

GLAUCOME AIGU BILATÉRAL PAR FERMETURE DE L'ANGLE, SECONDAIRE À LA PRISE DE TOPIRAMATE

O. BEAUDRY (1), V. GONCETTE (2), N. COLLIGNON (3)

RÉSUMÉ : Le topiramate (TPM) est un médicament utilisé dans la prophylaxie antimigraineuse. Il est impliqué dans le glaucome aigu à angle fermé (GAF) secondaire à une réponse idiosyncrasique. Cet effet secondaire est rare mais peut aboutir à la perte irréversible de vision s'il n'est pas immédiatement pris en charge par un ophtalmologue.

Mots-clés : *Topiramate - Glaucome aigu à angle fermé - Migraine*

BILATERAL ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA INDUCED BY TOPIRAMATE
SUMMARY : Topiramate (TPM) is a drug used in migraine prophylaxis. It is involved in the bilateral angle-closure glaucoma due to idiosyncratic response. This side effect is rare but can lead to irreversible vision loss if it is not recognized in time and if it is not managed immediately by an ophthalmologist.

KEYWORDS : *Topiramate - Bilateral angle closure glaucoma - Migraine*

INTRODUCTION

Le glaucome à angle fermé (GAF) est une pathologie oculaire grave pouvant aboutir à la cécité. Sa forme aiguë constitue une urgence ophtalmologique et doit être reconnue et traitée rapidement.

En 2010, le GAF touchait 15 millions de patients, à savoir un quart des glaucomes, et en 2020, il pourrait atteindre plus de 21 millions de patients, selon une étude prospective de Quigley et Broman (1). La population asiatique représente 87 % des patients atteints par ce type de glaucome (1).

Le GAF peut être confondu avec d'autres pathologies, particulièrement dans sa forme subaiguë dont le symptôme principal est la céphalée (2). Cela peut conduire à un délai diagnostique aboutissant à une morbidité importante : la perte définitive de la vision. Les symptômes d'une crise aiguë devant alerter le clinicien consistent en des céphalées, nausées et vomissements, une douleur oculaire, une baisse de vision et une vision de halos. Les signes oculaires visibles à l'œil nu sont une semi-mydriase aréactive, une injection conjonctivale et un «flou» cornéen lié à l'œdème (3). La palpation digitale comparative des globes oculaires peut guider le diagnostic du clinicien qui découvrira un globe oculaire plus dur que l'autre.

Les principales causes du GAF sont reprises dans le tableau I différenciant les GAF primitifs des GAF secondaires.

Le principal mécanisme du GAF primitif est le bloc pupillaire. Ce phénomène est provoqué par une dilatation pupillaire chez des patients anatomiquement prédisposés (une courte longueur axiale, une chambre antérieure basse) pouvant survenir notamment dans l'obscurité, lors du stress ou, dans un tiers des cas, lors de la prise de médicament à effet anticholinergique ou sympathicomimétique (3, 4). Ces médicaments doivent, dès lors, être prescrits avec précaution chez les patients prédisposés à cette pathologie. Ils sont repris dans un tableau référencé sous le lien suivant : <https://goo.gl/XgLuCz>

Les dérivés du sulfamate et de la cabergoline peuvent être responsables, par réaction idiosyncrasique, d'une forme secondaire de GAF appelée effusion uvéale (Tableau II). Dans cette forme, l'œdème des corps ciliaires entraîne une bascule antérieure du complexe irido-cristallinien et un bombement du cristallin par relaxation zonulaire, responsables d'un affaissement de la chambre antérieure, d'une fermeture de l'angle et, par conséquent, d'une augmentation de la tension oculaire et d'une myopisation (3, 4, 5, 6).

Dans cet article, nous décrivons un cas de GAF secondaire bilatéral survenant une semaine après l'initiation par topiramate (TPM) dans le cadre de la prophylaxie antimigraineuse. Ce médicament, monosaccharide dérivé du sulfamate, est régulièrement prescrit dans le traitement prophylactique contre la survenue des migraines, chez les adultes et les enfants (7), lorsque les bêtabloquants ne sont pas suffisamment efficaces ou sont mal tolérés (8). Nous rapportons ce cas clinique afin de sensi-

(1) Assistante, Service d'Ophtalmologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Pharmacien, Pharmacie du CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Professeur de clinique, Service d'Ophtalmologie, CHU de Liège, Site du Sart-Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. CAUSES DES GLAUCOMES PAR FERMETURE DE L'ANGLE SELON L'AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY (21)

