

# ABBAK<sup>®</sup>

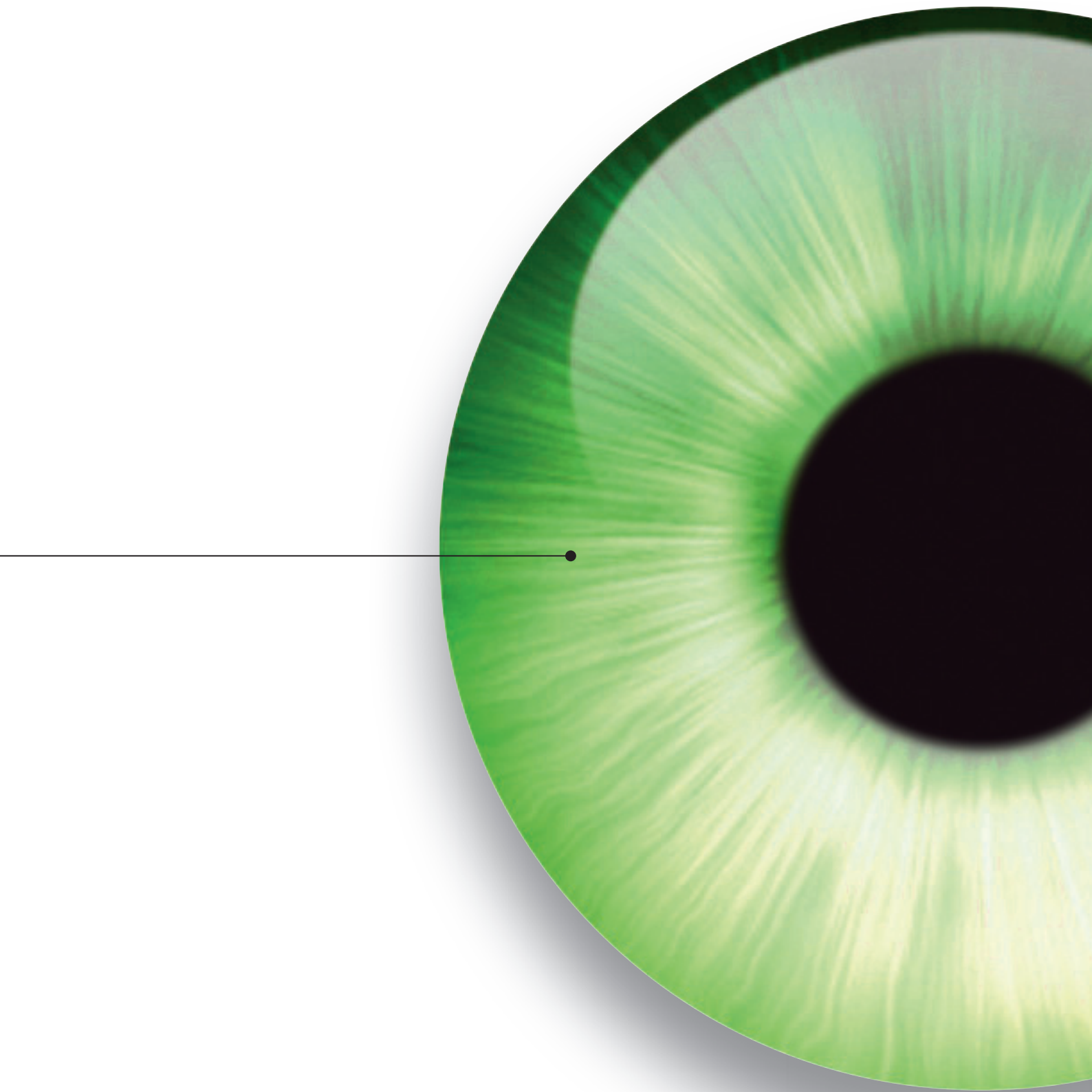
un concentré de technologie dans un flacon



Histoire d'une -évolution technologique

 Théa

Soigner tout en préservant le capital de l'oeil





# Histoire d'une -évolution technologique

L'utilisation de conservateurs a permis des avancées considérables dans l'industrie agro-alimentaire, la cosmétique et l'industrie pharmaceutique. L'industrialisation des collyres, plus facilement contaminables que les pomades, en a été bouleversée.

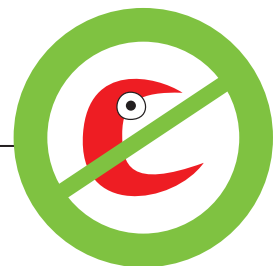
Le pionnier a été mon père, Jean Chibret, qui introduisit, pour la première fois, un dérivé mercuriel puis une décennie plus tard, le chlorure de benzalkonium, un composé plus puissant et surtout moins allergisant. Néanmoins, l'instillation répétée de tous ces conservateurs n'a pas eu uniquement les effets escomptés mais s'est révélée au cours des années délétère pour la surface oculaire.

L'industrie pharmaceutique a donc cherché de nouvelles alternatives pour supprimer l'usage des conservateurs ; les unidoses à usage unique étaient une évidence, un flacon multidoses sans conservateurs beaucoup moins.

Je suis très heureux que les Laboratoires Théa aient pu apporter une réponse après 10 ans de recherche avec le premier flacon multidose sans conservateur : le flacon ABAK. J'ai choisi ce nom car "A" signifie privatif de "BAK" pour benzalkonium. En 15 ans, nous avons apporté de nombreuses évolutions au flacon ABAK en vue de satisfaire pleinement les attentes des prescripteurs et des patients. Aujourd'hui le flacon ABAK est devenu le flacon sans conservateur le plus utilisé au monde avec plusieurs millions d'unités vendues chaque année.

