

NEUROPATHIES TOXIQUES

M CROCHET, X ZANLONGHI

INTRODUCTION

L'étiologie toxique est la plus fréquemment retrouvée devant une neuropathie optique bilatérale et symétrique d'évolution progressive (en dehors des intoxications aiguës) et non douloureuse⁽¹⁻³⁾. L'exposition au toxique peut être niée ou ignorée par le patient. Celle-ci doit être systématiquement évoquée devant toute baisse d'acuité visuelle non ou incomplètement expliquée, afin de tenter d'enrayer l'évolution vers une atteinte irréversible.

Le pronostic dépend du toxique, du mode d'intoxication, de sa durée, de l'association à d'autres toxiques, et du terrain du patient (à prendre en compte surtout dans la prévention des affections iatrogènes).

1. PHYSIOPATHOLOGIE

1.1. L'atteinte mitochondriale

L'atteinte mitochondriale^(4,5) serait au premier plan. Les modifications de l'homéostasie extracellulaire et intracellulaire entraînent des altérations du transport axonal par action directe du toxique ou de ses métabolites. L'atteinte atrophique est la plus fréquente. Une atteinte œdémateuse évoluant secondairement vers l'atrophie est également possible.

1.2. Causes multifactorielles

Des facteurs inflammatoires et métaboliques modifient l'élimination et l'accumulation du toxique; des facteurs héréditaires et nutritionnels, peuvent s'associer rendant le diagnostic et la prise en charge plus difficiles et le pronostic plus sévère.

2. DIAGNOSTIC POSITIF

2.1. Clinique typique et formes cliniques

2.1.1. : Forme clinique typique

Les circonstances de découvertes et signes fonctionnels : L'atteinte visuelle peut être isolée ou survenir dans un contexte de prise médicamenteuse, d'une pathologie professionnelle ou lors d'une intoxication volontaire.

La baisse d'acuité visuelle est progressive, indolore, bilatérale et le plus souvent symétrique mais d'importance variable allant d'une simple vision floue à une quasi-cécité. Les patients rapportent également un assombrissement, un changement de la perception des couleurs, une perte des contrastes, une photophobie ou des hallucinations visuelles.

L'interrogatoire recherche la chronologie et l'importance des signes, la présence de toxique et la dose reçue, l'ancienneté de l'exposition, les antécédents personnels médicaux et les habitudes du patient. Au stade de début, seuls les signes subjectifs peuvent exister, l'examen ophtalmologique peut être normal, le diagnostic repose sur les examens fonctionnels.

A l'examen, l'acuité visuelle aux tests standards peut être normale ou seulement diminuée au test à faible contraste. Elle peut être effondrée jusqu'à la cécité. L'examen en lampe à fente est normal, les réflexes pupillaires sont habituellement normaux dans les atteintes modérées.

L'examen du fond d'œil peut être normal ou révéler une pâleur papillaire discrète en temporal voire globale, un œdème papillaire isolé ou associé à un œdème rétinien.

Les explorations les plus sensibles sont celles qui étudient la fonction du faisceau maculo-papillaire :

L'examen de la vision des couleurs

Parfois inaugurale⁽²⁾, la modification de la perception colorée est le plus souvent d'axe rouge vert, d'axe bleu jaune ou sans axe systématisé. En cas d'atteinte majeure, l'examen n'est pas réalisable. Souvent les patients se plaignent du caractère délavé des couleurs (manque de saturation).

La périmétrie

L'examen retrouve un scotome central, centro-caecal, parfois une atteinte fasciculaire arciforme, ou un rétrécissement concentrique.

L'examen de la sensibilité au contraste

La sensibilité au contraste est surtout diminuée dans les hautes fréquences spatiales^(6,7).

L'électrophysiologie

Les altérations sont non spécifiques mais précoces, en règle plus précoce que les anomalies morphologiques⁽⁶⁾. (**Fig. 1**)

Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont perturbés précocement même en l'absence de baisse d'acuité visuelle⁽⁶⁾. Il s'agit souvent d'une diminution de l'amplitude de la réponse aux stimulations par damier (voire une déstructuration complète), traduisant un degré variable d'atteinte axonale. Cette atteinte est parfois plus marquée que ne le laisserait supposer l'acuité visuelle. L'augmentation de latence par altération de la conduction est plus rare, elle peut survenir lors du traitement par éthambutol.⁽⁶⁾

