Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**Point d'information**

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

**Les enfants risquent plus particulièrement de développer des effets systémiques après l'instillation d'un collyre. Par ailleurs, ils sont plus sensibles aux effets centraux de l'atropine et de ses dérivés que les adultes. Il existe donc 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 de ces effets indésirables graves étant souvent décrite dans le cadre d'une association de collyres mydriatiques.**

**L'ANSM rappelle les règles d'utilisation suivantes. Il convient :**

- **chez le prématuré et le nouveau-né, d'adopter une grande prudence lors de l'administration des collyres mydriatiques, en raison notamment des risques digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) et des risques hémodynamiques ;**
- **chez tous les enfants, de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées dans un intervalle de temps donné (respecter l'espacement recommandé entre les instillations) ;**
- **d'appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une minute pour occlure les points lacrymaux et d'essuyer sur la joue de l'enfant la partie du collyre administré qui s'y écoule : ceci afin d'éviter tout risque d'ingestion, de limiter les effets systémiques, et, chez le prématuré, de prévenir le risque de passage au travers de la peau.**

## Les médicaments concernés

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, ces 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 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 ;
- réserver l'atropine collyre à 1% aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans ;
- renforcer l'information contenue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sur les mesures de sécurité d'administration des collyres mydriatiques atropiniques. Ceci, afin d'éviter le passage systémique, notamment chez le prématuré qui présente des risques accrus.

**L'atropine et ses dérivés ont les propriétés et les effets indésirables 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, une hyperthermie, des vertiges, une ataxie, des troubles de la vue, des hallucinations, une désorientation temporo-spatiale ou un délire. Ce tableau peut s'aggraver et faire suite à une dépression 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 convulsion, 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, 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) ;
- rares mais graves et d'évolution parfois fatale ;
- 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%, peuvent être fatals à un enfant.

**La phényléphrine est un puissant vasoconstricteur**

La phényléphrine possède les propriétés et les effets indésirables des sympathomimétiques alpha 1. Elle provoque :
- une mydriase active, qui est l'effet thérapeutique recherché en ophtalmologie ; la durée de la mydriase obtenue est de quelques heures (cf. tableau en annexe) ;
- une vasoconstriction responsable d'une hypertension artérielle et d'une diminution du débit cardiaque.

La phényléphrine collyre doit être administrée avec précaution chez les patients à risques : HTA, insuffisance coronaire, hyperthyroïdie, troubles du rythme. Les enfants risquent plus particulièrement de développer des effets systémiques après l'instillation d'un collyre. Chez le nouveau-né et le prématuré, ces effets peuvent se traduire cliniquement par un malaise, des pauses respiratoires, une HTA, des bradycardies profondes et une désaturation.

**A savoir**

Le volume standard d'une goutte de collyre est estimé à environ 50 microlitres[1]. Il est extrêmement difficile de savoir quelle quantité de principe actif arrive à 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 drainé rapidement par le canal lacrymo-nasal ; ce drainage favorise un passage systémique à l'origine d'effets indésirables potentiellement

[1] une goutte de Néosynéphrine correspond par exemple à :
- 5 mg de phényléphrine ⇔ collyre à 10%
- 2,5 mg de phényléphrine ⇔ collyre à 5%
- 1 mg de phényléphrine ⇔ collyre à 2%

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 et al. 1997). Chez le prématuré, elle limite le risque d'effets indésirables (Wheatcroft et al. 1993).

**En pratique**

Attention au surdosage : il existe un risque de toxicité systémique des collyres mydriatiques chez l'enfant.

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) à celle de l'atropine, compte tenu du profil de tolérance ;
- 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 dilatant moins facilement que les iris clairs).

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 a bien compris l'explication qui lui est délivrée concernant l'administration du collyre 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[2]

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

**Lire aussi :**

[2] Martindale : The Complete Drug Reference Thirty-seventh Edition. Pharmaceutical Press

Médicaments sous surveillance renforcée - Collyres mydriatiques anticholinergiques chez les sujets âgés et les enfants
http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/Collyres-mydriatiques-anticholinergiques-chez-les-sujets-ages-et-les-enfants/%28language%29/fre-FR

Enquête officielle sur les effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez des patients à risque (sujet âgé et enfant) - Compte rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 25 mars 2008 (pages 5 à 9)
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf

Références bibliographiques 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 ophtalmological 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.


Références bibliographiques générales


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, Caglar 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; 19:181-2.

Venkatakrishnan J, Jagadeesh V, Kannan R. Pulmonary edema following instillation of topical phényléphrine eyedrops in a child under general anaesthesia. 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; 115:357-9.