

Équilibrer le résultat visuel et la fonction systémique : un cas rare de kératopathie due à l'amantadine chez une patiente atteinte d'une maladie de Parkinson grave

Nand Shah, OD
BronxCare Health System,
Bronx, NY, États-Unis

Sommaire

L'amantadine est un médicament de plus en plus prescrit pour le traitement de la maladie de Parkinson qui a des effets secondaires importants, notamment la kératopathie due à l'amantadine. La kératopathie due à l'amantadine est un processus pathologique rare, dépendant de la dose et cumulatif, dans lequel l'amantadine provoque un œdème cornéen sévère et une baisse de l'acuité visuelle. Bien que la kératopathie soit généralement réversible à l'arrêt du médicament, ce rapport décrit un cas unique où l'arrêt du médicament n'était pas une option, et où la cogestion avec le neurologue du patient était nécessaire pour équilibrer les résultats visuels et la fonction systémique. Une revue de la maladie de Parkinson ainsi que l'incidence, la prévalence et la pathophysiologie de la kératopathie due à l'amantadine sont abordées. Des considérations cliniques, telles que les facteurs de risque et les schémas posologiques pour le développement d'une kératopathie due à ce médicament, sont également présentées.

MOTS CLÉS : Kératopathie à l'amantadine, maladie de Parkinson, amantadine, œdème cornéen

INTRODUCTION

L'amantadine (Symmetrel, Endo Pharmaceuticals, Newark, DE) est un antagoniste des récepteurs du glutamate dont l'indication initiale était le traitement de la grippe dans les années 1950. Elle est aujourd'hui de plus en plus utilisée pour traiter les tremblements et la dyskinésie associés à la maladie de Parkinson, ainsi que la rigidité musculaire et les troubles de l'équilibre et de la coordination qui accompagnent cette maladie¹. L'œdème cornéen induit par l'amantadine est un effet indésirable rare qui entraîne une baisse de la vision. Bien que l'incidence et la prévalence de cette affection soient inconnues, il a été démontré que la kératopathie était dose-dépendante et cumulative, mais qu'elle disparaissait généralement à l'arrêt du traitement. Ce rapport présente un cas unique dans lequel l'arrêt de l'amantadine n'était pas une option et une cogestion étroite avec le neurologue de la patiente a été nécessaire pour améliorer le résultat visuel tout en contrôlant les symptômes systémiques de la maladie de Parkinson de la patiente.

