS DE L'AUTEUR



DIMA KALACHE, M.D. : La Dre Kalache a fait ses études de médecine et sa résidence en ophtalmologie à l'Université McGill. Elle a ensuite obtenu une bourse (fellowship) pour effectuer des recherches sur le glaucome et la chirurgie avancée du segment antérieur à l'Université de Toronto. Elle travaille actuellement à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé à Laval, au Québec, et est chargée de cours à l'Université McGill.

Le glaucome d'origine médicamenteuse (toxique)

Dima Kalache, M.D.

Le glaucome est la principale cause de cécité irréversible dans le monde et la deuxième cause de cécité en général. La prévalence du glaucome est d'environ 3 % dans la population mondiale¹. Étant donné que l'âge constitue un facteur de risque du développement du glaucome, l'augmentation de l'espérance de vie dans le monde sera probablement associée à une augmentation de la prévalence de l'affection. De même, les progrès de la médecine et le vieillissement de la population ont entraîné une augmentation de la polypharmacie. Près des deux tiers de tous les adultes américains âgés de 40 à 64 ans et 90 % des personnes de 65 ans et plus se sont vus prescrire au moins cinq médicaments à la fois².

Malheureusement, lors de l'évaluation des patients atteints de glaucome, il arrive que les médecins négligent les médicaments systémiques et se concentrent uniquement sur les médicaments topiques. Or, il a été démontré que de nombreux médicaments systémiques provoquent ou aggravent le glaucome³. Par conséquent, l'augmentation de la polypharmacie et son effet sur le glaucome doivent être mieux compris afin de réduire le fardeau mondial du glaucome.

Le glaucome d'origine médicamenteuse, ou glaucome toxique, est une forme de glaucome secondaire qui se distingue par le mécanisme à l'origine de l'affection : un glaucome à angle ouvert ou à angle fermé. L'incidence générale du glaucome d'origine médicamenteuse demeure inconnue.

LE GLAUCOME À ANGLE OUVERT D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE :

Corticostéroïdes

Les médicaments les plus souvent à l'origine du glaucome à angle ouvert sont les corticostéroïdes. Les corticostéroïdes sont utilisés autant par voie systémique que par voie locale pour leurs propriétés anti-inflammatoires. On observe le plus souvent le glaucome induit par les corticostéroïdes après l'utilisation de gouttes topiques ou après des injections périoculaires ou intraoculaires. Il peut toutefois survenir après une utilisation intranasale, par inhalation, systémique et dermatologique⁴.

Un traitement systémique entraîne généralement une augmentation bilatérale de la pression intraoculaire (PIO), tandis qu'un traitement topique entraîne généralement une augmentation de la pression intraoculaire dans l'œil traité (bien qu'elle puisse être bilatérale). Les indications courantes pour l'utilisation de corticostéroïdes en gouttes oculaires sont l'uvéite antérieure et l'inflammation postopératoire. La cortisone est également utilisée en injections péribulbaires et intravitréennes pour traiter l'inflammation et l'œdème maculaire, respectivement. Évidemment, les injections intravitréennes de stéroïdes entraînent la plus forte augmentation aiguë de la pression intraoculaire. Viennent ensuite les injections péribulbaires et enfin les gouttes oculaires topiques. Les corticostéroïdes systémiques sont également prescrits pour la prise en charge de nombreuses maladies auto-immunes, tandis que

les injections locales de stéroïdes sont souvent utilisées pour gérer la douleur dans les cas de maladies rhumatologiques ou orthopédiques. Bien que l'utilisation systémique de stéroïdes soit moins susceptible de provoquer un glaucome, lorsque celui-ci survient, il ne dépend ni de la dose ni de la durée du traitement⁵.