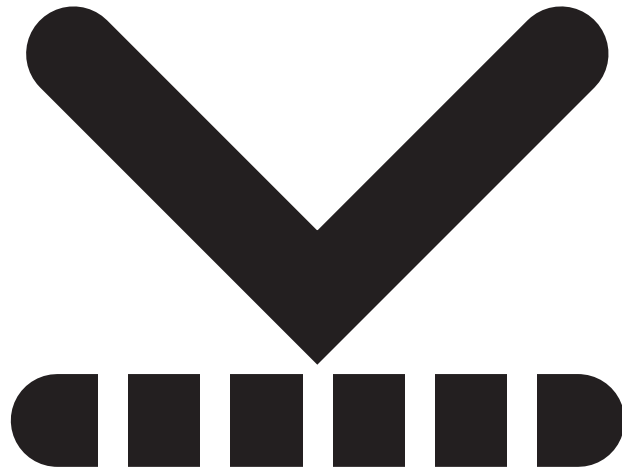
C'est cette aventure que nous allons vous raconter.

Henri CHIBRET



# SOMMAIRE

<b>I. Histoire de l'ABAK</b>	<b>8</b>
INTRODUCTION	9
LES FLACONS À TRAVERS LES ÂGES	10
Le Flacon collyre avant ouverture	10
Le Flacon collyre après ouverture	12
<b>II. Le système ABAK</b>	<b>15</b>
UN FLACON DE HAUTE TECHNOLOGIE	15
Les évolutions du système	16
ABAK aujourd'hui	18
UN CONCEPT INNOVANT	20
a. Membrane et évolutions	20
b. Plastique et pression	22
c. L'embout et la goutte	23
UN FLACON DE HAUTE SÉCURITÉ	24
UN CONCEPT ORIGINAL EN ÉVOLUTION CONTINUE	25
a. Contribution à la Qualité	25
b. Quel avenir pour l'ABAK ?	25
LA SATISFACTION DU PATIENT /ETUDE MAINS/	26
L'INNOVATION AU SERVICE DE L'ÉCOLOGIE ET DE L'ÉCONOMIE	29
<b>III. Histoire des conservateurs</b>	<b>31</b>
GÉNÉRALITÉS	31
TOXICITÉ OU ALLERGIE ?	32
EFFETS TOXIQUES POUR LA SURFACE OCULAIRE	32
Effet détergent	33
Stress Oxydant / Nécrose / Apoptose	33
Inflammation	33
EFFETS TOXIQUES POUR LES STRUCTURES OCULAIRES INTERNES	36
CONSERVATEURS ET TOLÉRANCE	37
<b>IV. ABAK dans le monde</b>	<b>40</b>
1 ABAK PRESCRIT TOUTES LES 3 SECONDES	41
<b>V. Synthèse : ABAK est un flacon...</b>	<b>43</b>
BIBLIOGRAPHIE	52





# I. Histoire de l'ABAK

## INTRODUCTION

Lorsqu'Henri Chibret m'a demandé d'imaginer un flacon sans conservateur, ma première idée fut tout simplement de placer un filtre anti-microbien à la sortie du stilligoutte du collyre. Néanmoins, il était impossible d'expulser une seule goutte, la surface filtrante étant insuffisante.

Sur la base de ce constat, l'équipe de recherche et développement des Laboratoires Théa a optimisé ce système filtrant en l'agrandissant et en le plaçant directement à l'intérieur du flacon. Nous nous sommes aussi assurés d'éviter un contact permanent entre le liquide et le filtre pour ne pas l'abîmer à la fois pendant la période de stockage et le temps d'utilisation.

Après avoir étudié de nombreuses pistes de recherche, réalisé des tests, des essais et connu plusieurs échecs, nous avons trouvé une solution technique pour isoler la membrane de la solution : le flacon ABAK était donc né.

Sous des apparences simples, ce flacon miniaturisé est en fait un concentré de recherche et de technologies permettant une manipulation aisée du flacon par les patients. Les Laboratoires Théa ont su fédérer un pool d'entreprises de haute technologie avec des compétences dans les domaines de la plasturgie, la filtration, la soudure, la microbiologie, la physicochimie des polymères, etc.

Chaque détail de ce flacon n'est pas anodin et a sa justification. Cela explique d'ailleurs pourquoi plus de 90 modifications ont été nécessaires pour finaliser le flacon ABAK.

**MICHEL FAURIE**, ingénieur

# LES FLACONS À TRAVERS LES ÂGES

## Le Flacon collyre avant ouverture

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, lorsque l'industrie pharmaceutique a commencé à s'intéresser à la fabrication et au conditionnement de produits à usage ophtalmologique, les pommades étaient préférées, plus faciles à fabriquer et moins contaminables.

Le problème principal des industriels était la production de solutions qui puissent rester stériles de façon prolongée, jusqu'à l'ouverture du récipient.

Jusqu'aux années 50, cet objectif a été assuré par des flacons en verre soufflé dont la fermeture étanche était effectuée à chaud et de façon manuelle.

Ces contenants étaient fragiles, difficiles à obturer après ouverture et délicats à transporter.

L'apparition de principes actifs thermolabiles – notamment

les antibiotiques – a imposé le remplissage des flacons en chambre stérile, avec un processus de lyophilisation fréquemment requis.

Ces opérations ont été facilitées grâce aux flacons en verre moulés type "Pénicilline" fermés par un bouchon de caoutchouc cranté. Lorsque nécessaire, une ampoule de solvant était ajoutée dans la boîte.

Lors de l'utilisation, le bouchon cranté était remplacé par un stilligoutte en plastique. Ce type de conditionnement est encore utilisé.

Cependant face au problème persistant de la fragilité du verre et de son poids, l'industrie a privilégié les flacons en plastique (de type polyéthylène) dès leur apparition sur le marché (1950), avec toutefois des inconvénients spécifiques tels que la nécessité de

stériliser le flacon avant son remplissage (ce qui imposait l'utilisation d'oxyde d'éthylène, produit dangereux dans sa manipulation, et de coûteuses installations), l'interaction plastique-collyre, perméabilité des parois à l'air, etc.

L'apparition d'une nouvelle technologie de conditionnement, le "blow-fill-seal system"\*, a ensuite permis dans les années 1970, grâce à un matériel extrêmement sophistiqué, de réaliser le moulage et le remplissage du flacon dans un environnement stérile en une seule opération.