Fermeture primitive de l'angle
Bloc pupillaire Iris plateau Bloc cristallinien
Fermeture secondaire de l'angle
Avec bloc pupillaire : Glaucome phacomorphique Luxation du cristallin/ de la lentille intraoculaire Apposition du vitré contre la pupille de l'œil aphaque, pseudophaque ou avec cristallin luxé Sans bloc pupillaire : Glaucome néovasculaire Séclusion pupillaire Goniosynéchies Hyphéma Syndrome irido-cornéo-endothélial Tumeur du segment postérieur ou kystes uvéaux Effusion uvéale Glaucome malin par fausse route de l'humeur aqueuse Détachement rétinien non rhégmotogène Prolifération épithéliale et fibreuse post-chirurgicale Cerclage scléral Silicone / gaz intraoculaire Occlusion de veine centrale de la rétine Nanophtalmie Persistance du vitré primitif Médicaments

biliser les cliniciens à cet effet secondaire peu fréquent, trop peu connu et sous-diagnostiqué.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Une femme de 35 ans se présente aux urgences pour baisse brutale bilatérale de vision de loin, depuis le réveil. Elle se plaint également de l'apparition de «points blancs» dans son champ visuel et de sentir une pulsation dans les yeux. La vision de près est conservée. Elle n'a pas d'autre symptôme ophtalmologique ou général associé. Depuis 7 jours, un traitement antimigraineux par Topamax® 25 mg 1 comprimé 1 x/jour est initié. Le reste de son traitement inclut de l'Iodite® 100 mg 1 comprimé 1 x/jour pour un goitre et du Promagnor® 450 mg 1 comprimé 1 x/jour.

La patiente porte une correction myopique de -1,00 à l'œil droit (OD) et -0,75 à l'œil gauche (OG) et présente une acuité visuelle de 1/10 à chaque œil avec ces corrections. L'auto-réfracteur mesure une myopie accrue à -4,25 bilatéralement, correction avec laquelle sa vision est améliorée à 10/10 à l'OD et à l'OG. Les réflexes pupillaires sont normaux et l'examen du segment antérieur est sans particularité, à l'exception de chambres étroites bilatérale-

TABLEAU II. MÉDICAMENTS RESPONSABLES D'UN GAF PAR EFFUSION UVÉALE

Antibiotiques Triméthoprim + sulfaméthoxazole (6)
Antidiabétiques Gliclazide (6) Glimépiride (6)
Antiépileptiques Topiramate (13, 20)
Antihypertenseurs / diurétiques Acétazolamide (6) Bumétanide (6) Chlortalidone (6) Chlortalidone + aténolol (6) Chlortalidone + métoprolol (6) Furosémide (6) Hydrochlorothiazide (6) Indapamide (6)
Anti-inflammatoires Célécoxib (6) Sulfasalazine (6)
Antiparkinsoniens Cabergoline (3)
Antimigraineux Sumatriptan (6) Naratriptan (6)
Uricosurique Probenécide (6)

ment. Les tensions oculaires au tonomètre de Goldmann sont de 39 mmHg à droite et 41 mmHg à gauche. La gonioscopie révèle, aux deux yeux, un angle fermé de grade 0 sur 360° selon la classification de Shaffer. L'examen du fond d'œil est normal mais l'échographie B dévoile une sclère épaissie bilatéralement. Les longueurs axiales sont de 23,35 mm à droite et de 23,37 mm à gauche respectivement.

Un traitement hypotonisant est initié et la patiente hospitalisée dans un contexte de GAF secondaire à une effusion uvéale induite par Topamax®. Le Topamax® est immédiatement arrêté. Elle reçoit 1 ampoule intraveineuse d'acétazolamide 500 mg ainsi que 250 ml de mannitol 15 %. Le traitement topique mis en place comporte de l'atropine 1 % collyre 1 goutte 3 x/jour, phényléphrine chlorhydrate 15 % collyre 1 goutte 3 x/jour, tropicamide 0,5 % collyre 1 goutte 3 x/jour, dorzolamide 20 mg - timolol 5 mg/ml collyre 1 goutte 2 x/jour, brimonidine 2 mg/ml collyre 1 goutte 1x/jour dans les deux yeux. La patiente reçoit en plus 2 comprimés de méthylprednisolone 32 mg 1 x/jour dès le lendemain matin.

