



NEUROPATHIE OPTIQUE À L'ETHAMBUTOL

Kriet.M ⁽¹⁾, Bouia.Y ⁽¹⁾, Bouchentouf. R ⁽²⁾, Aitlhaj.L ⁽¹⁾, Bennouk.Y ⁽¹⁾, Oubaaz.A ⁽³⁾

(1)Service d'Ophtalmologie Hôpital Avicenne – Marrakech

(2)Service de Pneumologie Hôpital Avicenne – Marrakech

(3)Service d'Ophtalmologie HMI Med V - Rabat

RESUME :

Introduction : La neuropathie optique est une complication sévère et connue de l'éthambutol et reste d'actualité avec la recrudescence des cas de tuberculose. Elle est la toxicité majeure de l'éthambutol, sa réversibilité n'est pas toujours possible à l'arrêt du traitement. Nous rapportons le cas d'un patient, mal surveillé, présentant une neuropathie optique toxique à l'éthambutol.

Description de cas : Nous rapportons le cas d'un patient de 29 ans ayant été adressée pour une baisse d'acuité visuelle bilatérale profonde rapidement progressive après quelques mois du traitement par Ethambutol associé aux trois autres antituberculeux. L'examen retrouvait une acuité visuelle corrigée de 1/10 P14 à l'œil droit et 2/10 P10 faible à l'œil gauche, une atrophie optique bilatérale et un scotome caeco-central bilatérale au relevé du champ visuel.

Résultats : Le diagnostic d'une neuropathie optique toxique fut posé sur des arguments cliniques et explorations para cliniques, notamment la neuro imagerie, le champ visuel, la vision des couleurs et les potentiels évoqués visuels. L'arrêt de l'éthambutol fut vivement conseillé, aucun complément thérapeutique ne fut prescrit. Aucune amélioration du champ visuel ou de l'acuité visuelle n'était notée lors de l'examen de contrôle ophtalmologique réalisé 2 mois plus tard.

Discussion : L'évolution favorable de la neuropathie optique de l'éthambutol n'est pas fréquente surtout si le traitement est mal surveillé. Ce patient n'a pas bénéficié d'une surveillance ophtalmologique du traitement anti bacillaire et surtout le risque était plus grande que le patient a présenté une rechute qui a nécessité la reprise de triple association et l'adjonction de l'éthambutol pendant 9 mois.

Conclusion : La surveillance régulière des patients sous Ethambutol doit être rigoureuse avec la réalisation d'une acuité visuelle, FO, d'un champ visuel central et d'une vision des couleurs préthérapeutique, à un mois puis tous les deux mois. La moindre anomalie confirmée doit faire arrêter le traitement.

Mots-clés : Neuropathie optique toxique, éthambutol, antituberculeux

La tuberculose demeure un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire. Cette maladie infectieuse, curable grâce à une stratégie thérapeutique standardisée et moyennant une bonne observance. La stratégie thérapeutique est bien standardisée ; elle fait appel à quatre antibiotiques majeurs : l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol. La neuropathie optique est une complication sévère et connue de l'éthambutol, pouvant être responsable d'une perte visuelle profonde et irréversible en l'absence d'un dépistage précoce. Nous rapportons le cas d'un patient présentant une neuropathie optique toxique induite par l'éthambutol.

DESCRIPTION DE CAS

Un patient âgé de 29 ans immunocompétent, a été pris en charge pour une infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Il présentait une tuberculose pulmonaire (Figure 1) prouvée par la culture du liquide bronchiolo-alvéolaire et un ganglion axillaire droit sans atteinte méningée. Le patient a été traité par l'association Isoniazide (10mg/Kg/j), Rifampicine (10 mg/kg/j) et Pyrazinamide (25 mg/Kg/j) pendant 2 mois, puis Isoniazide /Rifampicine pendant 4 mois. Une année plus tard, le patient a présenté une rechute qui a nécessité la reprise de triple association et l'adjonction de l'éthambutol (25 mg/Kg/j) pendant 9 mois. Au cours de traitement, le patient nous a été adressé pour une baisse de l'acuité visuelle bilatérale profonde, indolore, rapidement progressive sur plusieurs semaines.