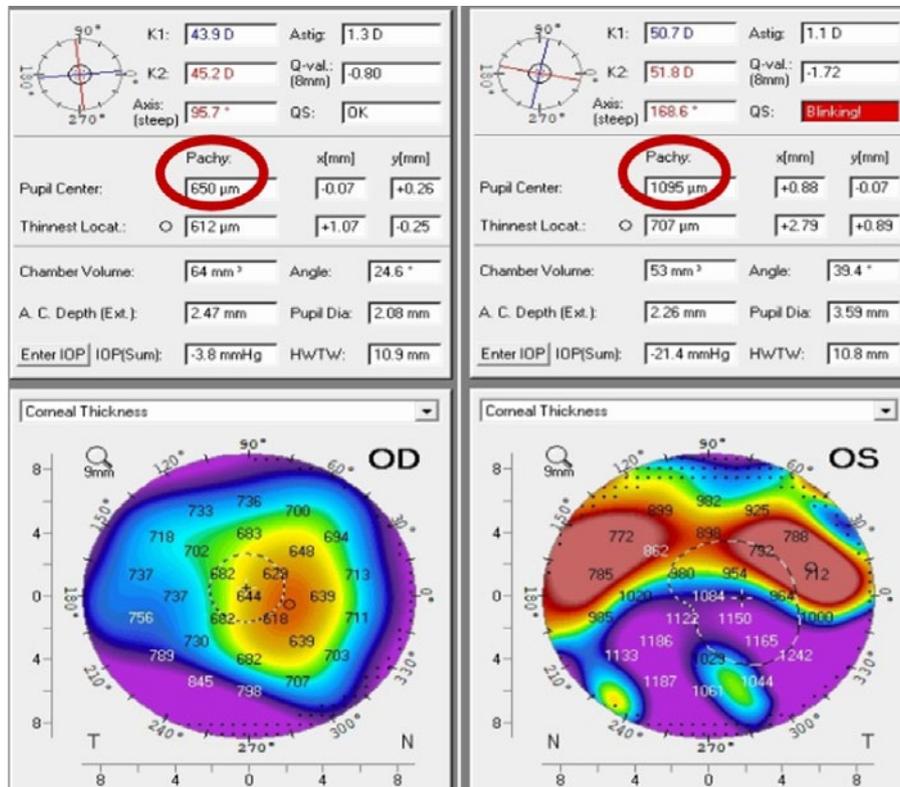
ÉTUDE DE CAS

Une femme hispanique de 51 ans s'est présentée à la clinique ophtalmologique en se plaignant d'une détérioration de la vision qui était plus importante dans l'œil gauche que dans l'œil droit et qui persistait depuis quelques mois. Les antécédents oculaires pertinents comprenaient des angles anatomiquement étroits pour lesquels une iridotomie périphérique au laser (IPL) avait été effectuée dans chaque œil et un œdème cornéen bilatéral d'étiologie inconnue pour lequel un prestataire de l'extérieur avait recommandé une greffe de cornée. Les antécédents médicaux pertinents comprenaient la maladie de Parkinson, l'hypertension et le diabète sucré de type 2. Sa maladie de Parkinson était traitée avec une dose totale de 600 mg/jour d'amantadine, qu'elle prenait depuis 18 mois. Elle avait auparavant es-

sayé deux autres médicaments contre la maladie de Parkinson, 1 mg/jour de clonazépam (Klonopin, Chela Pharmaceuticals, Greifswald, Allemagne) et 100 mg/25 mg de carbidopa/lévodopa (Sinemet, Merck & Co, Rahway, NJ) par jour, qui n'ont pas réussi à contrôler ses symptômes. Son hypertension était contrôlée par 160 mg/jour de valsartan (Diovan, Novartis Pharmaceuticals, Basel, Suisse) et 10 mg/jour d'amlodipine (Norvasc, Pfizer, New York, NY), tandis que son diabète était contrôlé par 10 mg/jour d'empagliflozine (Jardiance, Boehringer Ingelheim, Rhein, Allemagne) et des injections hebdomadaires de 2 mg d'exénatide (Bydureon, AstraZeneca, Cambridge, Angleterre).

Lors de la première visite, son acuité visuelle non corrigée était de 20/150 pour l'œil droit et elle détectait le mouvement de la main (HM) avec l'œil gauche. Aucune amélioration de la vision dans les deux yeux n'a été constatée avec le sténopé. Ses mouvements extraoculaires, sa fonction pupillaire, son champ visuel de confrontation et sa pression intraoculaire étaient tous dans les limites normales. L'examen du segment antérieur de l'œil droit a révélé un œdème cornéen de 1+ avec des plis descemetiques de l'état de traces à 1+, une IPL patente, des angles de chambre antérieure étroits et un cristallin clair. Le segment antérieur de l'œil gauche a révélé une injection conjonctivale bulbaire diffuse 1+, un œdème cornéen 2+, des plis descemetiques 2+, une IPL patente, des angles de chambre antérieure ouverts et un cristallin clair. Le reste de l'examen du segment antérieur et du segment postérieur des deux yeux était non contributif et sans particularité. Une tomographie par cohérence optique (TCO) du segment antérieur (Heidelberg, Franklin, MA) de référence a été réalisée en même temps qu'une tomographie du segment antérieur au Pentacam® (OCULUS, Wetzlar, Allemagne) de référence. La figure 1 montre les résultats de l'examen réalisé avec le Pentacam®, qui révèlent des valeurs d'épaisseur de la cornée centrale de 650 µm pour l'œil droit et de 1095 µm pour l'œil gauche. La TCO du segment antérieur a révélé la présence d'un œdème cornéen qui était plus important dans l'œil gauche que dans l'œil droit, ce qui correspond aux résultats des balayages avec le Pentacam® et le tableau clinique général.

Figure 1 : Le balayage Pentacam® de base montre que l'épaisseur centrale de la cornée de l'œil droit est de 650 µm, tandis que l'épaisseur centrale de la cornée de l'œil gauche est de 1095 µm.



