

Utilisation des collyres en pédiatrie pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique

Mars 2017

Messages clés

- Les enfants risquent plus particulièrement de développer des effets indésirables systémiques après l'instillation d'un collyre. Ils sont plus sensibles aux effets centraux de l'atropine et de ses dérivés que les adultes.
- Il existe un risque de toxicité systémique des collyres mydriatiques chez l'enfant. Des cas graves d'effets indésirables, parfois mortels, ont été rapportés chez des enfants ayant reçu des collyres mydriatiques.
- La survenue d'effets indésirables graves est souvent décrite dans le cadre d'une association de collyres mydriatiques.
- Chez le prématuré et le nouveau-né, il convient d'adopter tout particulièrement une grande prudence lors de l'administration des collyres, en raison notamment des risques digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) et des risques hémodynamiques.
- Chez tous les enfants, il convient de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations).
- Afin de limiter les effets indésirables systémiques des collyres mydriatiques, il convient d'appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute afin d'occlure les points lacrymaux, d'essuyer sur la joue de l'enfant la partie de collyre administré qui s'y écoule afin d'éviter tout risque d'ingestion. Par ailleurs, il y a un risque de passage à travers la peau chez le prématuré.

Sommaire

Introduction	3
Propriétés et effets indésirables de l'atropine et dérivés	4
Propriétés et effets indésirables de la phényléphrine	5
En pratique	6
Annexe	7
Bibliographie	8

Introduction

Deux types de collyres sont utilisés en ophtalmologie pour obtenir une dilatation pupillaire ou une cycloplégie :

- les agents anticholinergiques et antimuscariniques représentés par les collyres atropiniques et dérivés : atropine, cyclopentolate, tropicamide et homatropine ;
- les alpha-mimétiques représentés par la phényléphrine.

En France, les produits sont commercialisés sous les noms suivants :

- Atropine collyre à 0,3%, 0,5% et 1% pour l'atropine ;
- Skiacol® collyre 0,5% pour le cyclopentolate, contre-indiqué avant 1 an ;
- Mydriaticum® collyre à 0,5% pour le tropicamide ;
- Isopto® Homatropine collyre à 1% pour l'homatropine ;
- Néosynéphrine® collyres à 2,5%, 5% et 10% pour la phényléphrine.

Les enquêtes de pharmacovigilance ont mis en évidence l'existence de cas graves d'effets indésirables, parfois mortels, chez des enfants ayant reçu des collyres mydriatiques.

Ces données ont conduit l'ANSM à prendre les mesures suivantes :

- contre-indiquer la phényléphrine collyre 10% chez l'enfant de moins de 12 ans ;
- autorisation de mise sur le marché d'un dosage plus faible à 2,5% de phényléphrine ;
- réserver l'atropine collyre à 1% aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans ;
- renforcer dans l'AMM¹ les mesures de sécurité d'administration des collyres mydriatiques atropiniques pour éviter le passage systémique, notamment chez les prématurés qui présentent des risques accrus.

L'objectif de ce document est de redéfinir certaines règles de bon usage des collyres mydriatiques chez l'enfant.

¹ AMM : autorisation de mise sur le marché

Propriétés et effets indésirables de l'atropine et dérivés

L'atropine et des dérivés ont les mêmes propriétés et effets indésirables que des anticholinergiques

• L'atropine et ses dérivés provoquent :

- une mydriase passive par paralysie du sphincter irien et une paralysie de l'accommodation (cycloplégie) ; en ophtalmologie, c'est l'effet thérapeutique recherché ;
- une tachycardie (principal effet cardiaque) ;
- une réduction de la plupart des sécrétions : salivaires, digestives, bronchiques, lacrymales et sudoripares ;
- une action antispasmodique sur les muscles lisses : sur le tube digestif, elle provoque une diminution de l'amplitude et de la fréquence des contractions péristaltiques ;
- au niveau du système nerveux central et à forte dose : une excitation, une agitation, une désorientation temporo spatiale, une hyperthermie, des vertiges, une ataxie, des troubles de la vue, des hallucinations, voire un délire. Ce tableau peut s'aggraver et faire suite à une dépression respiratoire qui précède le coma et la mort par arrêt cardio-respiratoire.