Physiopathologie du glaucome induit par les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes augmentent la PIO en provoquant des effets structurels et fonctionnels sur le système d'écoulement du réseau trabéculaire. Cela se produit par une production accrue ainsi qu'une diminution de la destruction de la matrice extracellulaire du réseau trabéculaire. L'augmentation du dépôt de glycosaminoglycanes dans le réseau trabéculaire qui en résulte, ainsi que l'activité réduite des métalloprotéinases matricielles pour éliminer les débris, augmentent la résistance à l'écoulement aqueux, ce qui entraîne une augmentation de la PIO⁴.

Épidémiologie du glaucome induit par les corticostéroïdes

Le déclenchement et la gravité de l'augmentation de la PIO dépendent du type d'utilisation des corticostéroïdes, de leur fréquence, de leur durée, de leur localisation, ainsi que des facteurs de risque du patient. L'augmentation de la PIO se manifeste généralement de deux à six semaines après l'utilisation de stéroïdes topiques; cependant, elle peut survenir plus tôt, notamment chez les patients ayant des antécédents connus de glaucome ou une prédisposition à cette affection avant même l'application de corticostéroïdes.

On appelle les patients chez qui l'on observe une augmentation de la pression intraoculaire après l'application de corticostéroïdes des « répondeurs aux stéroïdes ». Les patients atteints d'un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) sous-jacent présentent un risque beaucoup plus élevé de réponse significative aux stéroïdes. Par ailleurs, des études ont démontré que des antécédents familiaux de glaucome, de diabète sucré et de maladies du tissu conjonctif, comme la polyarthrite rhumatoïde, peuvent augmenter le risque de réponse aux stéroïdes (**Tableau 1**). De plus, les personnes âgées et les enfants de moins de six ans sont plus susceptibles de présenter une réponse aux stéroïdes⁴.

Des recherches ont démontré trois degrés de réponse aux stéroïdes dans la population de patients^{6,7}.

- 1) Bons répondeurs (4 à 6 % de la population)
 - a. PIO supérieure à 31 mm Hg ou augmentation de plus de 15 mm Hg par rapport à la pression de référence

- 2) Répondeurs modérés (~30 à 33 % de la population)
 - a. PIO entre 25 et 31 mm Hg ou augmentation de 6 à 15 mm Hg par rapport à la pression de référence
- 3) Non-répondeurs (~60 à 66 % de la population)
 - a. PIO inférieure à 20 mm Hg ou augmentation de moins de 6 mm Hg par rapport à la pression de référence

Diagnostic et traitement

Comme pour le glaucome à angle ouvert, les patients atteints de glaucome induit par les stéroïdes sont souvent asymptomatiques. Ainsi, la première étape avant d'amorcer le traitement consiste à diagnostiquer l'affection. Il est important que le clinicien connaisse les risques associés au glaucome induit par les corticostéroïdes et assure un suivi étroit afin de prévenir les dommages irréversibles dus au glaucome. Le suivi suggéré doit comprendre des mesures initiales de la PIO, suivies de mesures ultérieures après deux semaines, puis toutes les quatre à six semaines pendant environ trois mois, puis deux fois par an si la réponse initiale aux stéroïdes a été écartée⁸.

La cessation du traitement par l'agent en cause, dans ce cas-ci le corticostéroïde, constitue la première étape. L'arrêt du médicament entraîne généralement une diminution de la PIO en deux à quatre semaines, mais cela peut prendre jusqu'à deux mois. La durée de l'utilisation des corticostéroïdes peut également dicter le temps nécessaire pour que la PIO revienne à la valeur de référence, ainsi que sa réversibilité potentielle⁸. S'il n'est pas possible d'arrêter complètement le corticostéroïde, le passage à un corticostéroïde moins puissant ou la diminution de la fréquence peut aider à réduire la PIO. Le traitement du glaucome, qu'il soit médical ou chirurgical, peut également s'avérer nécessaire si la pression ne revient pas à la valeur de référence ou en cas d'évolution.

Injections intravitréennes d'anti-FCEV

On a souvent recours aux injections intravitréennes répétitives d'anti-FCEV pour traiter de nombreuses maladies de la rétine, notamment l'œdème maculaire diabétique, la dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, ainsi que la néovascularisation de la rétine d'origine ischémique.