Après un délai de 18 heures, les tensions oculaires sont de 19 mmHg à l'OD et 20 mmHg à l'OG. Le traitement prescrit à la sortie d'hospitalisation se compose du même traitement topique, d'acétazolamide 250 mg 1 comprimé 1 x/jour et de méthylprednisolone aux doses établies selon un schéma dégressif. Au bout d'une semaine de traitement, l'acuité visuelle de la patiente est remontée à 10/10 avec sa correction initiale. Les chambres antérieures sont d'aspect normal, l'angle irido-cornéen est évalué à un grade IV sur 360° bilatéralement, l'échographie B montre des sclères d'aspect normal. Le traitement est, dès lors, progressivement arrêté en toute sécurité. Un an plus tard, l'examen clinique de notre patiente est resté stable.

DISCUSSION

Le topiramate (TPM), synthétisé pour la première fois en 1979, est un monosaccharide sulfamate-substitué.

Ce médicament est largement utilisé en monothérapie ou en association dans le traitement de l'épilepsie. La prophylaxie antimigraineuse est reconnue par la «US Food and Drug Administration» (FDA) depuis seulement 2007.

Il semble que son efficacité dans la prophylaxie antimigraineuse réside dans son effet inhibiteur sur l'AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate), les sous-types kaïnate des récepteurs du glutamate et, dans une moindre mesure, sur les canaux Ca²⁺ voltage-dépendants (11). La sécurité du TPM dans la prophylaxie des migraines chroniques a été évaluée par deux études en 2007 sur des échantillons de 597 et 30.612 patients dans lesquels, respectivement, 32 et 153 patients ont reçu du TPM. Dans chaque étude, un tiers des patients ont rapporté des effets secondaires liés au médicament dont les plus fréquents étaient les paresthésies dans 53 % (7) et 28,8 % (12) des cas. Le rapport efficacité/risque retenu pour un usage clinique se situe à une dose minimale de 100 mg 1 x/jour 7, dose également recommandée par le CBIP (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique) (8). Enfin, le TPM comporte également d'autres indications «off-label» telles que les neuropathies périphériques, les radiculopathies, l'hypertension intracrânienne idiopathique, les sevrages alcooliques et nicotiques (9, 10).

En 2001, la FDA ajoute «myopie aiguë et glaucome secondaire par angle fermé» parmi

les effets secondaires du TPM (13). Les mécanismes physiopathologiques précis de GAF secondaire à la prise de TPM ne sont pas encore complètement élucidés et la réaction serait idiosyncrasique, indépendante de tout facteur anatomique oculaire favorisant. Le GAF survient en effet sur des yeux anatomiquement normaux avec des chambres antérieures normales et des angles ouverts (14). L'inhibition de la fonction ou de l'expression des aquaporines 1 et/ou 4 présentes dans les couches de cellules épithéliales pigmentées du corps ciliaire, pourrait être un facteur causal de ce phénomène. Cependant, les rôles de ces aquaporines dans la formation de l'humeur aqueuse et la régulation de la pression intraoculaire ne sont pas entièrement compris (11). Par ailleurs, d'autres effets secondaires ophtalmologiques du TPM ont également été décrits comme le nystagmus et la diplopie (15) ainsi que quelques cas de maculopathie (16) et d'uvéite avec hypopion (17).

En 2004, Fraunfelder et coll. ont répertorié 86 cas de GAF consécutifs à la prise de TPM dont 83 cas étaient bilatéraux et 7 aboutirent à une perte définitive de la vision (18). Selon cette étude, l'atteinte survient dans les deux semaines après initiation du traitement ou dans les heures suivant le doublement de la dose de celui-ci (18). Dans presque 50 % des cas, elle survient à des doses inférieures ou égales à 50 mg 1 x/jour (18), doses moindres que celles recommandées par les études dans la prophylaxie antimigraineuse (7, 19).

Dans notre cas clinique, la patiente a présenté une baisse de vision de loin dans la semaine suivant l'initiation du traitement par TPM, à très faible dose, 25 mg 1 x/jour. La vision floue de loin par myopisation est, dans la plupart des cas, le premier symptôme décrit par le patient (18). La céphalée provoquée par l'augmentation de la tension oculaire peut être confondue avec une exacerbation de la migraine, ce qui peut faussement conduire le clinicien à augmenter les doses de TPM, entraînant alors un cercle vicieux des symptômes.

L'effusion uvéale est un phénomène pouvant survenir dans d'autres pathologies reprises dans le tableau III et devant faire l'objet d'un diagnostic différentiel indispensable à sa prise en charge adéquate et qui, dans certains cas, nécessite une intervention chirurgicale rapide.