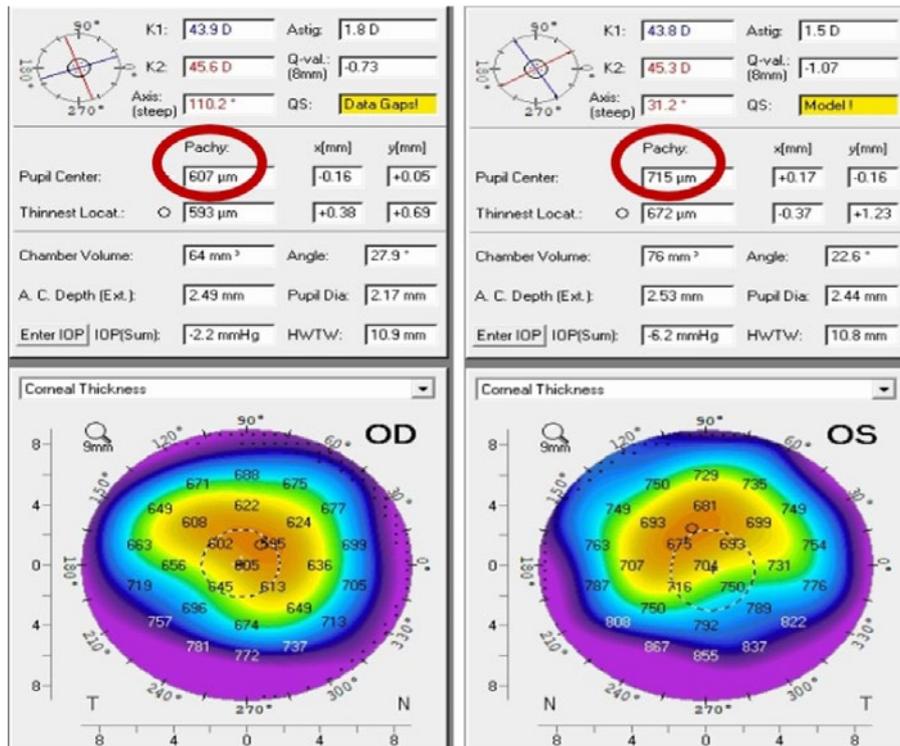
Les diagnostics différentiels à ce moment-là comprenaient la kératopathie due à l'amantadine, la dystrophie endothéliale de Fuchs, la dystrophie cornéenne polymorphe postérieure (PPMD), le syndrome de l'endothélium irido-

cornéen (ICE) et la kératopathie bulleuse pseudophaque. Le diagnostic de kératopathie due à l'amantadine a été posé sur la base des antécédents de la patiente et de son utilisation de médicaments, de son âge, de sa présentation clinique et de l'absence de signes cliniques en corrélation avec les autres diagnostics différentiels.

Au moment de la consultation, la patiente prenait une dose totale d'amantadine de 600 mg/jour. Elle avait déjà essayé le clonazépam et la carbidopa/lévodopa, mais ces médicaments n'avaient pas réussi à contrôler efficacement les symptômes de la maladie de Parkinson. L'amantadine est le seul médicament qui a permis de contrôler ses symptômes graves. La détérioration de sa vision coïncidait avec le début de ce traitement et la gravité de ses signes cliniques correspondait à une kératopathie due à l'amantadine.

