

MISE AU POINT

Utilisation des collyres Mydriatiques en Pédiatrie pour la Dilatation Pupillaire : prématurés, nouveau-nés, enfants.

Contexte

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

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

- contre-indiquer l'utilisation des spécialités à base de phényléphrine 10% sous forme collyre chez l'enfant de moins de 12 ans ;
- réserver l'atropine 1% aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans ;
- renforcer les mesures de sécurité d'administration des collyres pour éviter le passage systémique (+ surdosage 4.9, 4.4...)

L'objectif de cette mise au point est d'établir un protocole d'utilisation des collyres mydriatiques pour la dilatation pupillaire chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant.

Collyres mydriatiques utilisés en pédiatrie et commercialisés en France

Mydriatiques : données issues de l'AMM

Classe thérapeutique	DCI	Présentation	Contre-indications et Mises en garde	Données pharmacocinétiques
Agents anticholinergiques et antimuscariniques	Atropine Collyre à 0.3% ; 0.5% et 1%	Flacon 10 ml 0.03 ; 0.05 ; ou 0.1 g d'atropine par flacon	Dose maximale de 30 mois à 15 ans = instillation de 3 fois 2 gouttes d'atropine 0.3% / 24 heures	½ vie d'élimination longue (13-38 heures) Disparition de la mydriase en 7 à 10 jours.
	Cyclopentolate	Skiacol 0.5% Flacon unidose 2.5 mg de cyclopentolate/unidose	CI enfant < 1 an Enfant de 1 à 3 ans : 1 seule goutte dans chaque œil Enfant > 3 ans : 1 goutte dans chaque œil puis une deuxième goutte 10 min après si nécessaire	Élimination plus rapide que l'atropine. Mydriase d'une durée de 6 à 24heures.
	Tropicamide	Mydriaticum 0.5% Flacon 10 ml (soit 50 mg de tropicamide) ou unidose (soit 2 mg de tropicamide) Tropicamide Faure 0.5%	1 ou 2 gouttes 15mn avant examen ou intervention	Mydriase d'une durée de 3 à 6 heures. Élimination plus rapide que l'atropine.
	Homatropine	Isopto-Homatropine 1%		
Alpha 1 +	Phényléphrine	Néosynéphrine 5% et 10%	Les collyres à 5% et 10% sont déconseillés chez l'enfant en raison du risque d'effets systémiques	½ vie moyenne de 2.5 heures

Risques liés à l'utilisation de mydriatiques en collyre

- Atropiniques

Les collyres mydriatiques peuvent avoir une action plus importante que par voie orale car ils échappent à la métabolisation par le tube digestif.

Les effets systémiques des atropiniques les plus fréquemment rencontrés et les plus sévères sont neuropsychiatriques :

- convulsions,
- délire,
- agitation,
- troubles de la régulation thermique.

Les enfants et les sujets âgés y sont particulièrement sensibles.

Les effets digestifs à type d'iléus et d'occlusion, prédominant chez les nouveau-nés et les prématurés.

Des cas d'entéocolites ulcéronécrosantes (ECUN) ont été observés chez des nouveau-nés suivis dans le cadre du dépistage de la rétinopathie du prématuré (RDP). Ces cas ont été observés chez des nourrissons ayant reçus une association de collyres mydriatiques (phényléphrine et cyclopentolate le plus souvent).

Les observations de pharmacovigilance font état de l'existence d'une répétition des instillations dans les cas d'ECUN.

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

- Phényléphrine

Bien qu'administrée par voie locale, la phényléphrine peut entraîner des effets systémiques potentiellement graves.

La phényléphrine est un vasoconstricteur puissant ; ses effets systémiques sont essentiellement cardiovasculaires :

- hypertension artérielle,
- troubles du rythme,
- vasoconstriction intense.

Chez l'enfant, des malaises avec pause respiratoire et bradycardie profonde, désaturation, sont possibles par voie ophtalmologique ou ORL. C'est pourquoi, les protocoles d'utilisation chez les prématurés ne contiennent plus de collyres aux concentrations de 5% et 10%.