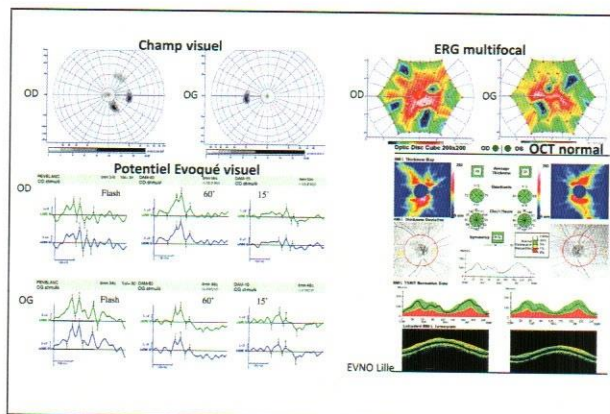


Figure 1: Intoxication alcoolo-tabagique (3 paquets de cigarettes/j) : Chez ce patient de 35 ans, l'acuité visuelle est 7/10 Parinaud 2 à droite, 8/10 Parinaud 2 à gauche, le fond d'œil est normal, il existe un scotome centro-caecal, au PEV, la réponse au flash est destructurée, au damier 60', elle est bifide avec une latence augmentée, au damier 15' de latence allongée et de faible amplitude, l'ERG multifocal témoigne d'une fixation instable en rapport avec le scotome central, l'OCT est normal. L'atteinte fonctionnelle précède l'atteinte anatomique (Images S. Defoort).

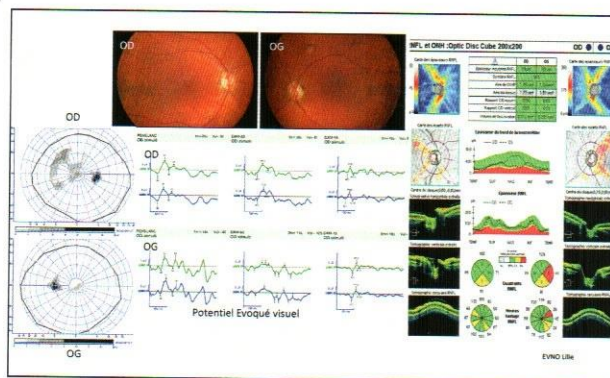


Figure 2: Intoxication alcoolo-tabagique de stade évolué : l'acuité visuelle est à 5/10 Parinaud 4 à droite, 5/10 Parinaud 5 à gauche, il existe une atteinte asymétrique avec des papilles pâles au fond d'œil, un scotome central bilatéral; au PEV la réponse au damier 15' est retardée et de faible amplitude surtout à gauche et à l'OCT l'épaisseur de la couche des cellules nerveuses rétinienne est diminuée en temporal seulement à gauche, à droite elle est surestimée. (Images S. Defoort).

Les autres examens dont l'électrorétinogramme global, multifocal ou par pattern, est davantage utile en cas de doute diagnostique ou pour situer le niveau d'atteinte.

Tomographie par cohérence optique (OCT)

La perte au niveau de la couche des fibres nerveuses rétinienne (RNLF), dans le faisceau maculo-papillaire, ne se retrouve qu'au stade de neuropathie confirmée; il existe alors une bonne corrélation avec l'acuité visuelle et les résultats du PEV. Au début de l'évolution, l'épaisseur du RNFL peut être normale ou surestimée^(8,9). (Fig. 1 et 2)

Les prélèvements sanguins et urinaires peuvent être utiles à la recherche du ou des toxiques suspects sur la base des éléments d'orientation cliniques et paracliniques.

Les examens pour éliminer les autres causes d'atteinte des voies optiques :

L'examen neurologique et l'IRM, le bilan cardiovasculaire et métabolique ainsi que la recherche d'une anomalie génétique associée seront réalisés selon le tableau clinique et para-clinique.

2.2. Formes étiologiques selon le toxique

La liste ne peut être exhaustive. Seuls les toxiques exogènes en cause dans les neuropathies optiques sont à traiter. Les principaux sont regroupés dans le tableau 1 (toxiques endogènes cf. chapitre IV.6.2.). Toutes les substances citées dans le tableau sont marquées*.