La prise en charge en collaboration avec le neurologue de la patiente a permis d'examiner attentivement les options possibles pour maintenir le contrôle des symptômes systémiques et améliorer l'œdème de la cornée et la vision de la patiente. Les options comprenaient l'arrêt du médicament et l'essai d'un autre, ce que le neurologue a déclaré ne pas être possible en raison de la gravité de la maladie de Parkinson de la patiente et de l'échec antérieur des autres médicaments. Une autre possibilité était d'essayer de réduire la dose quotidienne d'amantadine pour voir si les symptômes systémiques de la patiente pouvaient continuer à être contrôlés tout en conduisant à une amélioration de l'œdème cornéen. Bien qu'une lentille de contact rigide perméable au gaz (RGP) ait pu améliorer l'acuité visuelle en s'adaptant à la cornée altérée, ce mécanisme n'aurait pas permis de traiter la cornée œdémateuse sous-jacente et les autres symptômes oculaires dont souffrait la patiente. Après plusieurs essais de dosage, nous avons déterminé que la dose de 300 mg/jour (la moitié de la dose initiale) était la plus efficace pour contrôler les symptômes systémiques de la patiente tout en conduisant à une amélioration de l'œdème cornéen et du résultat visuel. À cette dose, nous avons noté la plus grande régression de l'œdème cornéen au suivi de 3 mois dans l'œil droit et au suivi de 1 mois dans l'œil gauche. Comme le montre la figure 2, les valeurs de l'épaisseur centrale de la cornée ont diminué dans l'œil droit, passant d'une valeur de base de 650 µm à 607 µm (réduction de 43 µm), et ont considérablement diminué dans l'œil gauche, passant de 1095 µm à 715 µm (réduction de 380 µm). Cela a permis d'améliorer l'acuité visuelle de 20/150 à 20/50 dans l'œil droit et de HM à 20/125 dans l'œil gauche. Grâce à l'ajustement de la dose d'amantadine de la patiente, l'œdème cornéen et l'acuité visuelle se sont améliorés, ce qui a permis d'éviter une greffe de cornée inutile.

Figure 2 : Balayage Pentacam® de l'œil droit après trois mois et balayage Pentacam® de l'œil gauche après un mois, les visites respectives où chaque œil a montré l'amélioration la plus significative de l'œdème cornéen. L'épaisseur centrale de la cornée de l'œil droit est passée à 607 µm et celle de l'œil gauche à 715 µm.



Après la réduction de l'œdème cornéen et l'amélioration de l'acuité visuelle, la patiente a déclaré qu'elle était

désormais en mesure d'accomplir ses activités de la vie quotidienne (AVQ) tout en conservant le contrôle de ses symptômes systémiques de la maladie de Parkinson. Nous continuerons de réévaluer la patiente tous les trois mois au moyen d'une TCO du segment antérieur et de balayages avec le Pentacam® en série afin de surveiller l'œdème cornéen avec prise en charge neurologique pour nous assurer que la dose d'amantadine contrôle toujours les symptômes de la patiente.

DISCUSSION

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative chronique et progressive qui provoque des mouvements involontaires ou incontrôlables, des tremblements au repos, une bradykinésie, une rigidité musculaire et des difficultés d'équilibre et de coordination. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les patients peuvent avoir de la difficulté à marcher et à parler. Ils peuvent également présenter des changements mentaux et comportementaux, des troubles du sommeil, une dépression, des troubles de la mémoire et de la fatigue¹. Les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter la maladie de Parkinson sont la lévodopa, les agonistes des récepteurs de la dopamine, les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les anticholinergiques et l'amantadine².

L'amantadine a été développée à l'origine dans les années 1950 comme traitement antiviral de la grippe. Dans les années 1960, ce médicament a commencé à être largement utilisé pour traiter les tremblements et la dyskinésie associés à la maladie de Parkinson. Ce médicament améliore la rigidité musculaire, le contrôle musculaire, l'équilibre et la coordination et réduit la rigidité, ce qui permet des mouvements corporels plus normaux et une réduction des symptômes de la maladie de Parkinson¹. La principale action de l'amantadine en tant que médicament neurologique est une augmentation indirecte de la dopamine extracellulaire par inhibition non compétitive des récepteurs NMDA. Depuis 1995, le taux de prescription de l'amantadine pour le traitement de la maladie de Parkinson a augmenté de façon linéaire, avec une augmentation globale de 350 %².

La kératopathie due à l'amantadine est un processus pathologique rare, dose-dépendant, et cumulatif dans lequel l'amantadine endommage les cellules endothéliales de la cornée par des mécanismes inconnus. Pour le traitement de la maladie de Parkinson en particulier, l'amantadine est administrée par voie orale à une dose typique comprise entre 200 et 400 mg/jour³. Les doses supérieures à 200 mg/jour sont associées à des risques plus élevés d'œdème cornéen⁴. Le risque relatif le plus élevé d'œdème cornéen est observé chez les patients qui reçoivent une dose élevée pendant une courte période (2 000 mg en 30 jours). De plus, il a été démontré qu'une dose cumulative de 4 000 mg prescrite dans un délai de 30 jours entraîne un risque trois fois plus élevé d'œdème cornéen. Les patients à qui on a prescrit de l'amantadine pour la maladie de Parkinson en particulier courent un risque accru de développer une kératopathie à l'amantadine par rapport aux personnes qui prennent de l'amantadine pour d'autres raisons⁵. En raison de la grave maladie de Parkinson chez cette patiente, on lui avait prescrit 600 mg/jour au cours des 18 derniers mois. Cela équivalait à une dose cumulative de 18 000 mg par mois, ce qui l'exposait à un risque élevé de kératopathie.