• **Les enfants sont plus sensibles aux effets centraux de l'atropine et de ses dérivés que les adultes.**

• **Les effets neuropsychiatriques** à type de convulsions, délire, agitation, troubles de la régulation thermique :

- sont les plus fréquents et les plus sévères ;
- peuvent mettre en jeu du pronostic vital ;
- concernent les enfants de moins de 8 ans ;
- surviennent aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

• **Les effets digestifs** à type de distension abdominale, d'iléus, occlusion, d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) :

- sont plus particulièrement décrits chez les nouveau-nés ou les nourrissons anciens prématurés suivis dans le cadre du dépistage de la rétinopathie du prématuré (RDP) ;
- sont rares mais graves et d'évolution parfois fatale ;
- sont majorés par la phényléphrine, qui potentialise l'effet des mydriatiques atropiniques.

• La survenue d'effets indésirables graves est souvent décrite dans le cadre d'une association de collyres mydriatiques.

• A noter que 10 mg d'atropine, soit le contenu d'un flacon de collyre à 1%, peut être fatal à un enfant.

Propriétés et effets indésirables de la phényléphrine

La phényléphrine a les mêmes propriétés et effets indésirables que les autres sympathomimétiques alpha 1 : c'est un puissant vasoconstricteur.

- La phényléphrine provoque :
 - une mydriase active, qui est l'effet thérapeutique recherché en ophtalmologie ; la durée d'action mydriatique est de quelques heures (cf tableau en annexe) ;
 - une vasoconstriction responsable d'une hypertension artérielle et d'une diminution du débit cardiaque.
- **Les enfants risquent plus particulièrement de développer des effets systémiques après l'instillation d'un collyre.**
- La phényléphrine collyre doit être administrée avec précaution chez les patients à risques d'HTA, d'insuffisance coronaire, de troubles du rythme ou d'hyperthyroïdie.
- Chez le nouveau-né et le prématuré, les effets peuvent se traduire cliniquement par un malaise, des pauses respiratoires, une HTA, des bradycardies profondes et une désaturation.

En pratique

A savoir

- ✓ Le volume standard d'une goutte de collyre varie entre 30 à 50 microlitres².
- ✓ Il est extrêmement difficile de savoir quelle quantité de principe actif arrive dans l'œil. Seule une faible proportion du volume d'une goutte atteint la chambre antérieure de l'œil pour une action locale. Le reste est rapidement drainé par le canal lacrymo-nasal ; ce drainage favorise un passage systémique à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves. On peut estimer que 90% de la quantité de principe actif qui arrive à l'œil passera dans la circulation générale.
- ✓ La diminution de la taille de la goutte de collyre n'entraîne pas une diminution de son efficacité (Elibol, 1997). Chez le prématuré, elle limite le risque d'effets indésirables (Wheatcroft, 1993).
- ✓ **Attention au surdosage : il existe un risque de toxicité systémique des collyres mydriatiques chez l'enfant**

Dans la pratique, il convient de respecter les contraintes suivantes.

- **Chez le prématuré et le nouveau-né**, il convient tout particulièrement :

- d'adopter une grande prudence lors de l'administration des collyres, en raison notamment des risques digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) et des risques hémodynamiques ;
- de préférer l'utilisation du tropicamide (Mydriaticum) compte-tenu de son profil de tolérance par rapport à celui de l'atropine ;
- d'utiliser de la Néosynéphrine à 2,5% ou 1% (préparation hospitalière) si une association au tropicamide s'avère nécessaire pour obtenir une dilatation optimale.

- **Chez tous les enfants**, il convient de :

- tenir compte du délai d'obtention de la mydriase, avant une éventuelle réadministration du produit (cf tableau ci-dessous) ;
- limiter l'administration à une seule goutte de collyre par œil lors de chaque instillation (ne pas doubler l'administration sauf si la première goutte n'a absolument pas atteint l'œil) ;
- ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations) ;
- évaluer soigneusement et prendre en compte les risques supplémentaires liés à une éventuelle comorbidité ;
- administrer avec précaution chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte du système nerveux central ;
- surveiller étroitement l'enfant durant les 30 minutes suivant l'instillation ;
- faire plus particulièrement attention au risque de surdosage en cas d'iris foncé (les iris foncés se dilatent moins facilement que les iris clairs).