\* blow-fill-seal system : souffler-remplir-sceller



Premières préparations  
magistrales à visée  
ophtalmologique



Flacons en verre soufflé,  
scellés à la flamme  
et stérilisables  
à la chaleur



Flacons en verre moulé obturés  
par un bouchon en caoutchouc  
maintenu par une bague sertie,  
et coiffés d'un embout  
compte-gouttes plastique  
au moment de l'utilisation



Flacons en polyéthylène  
stérilisés à l'oxyde d'éthylène

XVI<sup>e</sup> siècle

Début XX<sup>e</sup>

1945

1950



# Le Flacon collyre après ouverture

Bien que ces évolutions technologiques successives aient résolu les problèmes de production et de conditionnement d'un produit stérile, persistait toutefois celui de la contamination après ouverture du flacon. Les Laboratoires Chibret ont eu les premiers l'idée d'ajouter systématiquement un conservateur dans le collyre, de façon à lutter contre la prolifération des micro-organismes.

Cette pratique a rapidement été adoptée par tous les fabricants.

Les Pharmacopées française et européenne ont rendu obligatoire l'addition de conservateurs dans les collyres en flacons multidoses.

Les dérivés mercuriques tels que le Thiomersal ont été privilégiés.

Ce conservateur antimicrobien, peu agressif pour la surface oculaire, se révéla cependant très allergisant, ce qui a rapidement conduit les industriels à rechercher d'autres agents conservateurs.

La préférence est allée aux ammoniums quaternaires, comme le chlorure de benzalkonium, peu allergisant, avec des propriétés à la fois antibactériennes et antifongiques puis-

santes. Cependant après des années d'utilisation, ils ont démontré des effets délétères sur la surface oculaire. Par ailleurs la présence d'un conservateur n'est pas une garantie de non-contamination du contenu du flacon comme le démontre de nombreuses études...

L'émergence des effets indésirables de ces conservateurs, toxiques pour la surface oculaire, en particulier en cas de traitement chronique, a amené les industriels à privilégier les récipients unidoses dans les années 80. Ces unidoses, encore appelées dosettes ou monodoses, avaient été à l'origine développées en Angleterre à la demande du Ministère Britannique de la santé suite à une grave "épidémie" d'endophtalmies dans un hôpital de Birmingham. Ces endophtalmies étaient dues à l'utilisation de produits contaminés car ne contenant pas ou trop peu de conservateurs.

Initialement prévues pour limiter les infections nosocomiales, les unidoses sont aujourd'hui davantage utilisées pour leur absence de conservateur.

Ces unidoses sont fabriquées principalement selon le principe "blow-fill-seal" et peuvent contenir moins de 1 ml de solution chacune ; leurs princi-

aux inconvénients étant leur coût d'industrialisation très élevé et leur manipulation difficile par des personnes âgées ou malhabiles.

Le coût important d'industrialisation des unidoses a stimulé la recherche et le développement de flacons multidoses capables de délivrer plusieurs centaines de gouttes sans risque de contamination microbienne du contenu après ouverture (Pharmacopée européenne 01/2008: 1163).

Mais comment garantir la stérilité de la solution ophtalmique contenue dans le flacon au cours de son utilisation, avec un flacon multidose sans conservateur ?

A cette question, les Laboratoires Théa, en premier, et après 10 ans de recherche ont trouvé une réponse, grâce au développement du système ABAK qui garantit la stérilité de la solution contenue dans le collyre sans l'ajout d'un conservateur. Le tout premier système ABAK adsorbait le conservateur de façon à en débarrasser le collyre lors de l'instillation.

Il a lui-même donné lieu à des évolutions technologiques successives aboutissant en 2006 à l'ABAK de troisième génération, actuellement commercialisé par les Laboratoires Théa.



Unidoses

1980



ABAK 1<sup>ère</sup> génération

1989



ABAK 2<sup>ème</sup> génération

1998



ABAK 3<sup>ème</sup> génération

2005



# II. Le système ABAK

## UN FLACON DE HAUTE TECHNOLOGIE

Rien de plus simple en apparence qu'un collyre en flacon ABAK : prêt à l'emploi, une petite pression sur le flacon et voici une goutte unique calibrée.

Mais cette simplicité recèle bien des mystères et appelle des réponses et des explications aux questions des pourquoi ? et comment ? qui nous sont souvent posées :

**"Pourquoi ce flacon a-t-il maintenant la taille d'un flacon normal ?"**

**"Pourquoi ce flacon s'ouvre-t-il et se manipule-t-il comme un flacon normal ?"**

**"Comment l'embout permet-il la délivrance d'une goutte si parfaite ?"**

**"Pourquoi la pression exercée pour délivrer une goutte est-elle similaire à celle d'un flacon normal ?"**

**"Comment la solution à l'intérieur du flacon peut-elle rester stérile pendant 8 semaines ?"**

**"Comment se fait-il que les gouttes délivrées soient si rigoureusement comparables ?"**

Le système ABAK, constitué de l'emboîtement complexe et de haute précision de plusieurs éléments, a fait l'objet d'une dizaine d'années de recherche, d'évolutions et de tests, pour que chacun de ses composants soit parfaitement adapté à sa mission : matières plastiques optimisées pour chaque constituant, déformabi-

lité optimale du contenant, filtre bactériologique, dimensions et forme idéales de l'embout,... Chaque partie du dispositif a été minutieusement pensée et développée, faisant l'objet de multiples brevets d'invention, pour aboutir à un concentré de technologie, soigneusement placé à l'intérieur d'un flacon prêt à l'emploi pour une simplicité absolue d'utilisation.

Mais avançons un peu dans la technologie du système...