Le traitement du GAF par effusion uvéale secondaire au TPM consiste en l'arrêt de ce médicament et en l'administration de diurétique (ex. mannitol 15 %) et d'anti-inflamma-

TABLEAU III. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES EFFUSIONS UVÉALES (22)

Tumeur choroïdienne
Leucémie ou lymphome intraoculaire
Syndromes paranéoplasiques
Épithéliopathie pigmentaire diffuse
Maladie de Harada
Sclérite postérieure
Décollement rétinien rhégmatoïde

toire stéroïdien (ex. méthylprednisolone) (14, 20). L'administration d'agent cycloplégique topique permet d'abaisser la tension oculaire par rétraction des procès ciliaires (18). Par contre, l'usage d'un miotique (ex. pilocarpine), par son action de bascule antérieure des corps ciliaires, est contre-indiqué (10, 18). L'utilisation d'acétazolamide pour son action hypotonisante est controversée. En effet, quelques rares cas de GAF secondaire à ce médicament, par un mécanisme similaire au TPM, ont été décrits (3). S'il reste cependant incontournable dans le traitement des GAF primitifs, son utilisation se fera avec prudence dans les cas de GAF secondaires. Enfin, l'iridotomie par laser YAG, réalisée lors des GAF primitifs, n'est pas utile dans cette forme de fermeture de l'angle.

CONCLUSION

Le glaucome secondaire à angle fermé bilatéral induit par le topiramate est une complication rare dont les symptômes peuvent être confondus avec ceux de la migraine, entraînant un retard de prise en charge à risque dans certains cas de cécité bilatérale (18). La réaction est idiosyncrasique et survient chez des patients sans facteur prédisposant. Tout symptôme oculaire suivant l'initiation d'un tel traitement devra donc conduire à un examen ophtalmologique urgent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quigley HA, Broman AT.— The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 2006, **90**, 262-267.
2. Neshar R, Epstein E, Stern Y, et al.— Headaches as the main presenting symptom of subacute angle closure glaucoma. *Headache*, 2005, **45**, 172-176.
3. Lai JS, Gangwani RA.— Medication-induced acute angle closure attack. *Hong Kong Med J*, 2012, **18**, 139-145.
4. Boland MV, Quigley HA.— Risk factors and open-angle glaucoma : classification and application. *J Glaucoma*, 2007, **16**, 406-418.

5. Lachkar Y, Bouassida W.— Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 2007, **18**, 129-133.
6. Razeghinejad MR, Pro MJ, Katz LJ.— Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye*, 2011, **25**, 971-980.
7. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al.— Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2007, **47**, 170-180.
8. En ligne : <http://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=9282>. Consulté le 02/07/2016
9. Arnone D.— Review of the use of topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry*, 2005, **4**, 5.
10. Chalam KV, Tillis T, Syed F, et al.— Acute bilateral simultaneous angle closure glaucoma after topiramate administration: a case report. *J Med*, 2008, **2**, 1.
11. Shank RP, Maryanoff BE.— Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther*, 2008, **14**, 120-142.
12. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al.— Topiramate reduces headache days in chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2007, **27**, 814-823.
13. Cole KL, Wang EE, Aronwald RM.— Bilateral acute angle-closure glaucoma in a migraine patient receiving topiramate : a case report. *J Emerg Med*, 2012, **43**, 89-91.
14. Lee GC, Tam CP, Danesh-Meyer HV.— Bilateral angle closure glaucoma induced by sulphonamide-derived medications. *Clin Exp Ophthalmol*, 2007, **35**, 55-58.
15. Hilgers A, Schaefer M.— Drugs. *Real World Outcomes*, 2016, **3**, 209.
16. DaCosta J, Younis S.— Topiramate-induced maculopathy in IgG4-related disease. *Drug Healthc Patient Saf*, 2016, **8**, 59-63.
17. Jabbarpoor Bonyadi MH, Soheilian R, Soheilian M.— Topiramate-induced bilateral anterior uveitis associated with hypopyon formation. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011, **19**, 86-88.
18. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keats EU.— Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*, 2004, **111**, 109-111.
19. En ligne : <http://www.cbip.be/fr/articles/2240?folia=2212&matches=topiramate>. Consulté le 27/06/2016
20. Rhee DJ, Ramos-Esteban JC, Nipper KS.— Rapid resolution of topiramate-induced angle-closure glaucoma with methylprednisolone and mannitol. *Am J Ophthalmol*, 2006, **141**, 1133-1134.
21. Denis P, Renard JP.— Glaucome. *Am Acad Ophthalmol*, 2010, **10**, 123-154.
22. De Laey JJ.— Effusion uvéale. En ligne : Doi : 10.1016/S0246-0343(07)44273-3. Consulté le 1/07/2016.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr N. Collignon, Service d'Ophtalmologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : nathalie.collignon@chu.ulg.ac.be