2.2.1. Les causes non pharmacologiques :

La neuropathie à alcool éthylique* est de loin la plus fréquente, elle associe une baisse d'acuité visuelle avec scotome centro-caecal et secondairement amincissement de la RNFL électivement en temporal, qui est précédée par la dyschromatopsie et une altération du potentiel évoqué visuel avec diminution caractéristique de l'amplitude des réponses.

L'intoxication à l'alcool méthylique* est extrêmement sévère avec une perte majeure et souvent irréversible de la fonction visuelle.

Il existe une multitude d'autres toxiques non pharmacologiques responsables de neuropathies optiques. Il est impossible d'être exhaustif. Le tabac* comme cause isolée de NOT reste controversé. D'autres substances ont été trouvées associées avec des neuropathies optiques mais avec des niveaux de preuves variables: drogues hallucinogènes, toxiques industriels (aniline, trichloréthylène, solvants), métaux dont le plomb (responsable de paralysies oculomotrices, d'ischémie rétinienne et d'encéphalopathie), le mercure et le thallium ainsi que le monoxyde de carbone et les venins d'abeilles et de serpents.

2.2.2. Les causes pharmacologiques sont redoutables car elles engagent la responsabilité médicale, elles peuvent être évitées par un bilan pré-thérapeutique, et une surveillance prolongée tenant compte du terrain du patient (ex : consommation d'alcool). L'arrêt immédiat de la prescription n'entraîne pas

TOXIQUES	CIRCONSTANCES de DECOUVERTE	PHYSIOPATHOLOGIE METABOLITES FACTEURS FAVORIS.	DELAI FREQUENCE DOSE	AUTRES ATTEINTES	ACUITE VISUELLE	SEGMENT ANTERIEUR	VISION des COULEURS	CHAMP VISUEL	FO papillaire, autre	OCT	PEV	AUTRES EXAMENS	TTT	EVOLUTION	SEQUILLES
alcool éthylique fig. 1-2	chronique signes visuels ou généraux	directe déficit en folates alcool (aldéhyde d'absinthe)	isolée rare dose et "alcoolique type d'alcool : antis (anthrothol)	neurologiques digestives hémorragies action sur NO	flou à BAV profonde	RV et BI non analysable	RV et BI non analysable	hyposensibilité globale masque scotome centro-calc. Y seul fovéolaire	normal au début. AO temporaire puis AO	normal au début fibres temporales	augmentation de latence moindre qu'avec autre déficit en folates amplitude // AV	Sevrage vit B	Sevrage vit B	AO	
tabac fig. 1-2	chronique signes visuels	monoxyde carbone mb sulfure, cyanide déficit Vit B12 hérédité	flou BAV profonde	polynévrites artérielle	normal flou BAV profonde	RV	RV	scotome central caeco-central, maculo-papillaire, rare	paleur temporale Atrophie	pas au début puis // à AV et PEV perte // à AV et PEV	précise amplitude Y latence ?	perte contraste	sevrage vit B	AO ou récupérer en 3 à 12 mois si arrêt	AV récupérer plus vite que PEV
éthambutol	surveillance systémique ou signes visuels	directe chélateur d'ions selon individu : âge, poids, déficit Zn, TT associé	à 2 mois de TT 1 an après arrêt 20 mg/kg/2 à 5% 30 mg/kg/1, 18%	rétinopathie centrale	discrète à PL	BJ RV ++	BJ RV ++	scotome central rétrécissement concentrique altitudinal/bitemp. Si BAS faire PEV	AO temporal NORB œdème papillaire rare	ERG // à 1 ^{ère} taitaine rétinienne	précise latence P100 amplitude flash conservée	ERG // à 1 ^{ère} taitaine rétinienne	Arrêt antioxydant Vit B2, B12, Zinc plusieurs mois	réversible au début AO peut continuer après arrêt	perte contraste saturation couleurs AO prévention