On sait fort bien qu'il y a une augmentation de la pression intraoculaire immédiatement après l'injection intravitréenne en raison d'un effet de volume⁹. Il semblerait que la PIO moyenne dans la minute suivant l'injection soit supérieure à 40 mm Hg; cependant, cette augmentation est souvent transitoire et bien tolérée par la plupart des patients⁹.

INCIDENCE DE LA RÉACTION AUX STÉROÏDES (%)			
	NON-RÉPONDEURS	RÉPONDEURS MODÉRÉS	BONS RÉPONDEURS
Population normale	60	35	5
Glaucome primitif à angle ouvert (GPAO)	0	10	90
Antécédents familiaux de GPAO	20	50	30

Tableau 1 : Réponse aux stéroïdes des yeux non glaucomateux, glaucomateux et possiblement glaucomateux; d'après Phulke S. et coll, 2017

Néanmoins, des injections répétées d'anti-FCEV peuvent conduire à une augmentation soutenue de la pression intraoculaire¹⁰. Selon les données d'une méta-analyse récente, la prévalence d'une augmentation soutenue de la PIO (> 25 mm Hg) après des injections d'anti-FCEV est d'environ 5 %¹¹. Par ailleurs, cette augmentation soutenue de la PIO peut être liée à la dose. Plusieurs études ont démontré que les patients recevant au moins sept injections par an ont une prévalence plus élevée d'augmentation soutenue de la PIO que ceux qui en reçoivent trois ou moins¹².

Physiopathologie

De nombreux facteurs peuvent contribuer à la formation d'un glaucome après des injections intravitréennes. L'élévation chronique de la PIO pourrait être liée à des lésions répétées et continues du réseau trabéculaire en raison d'un volume élevé, à des altérations des niveaux des modulateurs de la vasodilatation du réseau trabéculaire tels que l'oxyde nitrique, aux effets toxiques des médicaments ou de leur administration, ou à des lésions inflammatoires¹².

Traitement

Il est important de surveiller attentivement l'augmentation soutenue de la PIO après des injections intravitréennes répétées pour éviter l'aggravation du glaucome. Pour ce faire, il suffit de surveiller la PIO et d'effectuer des examens d'imagerie des fibres nerveuses rétinienues. Un traitement

préalable avec des gouttes anti-glaucome peut aussi être utilisé pour abaisser la pression intraoculaire immédiatement après l'injection ainsi que 20 minutes plus tard. Ce traitement pourrait être considéré comme une procédure standard chez les patients ayant des injections répétées. Par ailleurs, il est possible d'effectuer une paracentèse de la chambre antérieure pour abaisser la pression intraoculaire après l'injection¹². Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si un plus petit nombre d'injections selon un protocole « traitement et prolongement » (treat-and-extend) ou une molécule anti-FCEV de taille inférieure pourrait aider à réduire les pics de PIO et l'élévation soutenue de la PIO après l'injection¹².

LE GLAUCOME À ANGLE FERMÉ D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE :

Le glaucome à angle fermé survient lorsqu'il y a obstruction physique de l'angle d'écoulement. Deux mécanismes sont à l'origine de cette obstruction : une traction antérieure ou une poussée postérieure de l'iris vers l'angle.

Le glaucome à angle fermé causé par une traction antérieure se produit lorsque l'iris est tiré vers l'avant et qu'il bloque l'angle en raison de la formation de membranes ou de synéchies, ce qui complique l'écoulement aqueux. Ce phénomène s'observe dans les cas de glaucome néovasculaire, d'uvéite et d'incrustation fibreuse/de décroissance épithéliale.