Données pratiques

Le volume standard d'une goutte de collyre est estimé à 50 μ L. Il est extrêmement difficile de savoir quelle quantité de principe actif arrive à l'œil. Cependant, une faible proportion du volume d'une goutte atteint la chambre antérieure de l'œil pour une action locale. Le reste est drainé rapidement par le canal lacrymo-nasal.

La diminution de la taille de la goutte de collyre n'entraîne pas une diminution de son efficacité, mais entraîne une diminution du risque d'hypertension artérielle.

De même chez le prématuré, une diminution de la taille de la goutte de collyre administré permet une dilation suffisante de la pupille, tout en limitant le risque d'effets indésirables (Wheatcroft, 1993).

Schémas thérapeutiques : données de la littérature

Auteur	Etude	Effet sur la dilatation pupillaire
Prématurés		
Isenberg (1984)	Ouverte N=30 Prématurés	1- poids : 1198+220 g : Cyclopentolate 0.5% 2- poids : 1027+220 g : Cyclopentolate 0.5% + tropicamide 0.5% 3- poids : 1273+251 g : Cyclopentolate 0.2% + phényléphrine 1% Tolérance : 1=2=3
Bolt (1992)	Double-aveugle N=39 prématurés	Phényléphrine 2.5% + tropicamide 0.5% > Cyclopentolate 0.5% + tropicamide 0.5%
Chew (2005)	Double-aveugle Cross-over N=39 prématurés Iris foncés	1- Cyclopentolate 0.2% + phényléphrine 1% 2- Cyclopentolate 1% + phényléphrine 2.5% 3- Tropicamide 1% + phényléphrine 2.5% Dilatation adéquate dans les 3 groupes mais en termes de tolérance : 1>2=3
Nouveau-nés		
Ogüt (1996)	Ouverte N=80 n.nés	A- Cyclopentolate 1% B- Tropicamide 1% C- Phényléphrine 2.5% D- : A + B E- : C + B F- Cyclopentolate 0.5% + Tropicamide 0.5% + Phényléphrine 2.5% G- : A + C H- NaCl 0.9% Effets indésirables les plus importants : C Effets indésirables les moins importants : B La plus grande mydriase : F
Elibol (1997)	Rétrospective N=61 n.nés	<u>Dilatation</u> : Gouttes standard = microgouttes pour cyclopentolate et phényléphrine Gouttes standard > microgouttes pour tropicamide
Enfants		
Fan (2004)	Ouverte N=25 [âge : 5.7 ans]	1- Tropicamide 0.5% + phényléphrine 0.5% 2- Cyclopentolate 1% + tropicamide 1% 3- Atropine 1% pommade Dilatation adéquate dans les 3 groupes mais statistiquement : 3>2>1
Hug (2007)	Simple-aveugle N=50 [1-7 ans]	1- Œil droit = groupe contrôle : Cyclopentolate 1% (groupe A) 2- Œil gauche : - soit tétracaïne 0.5% + cyclopentolate 1% (groupe B) - soit tétracaïne 0.5% + cyclopentolate + phényléphrine 2.5% (groupe C) Si dilatation inadéquate à 30 min : 2 ^{ème} dose Dilatation : A = B = C

Recommandations publiées

- UK (2007)

Pour la dilatation pupillaire du prématuré, les guidelines britanniques recommandent :

- phényléphrine 2.5% + cyclopentolate 0.5%,
- une goutte dans chaque œil,
- 2 à 3 fois, toutes les 5 minutes,
- une heure avant l'examen.

Recommandations

En cas d'administration d'un mydriatique en pédiatrie, il est recommandé :

- d'appuyer sur l'angle interne de l'œil lors de l'application d'un collyre ;
- de fermer la paupière ;
- d'essuyer sur la joue de l'enfant, la partie de collyre administré qui s'y écoule.

Protocole pour la dilation pupillaire chez le prématuré, le nourrisson, l'enfant :

- produits (association ou non),
- dose,
- surveillance.

Cibler sur les examens hospitaliers, ou élargir à la ville ?

Bibliographie

Bolt B j *Pediatr Ophtalmol Strabismus* 1992 May
Chew C j *Pediatr Ophtalmol Strabismus* 2005 May
Wheatcroft S Br J *Ophtalmol* 1993
UK retinopathy of prematurity guideline 2007