isoniazide	surveillance systémique ou signes visuels	directe chélateur d'ions TT associé	10 à 45 jours rare	variable	variable	RV	RV	scotome hémis ou bitemporal	Œdème papillaire		précise	Arrêt antioxydant Vit B2, B12, Zinc plusieurs mois	NOT moins grave que Ethambutol favorable si arrêt ou AO	moins sévères AO	
streptomycine chloramphénicol linézolide	surveillance systémique ou signes visuels	directe chélateur d'ions déficit en folates	28 jours	variable	variable	RV	RV	scotome central rétrécissement concent. bitemp.	OP NOA			arrêt vit B	favorable si arrêt ou AO	AO	
clprofloxacine	surveillance systémique ou signes visuels	insuff. hépatique alcool, tabac	6 mois	variable	variable	RV	RV	central	NORB AO			arrêt	arrêt	AO	
quinine fig. 4	intoxication aigue : erreur posologie avortement suicide	directe alcaloïde	déjà 3 à 9h dose tox. 1,5 à 5 g mort à 8 g tox > 15 mg/kg/ ou 10 mg/ sang	sv rétinien fins œdème rétinien, acouphènes surdité coma collapsus	BAV profonde	non analysable	non analysable	rétrécissement concentrique	œdème AO			ERG EOG	résination ? élimination Y absorption Y vasospasme	AO EOG récupérer en 2 mois à 2 ans	champ rétréci BAV
amiodarone fig. 3-5	chronique	directe terrain vasculaire	1,8 mois à 10 ans 300 mg 150 mg	pulmonaire hépatique thyroïdienne	variable			centro-calc rétrécissement concentrique	OP			Y contrastes	arrêt	réversible selon sévérité	champ rétréci BAV séquelles générales
malate de perhexidine	chronique	directe démyélinisation HTIC	6 mois	variable déformations BAV profonde	variable			variable hémorragies vasodilatation	OP		parfois normaux	arrêt	arrêt		
sildenafil inhibiteurs de 5 phosphodiestérase	aigue chronique	terrain vasculaire	15 à 30' 19% dose dépendant	photophobie cyanopie	variable	BI	BI					arrêt éventuel			
anti TNF alpha infliximab	chronique	démélinisation oligodendrocytes		neurologiques polynevrites 60 à 100%	variable				OP				arrêt	récupère si arrêt	neurologiques
vincristine methotrexate cisplatine	surveillance	indirecte ischémie		neurologiques polynevrites 60 à 100%	variable				NOA NORB				arrêt		
ipilimumab imatinib	surveillance	vasculaire		hémorragie vitré livées 3%	variable								arrêt		
trastuzumab	surveillance systémique ou signes visuels	association alcool* tabac*						central	OP NORB +++		altérés même flash		arrêt	favorable si arrêt alcool tabac	
disulfiram	surveillance systémique ou signes visuels	cell. ganglion.	qq semaines 30 mg/	phobopie nyctagmus incoordination	flou à cécité	variable	variable	scotome central, centro-calc bitemp. paracentr.	NORB AO temporal			ERG altéré	arrêt	réversible	AO définitive si arrêt tardif
IMAO	surveillance systémique ou signes visuels	mitochondries déficit en folates	si aigue par ingestion formates déficit folates	acidose dépression SNC signes digestifs atteinte rétime	BAV progressive perception lumineuse ataxique hallucination			scotome central dense rétrécissement concentrique	NORB œdème papillaire rétinien hémorragies		très altérés en phase aigue, parfois amélioration flash rarement gamiers		arrêt lutte acide anticidate corticoïde IV	urgenc vitale détresse respiratoire collapsus cardio-vasculaire	AO définitive