# Les évolutions du système

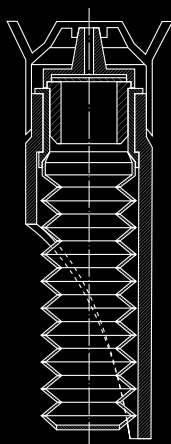
1989

ABAK 1<sup>ère</sup> génération



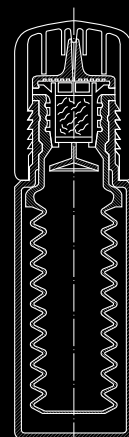
1998

ABAK 2<sup>ème</sup> génération



BREVET N°1

Réceptif élastiquement déformable  
= réaspiration du liquide sans aspiration d'air



BREVET N°2

Tampon microporeux neutre  
+ solution sans conservateurs



2005

ABAK 3<sup>ème</sup> génération

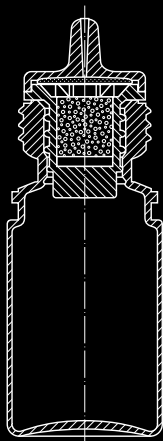


105 mm

102 mm

70 mm

ECHELLE RÉELLE 1:1



BREVET N°3

Tampon microporeux neutre  
+ solution sans conservateurs



# ABAK aujourd'hui

Réservoir contenant  
jusqu'à 300 gouttes stériles

---

Paroi souple et ergonomique  
en polyéthylène basse densité sans additif

---

Système de crantage  
pour bague anti-violabilité

---

Insert avec  
Cartouche filtrante

---

Membrane PES bifonctionnelle  
hydrophile / hydrophobe 0,2  $\mu$

---

Embout arrondi protecteur  
avec anneau de calibration

---

Gouttes calibrées (30  $\mu$ l)  
sans conservateur

---



Le flacon ABAK permet un traitement jusqu'à 8 semaines après ouverture

# UN CONCEPT INNOVANT

## a. Membrane et évolutions

Le premier système ABAK breveté effectuait la purification du collyre par l'adsorption du conservateur sur un tampon poreux au moment de la délivrance de chaque goutte.

Bien qu'ingénieux, ce système présentait une limitation de développement majeure : le tampon poreux pouvait également adsorber partiellement certains principes actifs, tel que le timolol. Toutes les formulations ne pouvaient donc pas bénéficier du système ABAK.

Une évolution décisive, consistant à supprimer le conservateur de la formulation, a permis d'étendre l'utilisation du système ABAK à la quasi-totalité des collyres dont la viscosité était compatible avec l'utilisation d'une membrane anti-microbienne à 0.2µ de porosité qui protège le collyre de la contamination par des micro-organismes dont la taille varie de 1 à 10 microns.

Sur les premières générations de flacons ABAK, la membrane antimicrobienne à caractère

hydrophile n'étant pas perméable aux gaz après mouillage, l'émission des gouttes n'était pas compensée par une admission d'air. Cela créait ainsi un vide qui nécessitait le recours à un réservoir déformable.

Celui-ci, en forme d'accordéon, était lui-même enveloppé dans une coque extérieure rigide. Ce concept inhabituel, qui donnait parfois lieu à des déformations visibles et malvenues du flacon souple perturbait les utilisateurs. La maniabilité était également altérée en fin de traitement quand la pression nécessaire à l'expulsion des gouttes devenait plus importante au fur et à mesure que la quantité de collyre dans le flacon diminuait.

Un véritable saut technologique a eu lieu avec l'arrivée d'une nouvelle membrane à la fois hydrophile et hydrophobe qui va permettre d'éviter toute manipulation de mise en route par le patient et de donner au flacon ABAK la taille et la forme d'un flacon traditionnel.

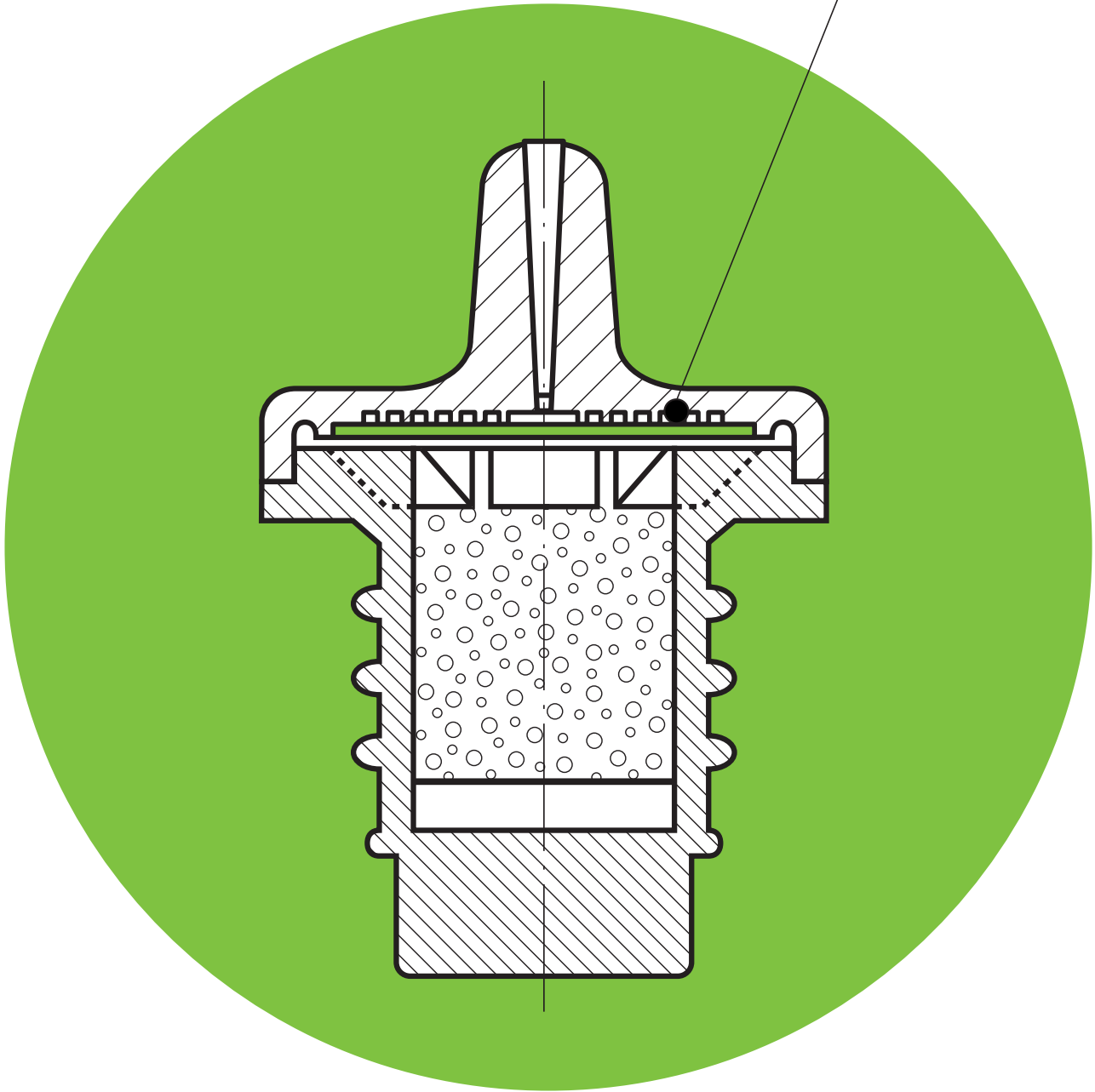
**Cette membrane en polymère hydrophile est rendue en partie hydrophobe par un traitement de surface breveté.**