² Par exemple une goutte de Néosinéphrine® correspond à :

- 4,5 mg de phényléphrine ⇔ collyre à 10% (1 goutte=45 µl)
- 2,5 mg de phényléphrine ⇔ collyre à 5%
- 0,75 mg de phényléphrine ⇔ collyre à 2,5% (1 goutte=30µl)

Quelques conseils pratiques indispensables afin de limiter les effets systémiques des collyres mydriatiques :

- appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute afin d'occlure les points lacrymaux ;
- essuyer sur la joue de l'enfant la partie de collyre administré qui s'y écoule afin d'éviter tout risque d'ingestion. Par ailleurs, il y a un risque de passage à travers la peau chez le prématuré ;
- maintenir hors de portée des enfants ; il existe un risque d'intoxication aiguë par ingestion accidentelle ;
- s'assurer que la mère ou le parent a bien compris l'explication qui lui est délivrée concernant l'administration du mydriatique. En cas de problème de compréhension, la dilatation doit se faire en présence d'un professionnel de santé (au cabinet ou à l'hôpital).

Annexe

Délai d'obtention et durée de la mydriase en fonction des produits (source Martindale³)

Produits	Obtention de la mydriase	Durée de la mydriase
Atropine	40 mn	7 à 12 jours
Homatropine	30 à 60 mn	24 à 36 heures
Cyclopentolate	30 à 60 mn	24 heures
Tropicamide	20 à 40 mn	6 heures
Phényléphrine	15/20mn à 60 mn	5 à 7 heures

³ Martindale : The Complete Drug Reference Thirty-seventh Edition. Pharmaceutical Press.

Bibliographie

1. Concernant le prématuré

Baron-Janaillac M, Cneude F, Bavoux F et al. Les collyres mydriatiques sont-ils dangereux chez le nouveau-né prématuré ? Archives de Pédiatrie. 2011; 18:299-302.

Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity. 2008 Royal College of Paediatrics and Child Health

Lim DL, Batilando M, Rajadurai VS. Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity. J Paediatr Child Health. 2003 May-Jun; 39(4):318-20.

Nair et al. Necrotising Enterocolitis following ophthalmological examination in preterm neonates. Indian Pediatrics. 2000;37; 417-421

Sarici et al. Acute gastric dilatation complicating the use of mydriatics in a preterm newborn. Pediatr. Radiol 2001;31:581-583.

2. Général

Alpay A, Ermis B, Ugurbas SC et al. The local vasoconstriction of infant's skin following instillation of mydriatic eye drops. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Nov; 66(11):1161-4.

Calenda E, Richez F, Muraine M. Acute hypertension due to phenylephrine eyedrops in a newborn. Can J Ophthalmol. 2007 Jun; 42(3):486.

Elibol O, Alçelik T, Yüksel N, Çağlar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. Acta Ophthalmol Scand. 1997 Apr; 75(2):178-80.

Greher M Hypertension and pulmonary edema associated with subconjunctival phenylephrine in a 2-month-old child during cataract extraction Anesthesiology. 1998 May; 88(5):1394-6.

Groudine SB, Hollinger I, Jones J, DeBouno BA. New York State guidelines on the topical use of phenylephrine in the operating room. The Phenylephrine Advisory Committee. Anesthesiology. 2000 Mar; 92(3):859-64.

Ogüt MS, Bozkurt N, Ozek E et al. Effects and side effects of mydriatic eyedrops in neonates. Eur J Ophthalmol. 1996 Apr-Jun; 6(2):192-6.

Varshney PG, Saxena KN, Sethi A et al. Pulmonary oedema following topical phenylephrine administration in a child anaesthetized for cataract extraction. Pediatr Anesth. 2009; 19:181-182.

Venkatakrishnan J, Jagadeesh V, Kannan R. Pulmonary edema following instillation of topical phényléphrine eyedrops in a child under general anesthesia. Eur J Ophthalmol. 2011 Jan-Feb; 21(1):115-7.

Wheatcroft S, Sharma A, McAllister J. Reduction in mydriatic drop size in premature infants.Br J Ophthalmol. 1993 Jun; 77(6):364-5.

Whitson JT, Love R, Brown RH et al. The effect of reduced eyedrop size and eyelid closure on the therapeutic index of phenylephrine. Am J Ophthalmol. 1993; 115:357-359.