Figure 1 : Radiographie du thorax du patient avec une tuberculose pulmonaire avancée

L'examen retrouvait une acuité visuelle corrigée de 1/10 P14 à l'œil droit et 2/10 P10 faible à l'œil gauche. L'examen au biomicroscope était sans particularité et les tensions oculaires normales. À l'examen du fond d'œil, les papilles étaient très pâles à contours très régulière (Figure 2) et les maculas et les périphéries rétinienne étaient normales. Il existait également un déficit pupillaire afférent relatif de l'œil droit. Le champ visuel de Goldmann montrait un scotome caeco-central bilatérale (Figure 3). Une dyschromatopsie d'axe rouge-vert était retrouvée au niveau deux yeux au test de Farnsworth 100



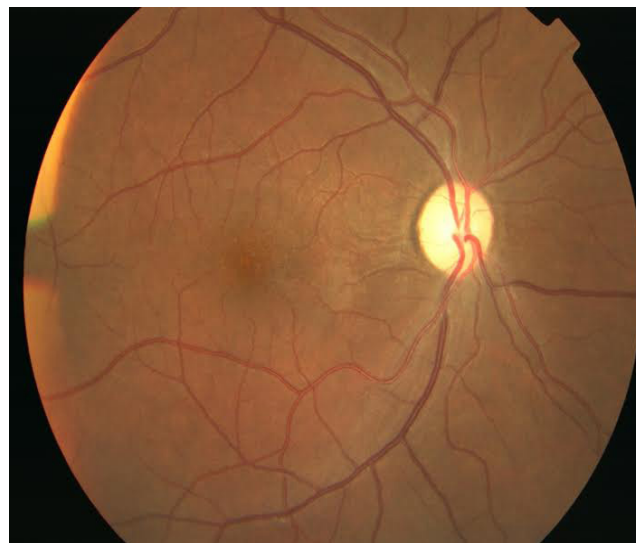


Figure 2 : Photographie du FO montrant une atrophie optique bilatérale

Hue. Les potentiels évoqués visuels flashes et damiers montraient une diminution de l'activité maculaire bilatérale avec un trouble de conduction le long des voies visuelles. L'imagerie en résonance magnétique (IRM) de l'encéphale ne mettait en évidence aucune pathologie des nerfs optiques. L'arrêt de l'éthambutol fut vivement conseillé dès le diagnostic de la neuropathie optique toxique est établi. Aucune amélioration du champ visuel ou de l'acuité visuelle n'était notée lors de l'examen ophtalmologique de contrôle réalisé 2 mois après l'arrêt du traitement par éthambutol.

DISCUSSION

L'éthambutol, antituberculeux bactériostatique, est globalement bien toléré mais moins actif que les autres antituberculeux, mais efficace sur les souches qui leur sont résistantes. Son inconvénient majeur est son faible indice thérapeutique avec un risque de névrite optique [1]

L'atteinte la plus fréquemment observée est la névrite optique rétrobulbaire. Son incidence passe de 3 % pour une posologie 25 mg/kg à 10 % pour 45 mg/kg par jour [2]. Dans le cas de la toxicité à l'éthambutol, la neuropathie optique est classiquement décrite comme dose-dépendante, durée-dépendante et réversible, bien que cette dernière caractéristique soit discutée. Le risque est très faible mais possible pour des posologies inférieures à 15 mg/kg par jour. Elle peut apparaître dans un délai variant entre 40 et 360 jours après le début du traitement et 20 à 30 jours après son arrêt, mais en moyenne cet événement survient dans les deux mois qui suivent le début de la prise médicamenteuse [3]. L'atteinte est dose dépendante avec une incidence de 18 % chez des patients recevant 30 mg/kg par jour et de 2 % pour 25 mg/kg par jour [4]. Le mécanisme de la neuropathie optique est imparfaitement élucidé, il implique l'effet toxique direct de l'éthambutol sur les cellules ganglionnaires et/ou bipolaires [5,6] ; une prédisposition génétique est envisagée [7]. Outre son effet sur le nerf optique, l'éthambutol est susceptible d'induire une toxicité vis-à-vis des structures rétinienne périphériques avec comme conséquences la baisse