**Développée par la société PALL, leader mondial de la filtration et sous l'impulsion des Laboratoires Théa, cette membrane révolutionnaire, composée à base de P.E.S\*, a nécessité des années de développement : elle s'est montrée capable d'accepter un traitement de surface définissant une zone hydrophobe, d'être soudée à un matériau différent constitué par l'embout, puis d'être stérilisée. Toutes ces opérations bien validées n'altèrent en rien ses propriétés de barrière antimicrobienne.**

\*P.E.S : polyéther sulfone

**MEMBRANE  
RÉVOLUTIONNAIRE**

composée à base de P.E.S\*



Pour éviter que la membrane antimicrobienne soit en contact permanent avec la solution pendant la période de stockage avant utilisation, différents systèmes ont été utilisés avec comme inconvénient d'obliger le malade à visser ou dévisser le bouchon qui coiffe le flacon. Ces inconvénients ont été éliminés dans la 3<sup>ème</sup> génération par l'action combinée d'un matériel poreux de nature hydrophobe placé dans la tête du flacon et d'un bouchon obturant de façon étanche la pointe de l'embout. Ce dispositif original, ayant fait l'objet d'un brevet, permet également de réguler les flux de liquide sortant et d'air entrant.

Le Flacon ABAK permet ainsi un véritable goutte à goutte, le malade pouvant instiller une goutte l'une après l'autre, évitant ainsi le gaspillage.

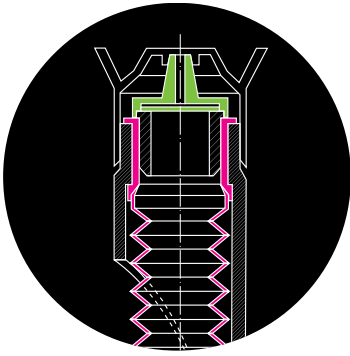


## b. Plastique et pression

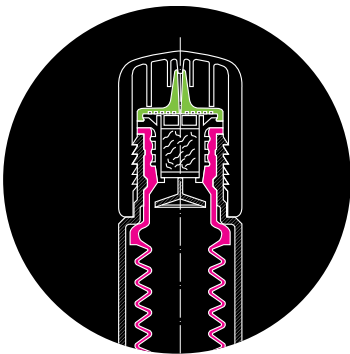
Membrane, tampon mousse et stilligoutte favorisent un écoulement contrôlé des gouttes, et évitent l'émission du collyre en chapelets ou en ruissellement. La déformabilité du corps du flacon sous la pression joue à l'inverse un rôle essentiel dans la facilité d'émission des gouttes.

Le choix du matériau plastique dont est constitué le corps du flacon s'avère déterminant, de même que l'épaisseur de la paroi. Un compromis a été atteint, entre une épaisseur suffisante pour limiter la perméabilité et une souplesse permettant la déformabilité du flacon avec une pression minimale, de façon à faciliter l'expulsion des gouttes par les patients, mêmes âgés ou rendus malhabiles par l'arthrose.

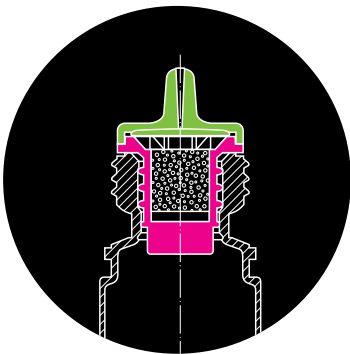
BREVET N°1



BREVET N°2



BREVET N°3



## c. L'embout et la goutte

Chaque solution forme des gouttes de densité, de viscosité et de tension superficielle différentes. C'est donc un gageur que d'obtenir un calibrage de la taille des gouttes assurant que chaque flacon délivre en théorie 300 gouttes pour un flacon de 10 ml, quel que soit la densité et la viscosité de cette solution. Idéalement, l'embout devrait être adapté pour chaque collyre, mais cela n'étant pas possible sur le plan industriel, l'écoulement a été calculé à partir de données moyennes de façon à convenir à tous les collyres. Avec une remarquable précision puisque, bien que la Pharmacopée française XX<sup>ème</sup> édition de 1990 tolère des variations de 30%, l'intervalle de variabilité de la taille des gouttes produites par l'ABAK nouvelle génération (environ 30 microlitres) est très inférieur à ce seuil.

Un tel résultat a été obtenu d'une part par la régulation du débit liée au tampon mousse et à la membrane filtrante, mais également grâce à l'ajustement minutieux du diamètre et de la forme (évasée à partir de la base) du canal du stilligoutte, formant des gouttes individualisées.

En outre, une forme particulière en "bague" a été moulée à l'extrémité du stilligoutte, de façon à permettre le détachement de chaque goutte à partir d'un seuil donné de tension de surface. C'est grâce à cette caractéristique que la taille des gouttes est calibrée et que chaque flacon peut ainsi délivrer précisément 300 gouttes.

# UN FLACON DE HAUTE SÉCURITÉ

Dans les premières générations, l'inviolabilité des flacons ABAK était assurée à l'aide d'un film externe en cellophane thermo-rétractable qui enveloppait la totalité du flacon et que l'utilisateur devait retirer avant utilisation. Ce dispositif, très courant dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique, représentait une opéra-

tion industrielle supplémentaire et une difficulté pour l'utilisateur, particulièrement pour les personnes âgées malvoyantes ou malhabiles. En effet, ce film transparent est quasiment invisible, et la languette indiquant l'ouverture difficilement repérable. Mais s'affranchir de ce système d'enveloppe imposait de créer un dispositif d'in-

violabilité original, sachant que tous les systèmes protégeant les bouchons commercialisés font l'objet de brevets ! Une bague d'inviolabilité a remplacé ce dispositif permettant à l'utilisateur de la rompre facilement. Sa rupture, bien perceptible par l'utilisateur, témoigne ainsi qu'il s'agit bien d'une première utilisation.