Le mécanisme de poussée postérieure se produit lorsque le diaphragme de l'iris/cristallin est poussé par une force dirigée vers l'avant pour provoquer le blocage de l'angle (**Figure 1**). Les facteurs de risque d'un angle fermé comprennent une chambre antérieure peu profonde, des yeux courts, un iris plateau, une élévation du cristallin ou un grand cristallin, des tumeurs et des décollements/épanchements choroïdiens. Il semblerait que le glaucome d'origine médicamenteuse puisse être dû à une rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin ou à une dilatation pupillaire qui entraîne la fermeture de l'angle d'écoulement. Par conséquent, **tout** médicament systémique qui dilate les pupilles présente un risque accru de provoquer une fermeture de l'angle chez les patients dont les angles sont déjà étroits et les chambres antérieures, peu profondes. De plus, comme ces médicaments sont administrés par voie orale, ils peuvent potentialiser le glaucome à angle fermé bilatéral. Les patients peuvent présenter des symptômes et se plaignent souvent de douleurs oculaires, d'une vision floue, de maux de tête, ainsi que de nausées et de vomissements dus à l'augmentation aiguë de la PIO.

1) Sulfamides

Les sulfamides suivants sont associés au glaucome à angle fermé : l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé comme diurétique et ironiquement utilisé en ophtalmologie pour abaisser la pression intraoculaire; l'hydrochlorothiazide, un médicament antihypertenseur, et le cotrimoxazole, un antibiotique souvent prescrit pour traiter les infections urinaires. Le topiramate, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique classé en tant que

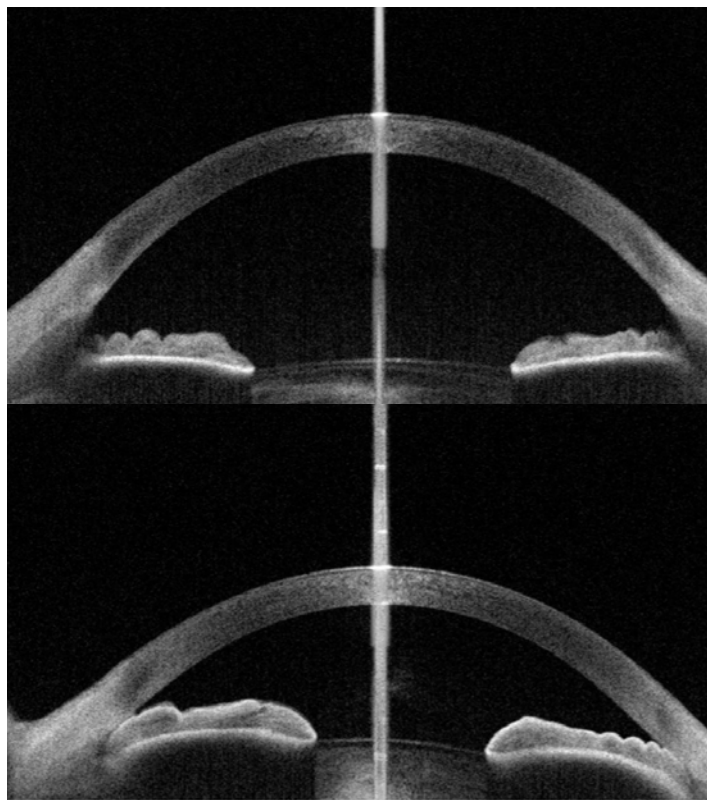


Figure 1 : A) TCO du segment antérieur d'un angle ouvert; B) TCO du segment antérieur d'un angle fermé et d'une chambre antérieure étroite. Les patients dont les angles sont fermés présentent un risque plus élevé de fermeture aiguë de l'angle en cas de glaucome d'origine médicamenteuse; photo reproduite avec l'aimable autorisation de Hady Saheb, M.D., M.P.H.

monosaccharide avec substitution de sulfamate, fréquemment utilisé comme antiépileptique, est le plus souvent associé à l'induction d'un glaucome à angle fermé.