Tableau 1 : Principaux toxiques responsables de neuropathies optiques - Légende des abréviations
 AO : atrophie optique ; BAV : baisse d'acuité visuelle ; BJ : bleu-jaune ; cell. gangli : cellules ganglionnaires ; EOG : électro-oculogramme ; ERG : électrorétinogramme
 HTIC : hypertension intra-crânienne ; IV : intra-veineux ; mb : métabolisme ; NOA : neuropathie optique antérieure ; NORB : névrite optique rétro-bulbaire ; NOT : neuropathie optique toxique ; OP : œdème papillaire ; RV : rouge-vert ; TT : traitement ; Vit B : vitamines B ; Zn : Zinc.

toujours la réversibilité complète malgré une posologie correcte et l'absence de facteurs de risques : l'adhésion du patient et la vigilance du prescripteur sont donc essentielles (pharmacovigilance).

En cas d'association de plusieurs médicaments toxiques, la difficulté est d'identifier et d'arrêter celui qui est reconnu responsable. Par exemple lors de la prescription simultanée d'isoniazide* et d'éthambutol*, une NOT si elle est précoce oriente vers l'isoniazide, si elle est tardive plutôt vers l'éthambutol. Certains auteurs préfèrent arrêter les deux, ou d'abord l'éthambutol dont la NOT est plus sévère et plus fréquente (4, 13). Lors du sevrage alcoolique par le disulfiram*, une reprise ou une aggravation de la NOT peut être due à la reprise de l'intoxication alcoolique, au tabac ou au disulfiram. La responsabilité du médicament peut être discutée en cas de traitement par les inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) où les neuropathies optiques sont retrouvées seulement chez des patients âgés présentant un terrain vasculaire. Il en est de même pour les NO survenant en association avec un traitement par amiodarone où l'atteinte, bien que bilatérale, est similaire à une neuropathie vasculaire (NOIA) (Fig. 3).

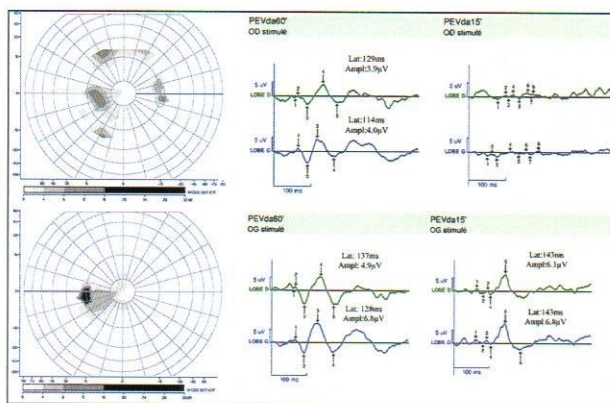


Figure 3 : Intoxication à l'amiodarone : Un patient de 54 ans présente une baisse d'acuité bilatérale asymptomatique avec œdème papillaire bilatéral, un déficit central bilatéral au champ visuel. Il existe une atteinte bilatérale au PEV avec diminution d'amplitude et retard de latence. L'évolution se fait vers une lente récupération à l'arrêt du traitement avec un scotome central bilatéral résiduel à 3 ans.

Tels sont les médicaments ou classes thérapeutiques le plus souvent incriminés : antiseptiques, antibiotiques, (hydroxyquinoléine et antiseptiques intestinaux, minocycline), antiviraux, anti-inflammatoires et antalgiques (indométacine, piroxicam, dérivés

salicylés, ibuprofène, corticoïdes principalement après arrêt brutal de la prescription), quinine* (Fig. 4), interféron α , digitaliques, lévothyroxine, contraceptifs oraux, clomifène, almitrine, vitamine A et dérivés (isotrétinoïne, surtout si associé aux cyclines), dapsone, cimétidine, arnica, déféroxamine, (associé à une pseudo-rétinopathie pigmentaire). De façon plus récente, des NOT ont été associées aux immunosuppresseurs, à la trithérapie dans le VIH (10) et aux traitements en oncologie (tamoxifène, ipilimumab) (11).

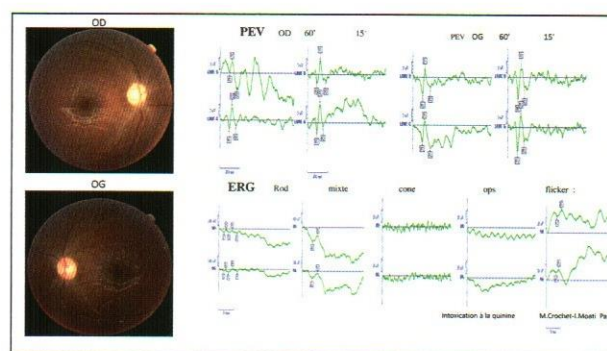


Figure 4 : Intoxication à la quinine : Lors d'une intoxication aiguë due à une erreur de posologie (dose 4,5 g) responsable d'un coma, la patiente présente au réveil, une perception lumineuse mal localisée et des papilles pâles. Au PEV, l'amplitude est diminuée, l'ERG révèle une atteinte globale. Au cours de l'évolution, l'acuité visuelle et les PEV se normalisent, l'ERG reste altéré sauf la réponse mixte, négativée. Les séquelles prédominent ainsi au niveau des cônes et de la rétine interne (images M. Crochet, I. Moati).

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Certaines intoxications responsables d'une atteinte du système visuel central peuvent également entraîner des troubles de la vision dont l'origine est corticale : amphétamines, hypnotiques. (12)

Les autres causes de neuropathies optiques doivent être éliminées grâce à l'évolution clinique ou aux résultats des explorations paracliniques.