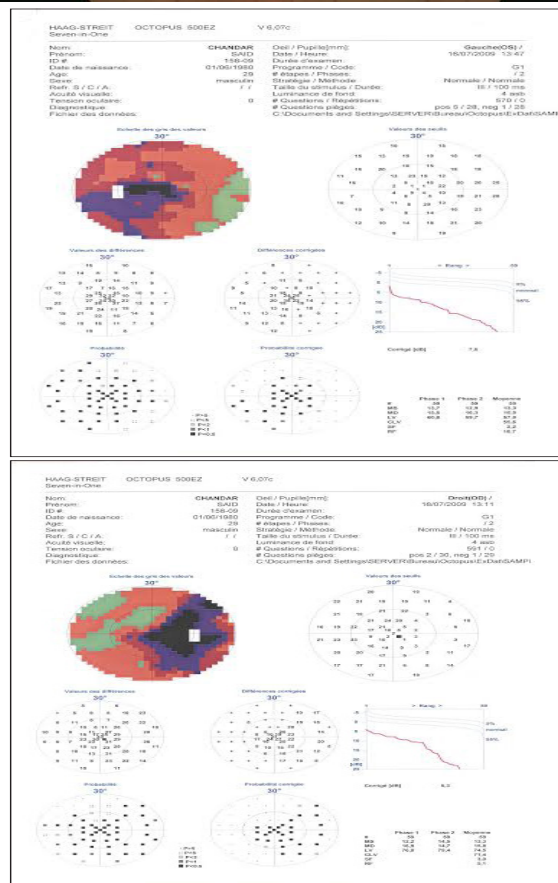


Figure 3 :
Champ visuel
central : scotome
cæco-central
bilatéral

de la vision en périphérie (surtout en bitemporal) ainsi que la vision des couleurs [5,7]. En général, la toxicité oculaire de l'éthambutol apparaît dans l'ordre suivant : une dyschromatopsie d'axe (rouge-vert), suivie d'une baisse de l'acuité visuelle puis un scotome central, des altérations du potentiel évoqué visuel, pouvant aboutir à une atrophie optique [5,8,9]. Le trouble est réversible en trois à douze mois si l'arrêt du médicament intervient sur un nerf optique fonctionnel [3,9]. Chez ce patient la poursuite de l'utilisation de l'éthambutol 25 mg/Kg/j (surdosage) pendant 9 mois, vue la rechute pulmonaire, avait engendré des lésions optiques ayant évoluées vers



l'atrophie optique bilatérale irréversible. Sachant que la dose recommandée par le programme national de lutte antituberculeuse (PNLAT) est de 15 mg/kg par jour. Ce patient n'avait pas bénéficié d'une surveillance régulière pourtant bien codifiée. Un tel effet indésirable nécessite donc une précaution préthérapeutique comprenant un examen ophtalmologique avec un fond d'œil, un champ visuel avec vision des couleurs notamment. Malheureusement ceci n'est pas toujours réalisé au Maroc dans les formations sanitaires de base. Chez les patients prenant des posologies dépassant 25 mg/kg et ceux candidats à un traitement prolongé au-delà de deux mois [10]. L'acuité visuelle et la vision des couleurs (appréciée par le test de Ishihara) peuvent être évaluées par le médecin généraliste sans avoir recours à l'ophtalmologiste [11]. Dans une étude prospective contrôlée et randomisée incluant 60 patients tuberculeux traités par éthambutol, la prévalence de la toxicité oculaire était de 10 %. Les lésions étaient régressives six à huit mois après l'arrêt de l'éthambutol. Une rémission ad integrum a été constatée dans un cas [12,13]. Toute perturbation de la vision chez un patient traité par éthambutol, et d'autant plus qu'il est diabétique, et/ou alcoolotabagique, traité par Isoniazide, doit conduire à suspendre la prise d'éthambutol et réaliser un bilan ophtalmologique [14].