Il est possible que les sulfamides provoquent un glaucome à angle fermé par le biais d'un œdème et d'une expansion du corps ciliaire qui entraîne une laxité zonulaire. C'est ce qui causerait une rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin vers l'avant, entraînant par le fait même une fermeture de l'angle¹³. Ce phénomène peut se produire dès deux semaines après le début du traitement médicamenteux¹⁴. En raison de son mécanisme d'action, il n'y a pas de blocage pupillaire connexe et l'iridotomie n'est pas efficace pour traiter la fermeture de l'angle dans ces cas. Par conséquent, pour régler la fermeture de l'angle induite par les sulfamides, il faut cesser le médicament et traiter la pression au moyen d'un traitement médical ou chirurgical. Des études portant sur des rapports de cas ont montré que si le problème est détecté et traité à temps, l'arrêt du médicament peut entraîner une amélioration de la pression intraoculaire en quelques heures ou quelques jours, évitant ainsi l'aggravation du glaucome¹⁴.

2) Antidépresseurs

La fluoxétine, la paroxétine, la fluvoxamine (tous des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) et la venlafaxine (un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline) ont été associées au glaucome à angle fermé. Le mécanisme exact de la fermeture de l'angle avec ces médicaments demeure inconnu, mais il serait possiblement dû aux effets anticholinergiques de ces médicaments ou à la dilatation des pupilles causée par l'augmentation du taux de sérotonine. La fermeture aiguë de l'angle peut survenir peu de temps après le début de la prise de ces médicaments, mais aussi après plusieurs jours¹⁵. Le traitement de la fermeture aiguë de l'angle dans ces cas nécessite l'arrêt de l'antidépresseur et la réalisation d'une iridotomie périphérique au laser pour supprimer tout blocage pupillaire.

3) Antihistaminiques

Les antihistaminiques, comme la ranitidine, sont des antagonistes des récepteurs H1 ou H2 utilisés pour traiter les allergies, dont la conjonctivite allergique. Ils ont un faible effet anticholinergique qui provoque une dilatation des pupilles et peut causer un glaucome à angle fermé chez les patients à risque¹⁵. Le traitement du glaucome nécessite l'arrêt du médicament et la baisse de la pression intraoculaire par iridotomie périphérique au laser ou par des médicaments topiques contre le glaucome.

4) Anticholinergiques

Les anticholinergiques, comme l'atropine et la disopyramide, sont utilisés pour traiter les arythmies cardiaques. L'effet anticholinergique de ces médicaments provoque une mydriase, puis un blocage pupillaire et un glaucome à angle fermé chez les patients à risque¹⁵. Le traitement du glaucome nécessite l'arrêt du médicament et la baisse de la pression intraoculaire par iridotomie périphérique au laser ou par des médicaments topiques contre le glaucome.

5) Anticoagulants

La warfarine et d'autres anticoagulants peuvent augmenter le risque de décollements choroïdiens hémorragiques (spontanés ou post-traumatiques) pouvant mener à une poussée postérieure du diaphragme de l'iris/cristallin vers l'avant, entraînant ainsi un glaucome à angle fermé¹⁵. Le traitement nécessite l'arrêt de l'anticoagulant, si possible, en plus du traitement médical du glaucome. Le drainage de l'hémorragie choroïdienne peut être indiqué dans certains cas. Puisqu'il n'y a pas de blocage pupillaire connexe, l'iridotomie périphérique est inefficace dans la prise en charge d'une attaque aiguë.

CONCLUSION

Les lésions caractéristiques du nerf optique causées par le glaucome, avec ou sans pression intraoculaire élevée, ne peuvent être différenciées par leur mécanisme. Il arrive donc que le glaucome secondaire d'origine médicamenteuse imite le glaucome primitif (angle ouvert ou fermé). En outre, comme il a été mentionné précédemment, les patients atteints de glaucome d'origine médicamenteuse peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Par conséquent, lors de l'évaluation d'un patient potentiellement atteint d'un glaucome, il est impératif que le médecin examine la liste complète des médicaments du patient en prêtant une attention particulière à ceux qui peuvent provoquer un glaucome, afin de prendre en charge la maladie de manière appropriée.