En cas d'existence de neuropathies héréditaires ou carencielles, où l'atteinte mitochondriale est également en cause, il est parfois difficile de faire la part de la responsabilité de chacune des causes potentielles.

La cause toxique peut être intriquée avec un mécanisme associé : l'intoxication par alcool éthylique, une cause carencielle (vitamine B) ou génétique (mutation de l'ADN mitochondrial de la neuropathie optique de Leber) peuvent aggraver le pronostic.

- Les causes paranéoplasiques sont à distinguer des atteintes dues aux thérapeutiques utilisées en oncologie.

- Les neuropathies optiques toxiques peuvent être liées ou aggravées par l'association de plusieurs toxiques.

4. ÉVOLUTION, PRONOSTIC

L'évolution et le pronostic sont variables selon le toxique, en fonction de son action directe ou indirecte (avec œdème papillaire où la neuropathie optique évolue vers l'atrophie), son mode d'administration, sa durée, la dose reçue et du terrain du patient (cf. tableau 1).

4.1. L'évolution favorable est possible à l'arrêt du toxique avec une récupération plus tardive de certains paramètres d'où l'intérêt d'une surveillance prolongée.

4.2. L'évolution avec séquelles ophtalmologiques seules

Parfois malgré l'arrêt de l'intoxication, l'atteinte visuelle peut continuer à s'aggraver. L'idéal est d'identifier les sujets à risque iatrogène ou professionnel avant l'exposition au toxique potentiel, et de planifier une surveillance adaptée ⁽¹³⁾.

Les séquelles, parfois difficilement identifiables, sont néanmoins invalidantes pour le patient. Elles sont variables du simple flou visuel à la perte de saturation colorée ou au scotome résiduel. Souvent elles sont plus marquées et irréversibles jusqu'à la cécité lors de prise en charge tardive et/ou d'association de toxiques.

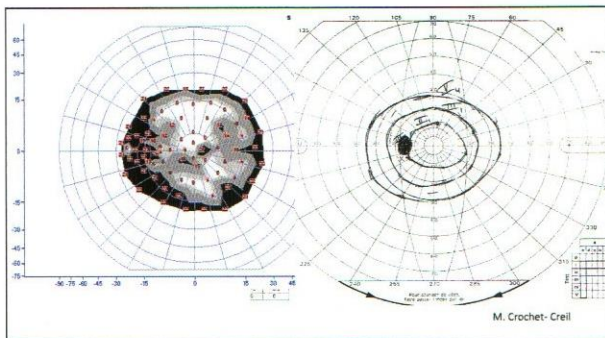


Figure 5: Intoxication à l'amiodarone: Ce patient présente des séquelles pulmonaires et thyroïdiennes, l'examen du champ visuel de l'œil gauche révèle un scotome central et un rétrécissement des isoptères bilatéraux 10 ans après arrêt du traitement.

4.3. L'évolution vers les séquelles générales

(Fig. 5) est souvent associée à une détresse respiratoire, un collapsus ou une atteinte neurologique dans le cadre de l'intoxication aiguë.

5. PARTICULARITÉS PÉDIATRIQUES

Chez l'enfant, la baisse d'acuité visuelle initiale et l'œdème papillaire est souvent plus important, avec hypertension intracrânienne (HIC) avec la difficulté du diagnostic étiologique.

La cause accidentelle est la plus fréquente. Une **cause iatrogène** est de diagnostic et de surveillance plus difficile. Les méthodes objectives sont à interpréter en tenant compte de la maturation des voies visuelles. En plus des toxiques énumérés chez l'adulte, il faut évoquer les cyclines (si posologie > 50 mg/kg/j), la carence en vitamine D (œdème papillaire du rachitisme) ou une compression par dépôts calciques en cas d'hypervitaminose, la vitamine A et la chimiothérapie anticancéreuse. La neuropathie optique peut être associée à une **fœtopathie alcoolique**.

6. TRAITEMENT

Le traitement passe par

- l'arrêt du toxique immédiatement après identification lors de toxiques multiples,
- l'élimination du toxique et la maîtrise des conséquences métaboliques: contrôle de l'élimination hépatique et rénale, lutte contre l'acidose,
- le traitement des effets toxiques: vitaminothérapie, antioxydants, antidote, la prévention: l'utilisation d'un carnet de suivi thérapeutique pour éviter une nouvelle intoxication, et l'arrêt d'exposition en cas de maladie professionnelle (consulter le site: <http://ansm.sante.fr>).