Chez ce patient, la neuropathie optique était liée à la toxicité de l'éthambutol et non à l'isoniazide. Ce dernier est plus rarement responsable de neuropathie optique, celle-ci survenant le plus souvent lors de traitements l'associant à l'éthambutol. Sa toxicité est plus précoce que celle de l'éthambutol (habituellement avant la sixième semaine). Pour ce malade, la neuropathie optique était constatée une année plus tard avec la rechute de tuberculose pulmonaire et l'adjonction de l'éthambutol.

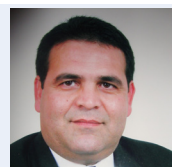
En matière de pharmacovigilance et de son implantation dans le PNLAT, des journées de formation et de sensibilisation des pneumophthysiologues, comme premières mesures entreprises par le centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Les premiers résultats de cette politique d'intégration sont significatifs. En effet, au cours du seul premier trimestre de l'année 2013, le CAPM a reçu 122 notifications d'effets indésirables des antibacillaires, alors qu'il n'en avait reçu pour toute l'année 2012 que 137. Notons que dans le cadre du partage d'information avec les notificateurs, des rapports de cas d'effets indésirables sous antituberculeux reçus par le CAPM sont envoyés de manière hebdomadaire à l'ensemble des pneumophthysiologues sensibilisés. Des feed-back personnalisés sont également adressés aux notificateurs pour chaque cas déclaré [15].

CONCLUSION

La surveillance régulière des patients sous Ethambutol, en coopération avec le médecin prescripteur, doit être rigoureuse avec contrôle de l'acuité visuelle, FO, de champ visuel central et de la vision des couleurs préthérapeutique, à trois semaines puis tous les deux mois. La moindre anomalie confirmée doit faire arrêter le traitement.

RÉFÉRENCES

1. Aouam K, Chaabane A, Loussaief C, et al. Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Inf* 2007;37:253-61.
2. El Ftouh M, Mouline S, Badi A, El Fassy Fihry MT. Médicaments antituberculeux : effets secondaires et conduite à tenir. *Med Maghreb* 1998;67:35-8.
3. Perriot J, Chambonnet E, Eschalié A. Les effets indésirables des antituberculeux; prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires* (2011) 28, 542-555.
4. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
5. Herchline TE. Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc* 2004;79:701.
6. Heng JE, Vorwerk CK, Lessell E. Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:190-6.
7. Pradhan M, Sharp D, Best S, et al. Drug-induced Optic Neuropathy, TB or Not TB. *Surv Ophthalmol* 2010;55(4):378-85.
8. Barclay ML, Kirkpatrick CML, Begg EJ. Once daily aminoglycoside therapy: is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:89-98.
9. Maalouf T, Trechot P, Raspiller A. Latrogenicité oculaire des traitements systémiques. EMC (Elsevier, Paris), Traité de Médecine. AKOS, 6-0350; 1998.
10. Sivakumaran P, Harrison AC, Marschner J, Martin P. Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions. *N Z Med J* 1998;111(1077):428-30.
11. Chan RY, Kwok AK. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006;12(1):56-60.
12. Goyal JL, Sarma D, Singh NP, Bhatia A. Evaluation of visual functions in patients on ethambutol therapy for tuberculosis: a prospective study. *J Commun Dis* 2003;35(4):230-43.
13. Hadjikitisa S, Morganb JE, Wildc JM, Smitha PEM. Ocular complications of neurological therapy. *Eur J Neurol* 2005;12:499-507.
14. Terrioux Ph. Prévention des complications du traitement antituberculeux. *Rev Mal Respir* 2008;25:75-7.
15. Driss Soussi Tanani. Programme de lutte contre la tuberculose, L'intérêt de la pharmacovigilance. Magazine professionnel d'information médicale. Doctinews N° 55 Mai 2013 Page 62.



.Dr Kriet mohamed
Professeur Assistant au CHU rabat -salé
Service d'Ophtalmologie HMA Marrakech
Tél: 0661353034