CATÉGORIE DE MÉDICAMENTS	EXEMPLE DE MÉDICAMENT	MÉCANISME DU GLAUCOME	TRAITEMENT
Corticostéroïdes	Dexaméthasone Prednisone	Glaucome à angle ouvert – Résistance accrue de la voie d'écoulement	Arrêt de l'agent +/- traitement médical ou chirurgical
Anti-FCEV	Bévacizumab Ranibizumab Aflibercept	Glaucome à angle ouvert — Endommage le réseau trabéculaire par des injections répétées	Baisse de la PIO avant l'injection par des médicaments topiques contre le glaucome et/ ou paracentèse de la chambre antérieure
Sulfamides	Acétazolamide Topiramate	Glaucome à angle fermé – Épanchements choroïdiens et du corps ciliaire menant à une rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin	Arrêt de l'agent +/- traitement médical ou chirurgical
Antidépresseurs	Fluoxétine Paroxétine Fluvoxamine Venlafaxine	Glaucome à angle fermé – Blocage pupillaire	Arrêt de l'agent et iridotomie périphérique au laser +/- traitement médical du glaucome
Antihistaminiques	Cimétidine Ranitidine	Glaucome à angle fermé – Blocage pupillaire	Arrêt de l'agent et iridotomie périphérique au laser +/- traitement médical du glaucome
Anticoagulants	Warfarine	Glaucome à angle fermé – Rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin	Arrêt de l'agent + traitement médical +/- chirurgical

Tableau 2 : Les catégories de médicaments et leurs effets sur le glaucome; avec l'aimable autorisation de Dima Kalache, M.D.

Références

1. Flaxman, S. R. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* 5(12), e1221–e1234 (2017).
2. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70:989–95.
3. Ah-Kee, Elliott Yann et al. "A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists." *Qatar medical journal* vol. 2015,1 6. 10 May. 2015. doi:10.5339/qmj.2015.6
4. Feroze KB, Khazaeni L. Steroid Induced Glaucoma. [Updated 2022 Mar 1]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430903/>
5. Godel V, Feiler-Ofry V, Stein R. Systemic steroids and ocular fluid dynamics. II. Systemic versus topical steroids. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1972;50(5):664–676
6. Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1965 Apr;4:198–205
7. Armaly MF. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1965 Apr;4:187–197
8. Espildora J, Vicuna P, Diaz E. Cortisone-induced glaucoma: a report on 44 affected eye. *J Fr Ophthalmol*. 1981;4(6-7):503–508.
9. Frenkel, R. E., Mani, L., Toler, A. R. & Frenkel, M. P. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injections in patients with and without glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 143, 1034–1035 (2007).
10. Good, T. J., Kimura, A. E., Mandava, N. & Kahook, M. Y. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br. J. Ophthalmol*. 95, 1111–1114 (2011).
11. Zhou Y, Zhou M, Xia S, et al. Sustained elevation of intraocular pressure associated with intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39301.
12. Levin, Ariana M. MD*; Chaya, Craig J. MD*; Kahook, Malik Y. MD†; Wirostko, Barbara M. MD, FARVO* Intraocular Pressure Elevation Following Intravitreal Anti-VEGF Injections: Short- and Long-term Considerations, *Journal of Glaucoma*: December 2021 - Volume 30 - Issue 12 - p 1019-1026
13. Fan JT, Johnson DH, Burk RR. Transient myopia, angle-closure glaucoma, and choroidal detachment after oral acetazolamide *Am J Ophthalmol* 1993 Jun; 115 (6): 813-4
14. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. 81. *Ophthalmology* 2003.
15. Tripathi et al. Drug Induced Glaucomas Mechanism and Management. *Drug Safety* 2003; 26 (11): 749-767
16. Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;11(2):67-72. doi:10.5005/jp-journals-10028-1226