7. CONCLUSION

Diagnostic d'élimination, les neuropathies optiques toxiques doivent être recherchées systématiquement par un interrogatoire minutieux et un examen approfondi devant toute baisse d'acuité visuelle. Elles peuvent s'associer à une autre étiologie et en aggraver le pronostic. Leur évolution, parfois favorable, repose avant tout sur l'arrêt du toxique avant l'apparition d'atteintes irréversibles locales ou générales. Lors de la prescription et la surveillance d'un traitement toxique pour le nerf optique, il est indispensable de rechercher chez le patient un facteur favorisant ou aggravant. Le diagnostic précoce des formes pauci-symptomatiques passe par les examens fonctionnels les plus sensibles (vision des couleurs, potentiels évoqués visuels).

PHARMACOVIGILANCE

Si vous pensez à une étiologie médicamenteuse, vous devez contacter l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Implantés au sein des CHU, ils couvrent l'ensemble du territoire : site internet :

<http://www.centres-pharmacovigilance.net/>

C'est le CRPV qui se charge, à partir de votre notification, de récolter toutes les données nécessaires afin d'établir l'imputabilité de l'événement au médicament à partir de critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. Par retour, il vous informe des résultats de son évaluation. (<http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale>).

TOXICOVIGILANCE

Pour permettre la révision et l'extension des tableaux et une meilleure connaissance des maladies professionnelles, l'article L. 461-6 du Code de la Sécurité sociale impose à tout docteur en médecine de déclarer tout symptôme d'imprégnation toxique ainsi que toute maladie ayant un caractère professionnel et figurant sur une liste. Il doit également déclarer tout symptôme et toute maladie, non comprise dans la liste, mais présentant à son avis un caractère professionnel⁽⁶⁾. La déclaration, anonyme doit être faite sur un formulaire ad hoc et adressée au ministère du travail par l'intermédiaire des Médecins Inspecteurs Régionaux du Travail (MIRT)⁽¹⁴⁾. Un guide très complet, ED 835, est publié et régulièrement actualisé par l'INRS⁽¹⁵⁾.

REFERENCES

- 1. Hamard H, Chevaleraud J, Rondot P.** Neuropathies optiques. *Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie*. Masson, Paris, 1986.
- 2. Phillips PH :** Toxic and deficiency optic neuropathies. In: *Miller NR, Newman NJ, Biouesse V & Kerrison JB (eds.). Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology, 2005, 6th edn, Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins 447-463.*
- 3. Guépratte N.** Neuropathies optiques toxiques et carencielles. *Neuro-ophtalmologie. Encycl Med Chir, Elsevier, Paris, 2002.*
- 4. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F.** Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol* 2014 .
- 5. Wang MY, Sadun AA.** Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J neuroophthalmol.* 2013; 33:172-8.
- 6. Risse JP.** Exploration de la fonction visuelle. *Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Masson, 1999.*
- 7. Sadun AA, Wang MY.** Ethambutol optic neuropathy: how we can prevent 100,000 new cases of blindness each year. *J Neuroophthalmol.* 2008; 28:265-8.
- 8. Moura FC, Monteiro ML.** Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in patients with tobacco-alcohol-induced toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2010; 58:143-146.
- 9. Zoumalan CI, Agarwal M, Sadun AA.** Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243:410-6.
- 10. Freeman WR, Van Natta M L, Jabs D, Sample PA, Sadun AA, Thorne J, Shah KH, Holland GN.** Vision Function in HIV-infected Individuals without Retinitis; Report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 453-462.
- 11. Huillard O, Bakalian S, Levy C, et al.** Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2014; 50:638-48
- 12. Michiels J.** Les effets nocifs des médications générales sur l'appareil visuel. *Bull Soc Belge Oph* 1972
- 13. Crochet M.** les neuropathies optiques toxiques publications de la SEVE 2015
- 14. Zanlonghi X, Quinton-Fantoni S.** Œil et risque professionnel, AT et maladie professionnelle. L'aptitude visuelle : l'œil sain, l'œil opéré, l'œil pathologique. *Rapport des Sociétés d'Ophtalmologie, Ed Lamy Marseille, 2013, 471-479.*
- 15. Abadia G, Brisbart C, Cosset Y, Delepine A, Chappoutier-Guillon A, Gorvel A.** Les maladies professionnelles : guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole. *INRS, ED 835, 2012, 349pp*