Bien que le mécanisme exact de la kératopathie à l'amantadine ne soit toujours pas clair, plusieurs études démontrent que l'amantadine a des effets nocifs sur l'endothélium cornéen, même en l'absence de changements cliniquement évidents. Les dommages causés à l'endothélium peuvent finir par entraîner un œdème grave de la cornée, ce qui entraîne une diminution de l'acuité visuelle⁵. La sensibilité à la lumière peut également être un symptôme courant chez ces patients, car la cornée devient de plus en plus irrégulière. D'après la microscopie spéculaire et les résultats histopathologiques, la mort des cellules endothéliales semble induite ou accélérée⁶. L'œdème cornéen provoqué par l'amantadine peut également être dû à ses effets hors cible. Il a été démontré que l'amantadine inhibe les canaux potassiques de manière similaire à l'effet du clotrimazole, un inhibiteur des canaux potassiques, dans le cadre d'une étude sur des cultures de cornée bovine. Dans ces cultures, les cellules présentaient une augmentation de la surface et du volume cellulaire correspondant à un œdème causé par des perturbations des jonctions lacunaires. D'autres agonistes dopaminergiques comme le ropinirole induisent un œdème cornéen avec une présentation clinique similaire à la kératopathie due à l'amantadine. Ces récepteurs dopaminergiques D1 ont été trouvés sur les cellules endothéliales de la cornée, et leur sensibilité a été liée à une diminution de la transparence endothéliale. De ce fait, l'œdème cornéen dans la kératopathie due à l'amantadine peut être secondaire aux interactions avec les récepteurs des cellules endothéliales qui entraînent une perturbation de l'osmolarité du liquide et de l'organisation des cellules endothéliales de la cornée⁵.

L'incidence et la prévalence de la kératopathie due à l'amantadine dans la population générale ne sont pas connues, car la majorité des études excluent les patients présentant des comorbidités oculaires (par exemple glaucome, antécédents d'œdème cornéen) où il peut y avoir eu une kératopathie à l'amantadine. La prépondérance est la même chez les hommes et les femmes. Une étude menée sur deux ans auprès de vétérans a montré que l'œdème cornéen était rare, avec un taux de 0,27 %. Dans la même étude, sur 13 137 patients recevant de l'amantadine pendant 2 ans, seuls 36 ont été diagnostiqués avec une kératopathie due à l'amantadine⁷. L'incidence de la kératopathie due à l'amantadine est également plus élevée dans les mois qui suivent le début du traitement, mais des cas ont été rapportés jusqu'à 6 ans après le début du traitement. Par ailleurs, il a été rapporté que des patients ont présenté un œdème cornéen diffus bilatéral alors qu'ils recevaient un traitement systémique à l'amantadine à une dose de 100-400 mg/jour pendant une durée allant de quelques jours à 8 ans⁶. Les autres facteurs de risque d'aggravation du pronostic visuel comprennent l'âge du patient, car la densité des cellules endothéliales diminue avec l'âge, les traumatismes/blessures oculaires antérieurs, la toxicité cornéenne de certains médicaments topiques à long terme (par exemple, les médicaments contre le glaucome) et les interventions chirurgicales oculaires antérieures qui peuvent prédisposer un patient à des lésions des cellules endothéliales⁵.