# UN CONCEPT ORIGINAL EN ÉVOLUTION CONTINUE

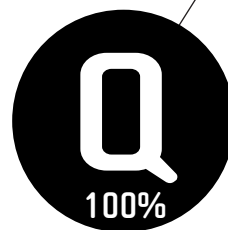
## a. Contribution à la Qualité

Une politique qualité avec comme objectif zéro défaut et 100% de satisfaction implique un traitement complet de toutes les observations.

Pour cela, depuis la première commercialisation, les évolutions du système ABAK ont essentiellement pris leur source dans les remontées et observations des patients et des ophtalmologistes. Déformations inquiétantes du flacon, pression à ap-

pliquer trop forte pour des mains arthrosiques... Chaque amélioration a eu pour but de produire un flacon plus simple et plus efficace dans son utilisation, afin d'améliorer le degré de satisfaction des patients et des prescripteurs.

Il est à noter que l'ABAK fait l'objet de nombreux tests de contrôle, et en particulier toutes les membranes d'embout sont vérifiées (contrôle 100 %).



## b. Quel avenir pour l'ABAK ?

Existe-t-il encore des améliorations possibles ? Le flacon ABAK tant par sa taille que par sa maniabilité donne satisfaction à l'utilisateur. Néanmoins, il ne convient pas aux solutions visqueuses, gels et gels liquides pour lesquels la seule alternative sans conservateur est l'unidose.

Les Laboratoires Théa entreprennent des travaux de recherches pour résoudre ce problème.

# LA SATISFACTION DU PATIENT

/ETUDE MAINS/

LA MANIABILITÉ  
DU FLACON ABAK®  
NOUVELLE GÉNÉRATION (%)

- Ouverture facile 96,5 %
- Prise en main aisée 95 %
- Sortie des gouttes faciles 91,1 %

La difficulté d'instillation d'un collyre est un facteur de mauvaise observance limitant l'efficacité thérapeutique des traitements. Un grand nombre d'études suggèrent une relation de cause à effet entre la technique d'instillation des gouttes, ou la difficulté d'utilisation du produit, et la mauvaise observance des patients<sup>(1-7)</sup>. Il est aussi fréquent que les patients éprouvent des difficultés pour faire sortir les gouttes, pour ouvrir le collyre, ou pour prendre en main le flacon<sup>(2,4)</sup>.

A notre connaissance, il existe peu de données comparatives publiées sur la facilité d'utilisation de différents modes d'administration, et sur la préférence des patients vis-à-vis de ces différents systèmes

A partir de ce constat, les laboratoires Théa ont réalisé une enquête intitulée MAINS<sup>(8)</sup> (Manipulation, Acceptabilité et Instillation d'un Nouveau flacon Sans conservateur) pour mieux connaître les problèmes rencontrés par les patients lors de l'utilisation de collyres.

Le but de cette étude était d'évaluer plus spécifiquement la maniabilité et l'acceptabilité globale d'un collyre à base de timolol en flacon ABAK nouvelle génération par rapport à celles des autres modes d'administration (collyres multidoses conservés ou unidoses) chez des patients traités pour un glaucome ou une hypertension oculaire.

Cette étude transversale, rétrospective et multicentrique a impliqué 41 ophtalmologistes répartis sur toute la France, avec le concours de 654 patients âgés en moyenne de 66 ans.

Tous les patients ont reçu en substitution de tout, ou partie, de leur traitement, un bêta-bloquant conditionné en flacon ABAK nouvelle génération et ont répondu à un questionnaire après une durée d'utilisation d'au moins 1 mois.

**Dans l'enquête MAINS, les patients ont été quasi unanimes concernant la maniabilité du flacon ABAK® nouvelle génération :**

- **ouverture facile rapportée par 96,5 % des patients,**

- **prise en main aisée pour 96,0 %,**
- **sortie des gouttes facile pour 91,1%.**

Sur tous ces critères et de manière globale, les patients ont préféré le flacon ABAK® nouvelle génération par rapport au conditionnement précédent. Ces résultats ont été confirmés chez les patients les plus âgés, c'est-à-dire ceux qui rencontrent le plus de difficultés pour l'instillation de leurs collyres.

Il est important de souligner que la maniabilité et l'acceptabilité du flacon ABAK ont été jugées d'autant plus favorables que les patients utilisaient précédemment des unidoses.

Ainsi,

- 25 % des patients traités précédemment par unidoses et ne pouvant se traiter seuls ont pu s'instiller eux-mêmes leur traitement grâce à l'ABAK nouvelle génération ;
- plus de 76 % des patients traités par unidoses ont globalement préféré l'ABAK nouvelle génération à leur collyre précédent.

Le glaucome et plus généralement



FIG

l'augmentation de la pression intraoculaire sont des pathologies chroniques, lentement progressives, et non perçues par le patient. Très souvent, pour le patient, le problème n'est pas la maladie mais la lourdeur du traitement. Une observance insuffisante induit un mauvais contrôle de la pression intraoculaire.

Des conditions particulières liées à l'âge (baisse d'acuité visuelle, problèmes neuromusculaires, articulaires et/ou cognitifs) peuvent aussi avoir un impact conséquent sur l'utilisation d'un collyre. En particulier, une étude a montré que le facteur âge ( $\geq 60$  ans) était associé à une instillation inappropriée des gouttes<sup>(1)</sup>. Dans une étude réalisée chez des patients âgés de 75 ans et plus, traités par un collyre, la part des patients ne parvenant pas à s'instiller la goutte correctement a été évaluée à 50 %<sup>(6)</sup>. Une autre étude réalisée sur une cohorte de patients glaucomateux montre que 17 % d'entre eux doivent être assistés<sup>(4)</sup>. Ainsi, une pro-

portion significative de malades peut ainsi nécessiter un recours extérieur pour l'administration des gouttes<sup>(2,4)</sup>. Par comparaison, dans notre enquête, 13 % des patients de plus de 60 ans avaient déclaré une pathologie pouvant réduire la mobilité des doigts et limiter la capacité de préhension.