D'autres maladies cornéennes peuvent se présenter de la même manière que la kératopathie due à l'amantadine, il est donc important de les exclure afin de déterminer le traitement adéquat. La perte progressive des cellules endothéliales de la cornée, l'épaississement de la membrane de Descemet et le guttata caractérisent la dystrophie endothéliale de Fuchs, qui est similaire à la kératopathie à l'amantadine sur la base de la pathophysiologie et de la présentation⁵. La présence de guttata à l'examen à la lampe à fente est l'un des éléments qui permettent de la différencier. Dans le cas de la patiente de cette étude, il n'y avait pas de guttata. Des vésicules cornéennes postérieures isolées ou coalescentes et une configuration en forme de bande de la membrane de Descemet avec des bords festonnés caractérisent la dystrophie cornéenne polymorphe postérieure, une affection qui est plus fréquente chez les jeunes patients⁸. Notre patiente était plus âgée et ne présentait pas de vésicules cornéennes postérieures ni de défauts de la membrane de Descemet en forme d'escargot. Le syndrome ICE se manifeste unilatéralement chez les patients jeunes ou d'âge moyen. Cette maladie se caractérise par une couche endothéliale anormale de type épithélial qui prolifère et entraîne un œdème de la cornée, des anomalies de l'iris et un glaucome. Notre patiente présentait un œdème bilatéral de la cornée et aucune anomalie de l'iris. Nous avons facilement écarté une kératopathie bulleuse pseudophaque/aphaque, car la patiente était phaïque. Il est important de reconnaître les principaux facteurs de différenciation associés à d'autres entités pathologiques, ainsi que les antécédents du patient, son âge et ses antécédents médicamenteux, afin d'aider à poser le bon diagnostic.

La majorité des cas rapportés de kératopathie due à l'amantadine ont montré une résolution complète de l'œdème cornéen avec l'arrêt du médicament⁵. De plus, l'œdème cornéen se résout et l'acuité visuelle s'améliore dans les 8 jours à 2 mois après l'arrêt⁶. Cependant, il y a eu quelques cas rapportés d'œdème cornéen persistant malgré l'arrêt du médicament pour lesquels une greffe de cornée a été nécessaire. Dans ces cas, l'acuité visuelle est revenue à la normale après les greffes de la cornée. D'autres effets indésirables de l'œdème cornéen persistant comprennent la rupture douloureuse de bulles cornéennes, qui peut être traitée avec des lentilles de contact et un collyre antibiotique⁶. Un rapport de cas plus récent a montré qu'un patient ayant des antécédents de kératopathie due à l'amantadine résolue a pu recommencer à prendre de l'amantadine en même temps que des stéroïdes topiques sans récurrence de l'œdème ou diminution de la densité des cellules endothéliales¹⁰. Bien qu'il n'ait pas été démontré que les stéroïdes topiques réduisent l'œdème cornéen chez les patients atteints de kératopathie due à l'amantadine, ils pourraient être utiles en tant que mesure prophylactique chez les personnes sensibles.

La nature de l'état systémique de notre patiente posait une grande difficulté dans le traitement de ses problèmes oculaires. Comme l'abandon du médicament n'était pas une option, nous avons envisagé d'autres approches pour améliorer le résultat visuel. Dans des cas comme celui-ci, la cogestion avec la neurologie est essentielle pour trouver une méthode permettant de traiter à la fois la fonction visuelle et la fonction systémique. Différents dosages d'amantadine ont été prescrits pour tenter de stabiliser les symptômes et, lorsque cela était indiqué, une surveillance ophtalmologique étroite a été mise en place pour suivre l'évolution de l'œdème cornéen. Dans ce cas, nous avons évalué la progression et la régression de l'œdème cornéen principalement au moyen de tomographies du segment antérieur avec le Pentacam[®], mais les symptômes pouvaient également être évalués au moyen d'une TCO du segment antérieur, d'une pachymétrie ou d'une microscopie spéculaire.

Dans le cas de notre patiente, l'œdème cornéen de l'œil gauche s'est amélioré beaucoup plus rapidement que celui de l'œil droit, mais à la fin, l'œil droit a également connu une réduction de l'œdème cornéen. La gravité de l'œdème cornéen et la nature asymétrique de l'affection peuvent entraîner des différences de temps de résolution entre les yeux. Tous les patients réagissent différemment au traitement, c'est pourquoi il est essentiel de les surveiller attentivement et de collaborer constamment avec leur neurologue pour assurer le maintien d'un contrôle systémique. Bien que l'acuité visuelle de la patiente ne soit pas de 20/20 après la réduction de l'œdème cornéen, elle s'est suffisamment améliorée pour qu'elle puisse accomplir correctement ses AVQ. Il est important de reconnaître que chez les patients présentant une pathologie visuelle et systémique complexe, l'amélioration de la qualité de vie n'est pas nécessairement liée à l'obtention d'une vision de 20/20, mais plutôt à l'amélioration globale de la situation du patient et de la gravité de sa maladie.