Le flacon ABAK® nouvelle génération se présente sous la forme d'un flacon flexible et ergonomique conçu pour être utilisé de manière semblable aux collyres multidoses usuels, tout en gardant son principe de distribution exclusif breveté de collyre non conservé. Sa maniabilité reconnue dans cette enquête pourrait prendre une part importante dans son acceptabilité par les patients indépendamment de l'âge, pour une bonne observance thérapeutique.

Au regard de ces critères, les données de cette enquête ont montré la très bonne maniabilité et acceptabilité du flacon ABAK® nouvelle génération.

En effet :

- **98 %** des patients ont suivi leur traitement normalement,
- **96 %** des patients ont instillé eux-mêmes leur traitement,
- **96 %** des patients ont rapporté la facilité d'ouverture du flacon ABAK nouvelle génération,
- **91 %** des patients ont apprécié la facilité d'instillation des gouttes avec le flacon ABAK nouvelle génération,
- **96 %** des patients ont considéré que la prise en main du flacon ABAK est aisée,
- **29%** des plus de 60 ans ont pu instiller seuls leur collyre grâce à l'ABAK nouvelle génération, alors qu'ils avaient besoin d'aide pour s'instiller leur ancien traitement.

Le flacon ABAK® nouvelle génération est donc un système à privilégier en cas de traitement topique chronique comme le glaucome, mais aussi dans d'autres pathologies oculaires répétitives comme le syndrome sec ou les allergies.

	SUBSTITU LACRYMAL EN BOITE DE 36 UNIDOSES	SUBSTITU LACRYMAL EN FLACON ABAK III	GAIN
VOLUME DU CONDITIONNEMENT SECONDAIRE	0,411 dm <sup>3</sup> (189 x 75 x 29)	0,124 dm <sup>3</sup> (96 x 36 x 36)	Espace linéaire <b>3 %</b>
VOLUME D'UN CARTON	0,0185 m <sup>3</sup> (45 boîtes / carton)	0,0186 m <sup>3</sup> (150 boîtes / carton)	
VOLUME D'UNE PALETTE	1,29 m <sup>3</sup> 48 cartons / palette (120 x 80 x 134)	1,39 m <sup>3</sup> 44 cartons / palette (120 x 80 x 145)	
LOGISTIQUE / TRANSPORT (THEA)	33 palettes / camion		
1 PALETTE REPRÉSENTE :	12 960 jours de traitement	330 000 jours de traitement	<b>x 25</b> nombre de traitements par palette
NOMBRE DE JOURS DE TRAITEMENT SYMPTO- MATIQUE DU SYNDROME DE L'OEIL SEC PRESCRIT EN 2009* (SUR LA BASE DES RÉSULTATS GERS)	45 787 076		
SOIT X PALETTES	3 533 palettes	138,7 palettes	<b>x 25</b> nombre de palettes annuel
SOIT X CAMIONS	107,1 camions	4,2 camions	<b>x 25</b> transport routier

CALCUL RÉALISÉ À PARTIR DE LA POSOLOGIE DU RCP : UNE INSTILLATION 4 À 6 FOIS PAR JOUR.



# L'INNOVATION AU SERVICE DE L'ÉCOLOGIE ET DE L'ÉCONOMIE

De façon générale, tous les produits à usage unique, dans le domaine de la santé comme dans les autres, comportent un coût écologique élevé.

En la matière, les flacons multidoses sont largement préférables, car générant beaucoup moins de déchets.

Un flacon ABAK contient 300 gouttes, soit 150 instillations pour 2 yeux, soit l'équivalent de 150 unidoses.

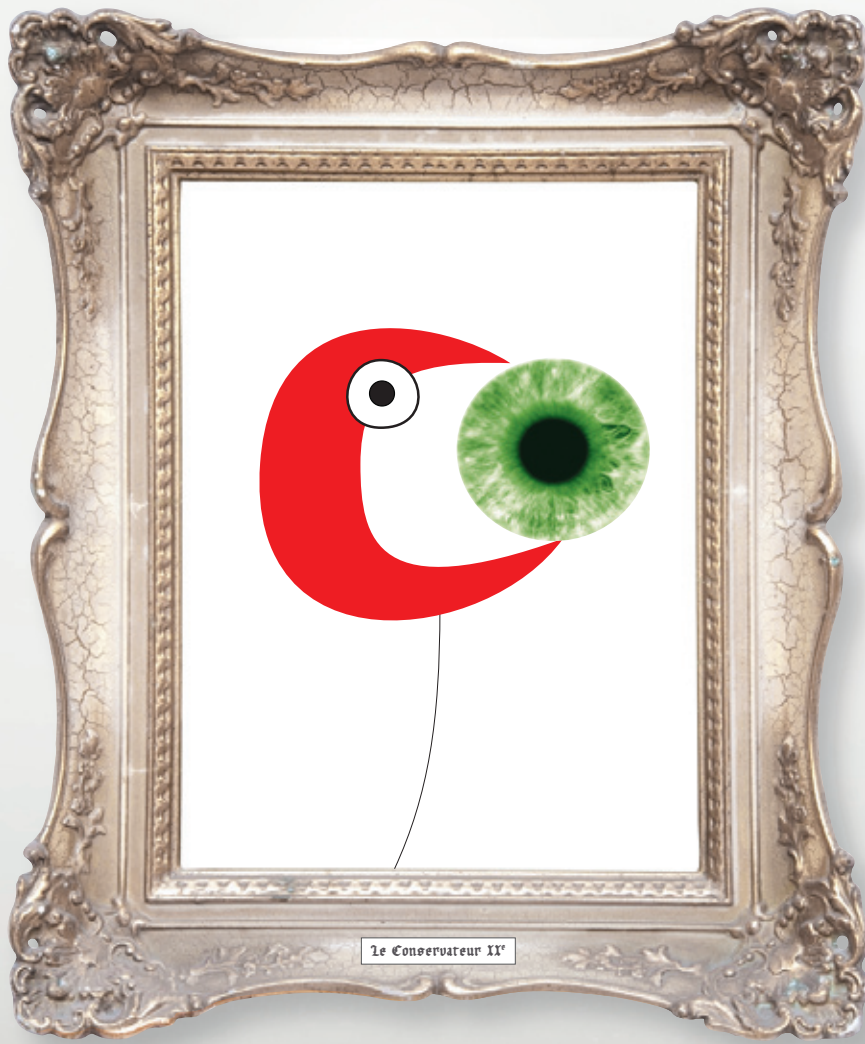
Voici l'impact sur l'environnement d'un traitement mensuel des 2 yeux avec de la povidone 1,5% en ABAK III versus son équivalent en unidose.