CONCLUSION

L'amantadine est un médicament de plus en plus utilisé pour traiter la maladie de Parkinson. Cependant, la kératopathie due à l'amantadine est un effet secondaire possible de ce traitement et entraîne souvent des séquelles visuelles importantes. Bien que la kératopathie due à l'amantadine soit généralement réversible à l'arrêt du médicament, certaines présentations sévères de la maladie de Parkinson, comme dans ce cas, peuvent ne pas permettre l'arrêt du médicament. Une cogestion attentive avec la neurologie est primordiale pour améliorer le résultat visuel tout en maintenant le contrôle systémique des symptômes. Il est important de reconnaître que chez les patients présentant une pathologie visuelle et systémique complexe, même une petite amélioration peut avoir un impact significatif sur leur capacité à effectuer des activités quotidiennes et sur leur qualité de vie en général. Comme l'amantadine continue d'être prescrite pour la maladie de Parkinson, il est important que les optométristes et les ophtalmologistes connaissent bien les séquelles visuelles qui peuvent résulter de la prise de ce médicament et qu'ils diagnostiquent avec précision l'affection afin d'éviter toute intervention chirurgicale inutile et de traiter l'affection de manière rapide et correcte.

DIVULGATIONS

CONTRIBUTION : L'auteur est seul responsable de la conception de l'œuvre, de l'acquisition, de l'analyse ou de l'interprétation des données, ainsi que de la rédaction et de l'approbation de la version finale.

FINANCEMENT : Cette étude n'a reçu aucune subvention particulière d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou sans but lucratif.

INTÉRÊTS CONCURRENTS : L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts.

APPROBATION ÉTHIQUE : Non requise pour ce type d'article.

AUTEUR POUR LA CORRESPONDANCE : Nand Shah – Nand.shah300@gmail.com

RÉFÉRENCES

1. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P T* 2015 Aug;40(8):504-32.
2. Pitcher T, MacAskill M, Anderson T. Trends in Antiparkinsonian Medication Use in New Zealand: 1995–2011. *Parkinsons Dis* 2014. 2014;379431. doi: 10.1155/2014/379431
3. Machado-Alba J, Calvo-Torres L, Gaviria-Mendoza A, Castrillón-Spítia J. Prescribing Patterns of Antiparkinson Drugs in a Group of Colombian Patients, 2015. *Biomedica* 2018 Sep;38(3):417-426. doi: 10.7705/biomedica.v38i4.3781
4. Lee P, Lai Y, Liu P, et al. Toxicity of Amantadine Hydrochloride on Cultured Bovine Cornea Endothelial Cells. *Sci Rep* 2021 Sep;11(1):18514. doi: 10.1038/s41598-021-98005-9
5. Moshirfar M, Baker P, Ronquillo Y. (2023, July 18) *Amantadine Keratopathy*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560517/>. Accessed January 9, 2024.
6. Kim Y, Yun J, Yang H, et al. Amantadine Induced Corneal Edema in a Patient With Primary Progressive Freezing of Gait. *J Mov Disord* 2013 Oct;6(2):34-36. doi: 10.14802/jmd.13008
7. French D, Margo C. Postmarketing Surveillance of Corneal Edema, Fuchs Dystrophy, and Amantadine Use in the Veterans Health Administration. *Cornea* 2007 Oct;26(9):1087-89. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181450d4c
8. Krachmer J. Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy: A Disease Characterized by Epithelial-Like Endothelial Cells Which Influence Management and Prognosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985;83:413-75.
9. Das S, Tur K, Tripathy K. (2023, August 25). *Iridocorneal Endothelial Syndrome*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594227/>. Accessed April 1, 2024.
10. Hessen M, Vahedi S, Khoo C, Vakili G, Eghrari A. Clinical and Genetic Investigation of Amantadine-Associated Corneal Edema. *Clin Ophthalmol* 2018 Aug;12:1367-71. doi: 10.2147/OPTH.S166384