Pour illustrer l'intérêt écologique de l'ABAK : Si tous les substituts lacrymaux étaient prescrits en ABAK, il y aurait 25 fois moins de transports routiers qu'avec un marché exclusivement en unidoses.



ABAK est un "ÉCO-COLLYRE"  
à la fois écologique et économique.





Le Conservateur IX



# III. Histoire des conservateurs

Les conservateurs et leurs effets délétères en ophtalmologie

## GÉNÉRALITÉS

Les conservateurs sont utilisés dans la Pharmacopée afin de préserver la stérilité de solutions médicamenteuses, et notamment de collyres, pendant leur durée d'utilisation qui est limitée à 15 ou 30 jours après l'ouverture.

Cependant la présence d'un conservateur n'est pas une garantie de non-contamination du contenu du flacon comme le démontre de nombreuses études.

Il existe différentes classes de conservateurs, dont la caractéristique commune est l'activité antimicrobienne, principalement antibactérienne et de surcroît antifongique pour certaines.

Les conservateurs les plus couramment utilisés en ophtalmologie sont les ammoniums quaternaires, notamment le chlorure de benzalkonium ou le cétrimide.

Les ammoniums quaternaires sont des antiseptiques bipolaires très hydrophobes, ayant des propriétés tensioactives et détergentes, grâce auxquelles

ils sont capables d'émulsifier les lipides et de dissoudre les membranes lipidiques.

L'autre classe comprend les dérivés mercuriels qui agissent en se combinant aux groupes sulfhydryle des protéines des organismes vivants, causant leur précipitation. Ils ne sont plus guère utilisés du fait de leur fort potentiel allergénique et de la toxicité du mercure.

Les amidines, principalement représentées par la chlorexidine, agissent en détruisant la couche semi-perméable des membranes cytoplasmiques.

Les complexes oxydants, connus comme "soft preservatives" tels que le perborate de sodium ou les dérivés des chlorites, produisent des dérivés oxydants dénaturant les lipides, les protéines ou l'ADN. Les chlorites notamment, produisent une forte oxydation du glutathion, réduisant d'autant les défenses anti-oxydantes des cellules.

Le principal problème que pose les conservateurs, que l'on peut déjà discerner après cette

brève description, réside dans l'essence même de leur mécanisme d'action antimicrobien et consiste en une activité biologique non spécifique ayant pour objectif de détruire des cellules vivantes par solubilisation membranaire, augmentation de la perméabilité ionique et/ou à inhibition du métabolisme cellulaire.

Si cette toxicité s'exerce heureusement de façon plus marquée sur les micro-organismes, elle n'est pas sans effet sur les cellules eucaryotes, en particulier sur les cellules très fragiles et très exposées de la cornée et de conjonctive. Généralement sans grandes conséquences lors de traitement à court terme, il en va tout autrement lors de traitements chroniques. En effet, les conservateurs sont potentiellement toxiques pour toutes les structures de l'œil, non seulement en surface (conjonctive, cornée) mais également en profondeur (trabéculum, cristallin, rétine).

# TOXICITÉ OU ALLERGIE ?

Les conservateurs sont exceptionnellement responsables d'allergie de contact. Toutefois, la sensibilisation aux conservateurs aurait plutôt tendance à augmenter, étant donné leur présence non seulement dans les collyres et produits de nettoyage des lentilles de contact, mais également dans de nombreux produits d'usage courant (savons, cosmétiques, désinfectants...)<sup>(9)</sup>.

Les dérivés mercuriels sont

fortement allergisants (13 à 37% selon les séries)<sup>(10,11,12)</sup>, les sels de benzalkonium seraient modérément allergisants (4 à 11% selon les séries)<sup>(10,13)</sup>. La sensibilisation aux autres conservateurs est plus exceptionnelle. Les réactions observées sont le plus souvent des allergies de contact, correspondant à des réactions d'hypersensibilité retardée de type IV qui peuvent être objectivées par des tests cutanés<sup>(14,15)</sup>.

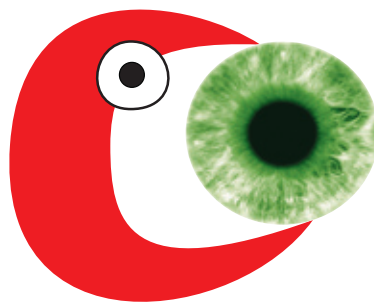
Du point de vue clinique, elles se manifestent généralement par un tableau de conjonctivite, allant de la simple hyperhémie conjonctivale à la conjonctivite papillaire avec ou sans eczéma des paupières. Si ces derniers signes peuvent être assez évocateurs, en leur absence, la réaction allergique aux conservateurs est souvent évoquée à tort face à des phénomènes cytotoxiques, qui sont de loin beaucoup plus fréquents.

## EFFETS TOXIQUES POUR LA SURFACE OCULAIRE

La cytotoxicité des conservateurs touche particulièrement la viabilité cellulaire, par altération de l'intégrité de la membrane plasmique ou du métabolisme énergétique mitochondrial<sup>(16,17,18,19)</sup>, la

prolifération<sup>(20,21,22)</sup> ou l'adhésion des cellules<sup>(23)</sup>. Certaines modifications cellulaires sont irréversibles, et le retrait du conservateur ne suffit pas toujours à leur rétablissement des cellules<sup>(24, 25, 26)</sup>. Ces effets cy-

totoxiques sont observés à des concentrations inférieures à celles habituellement utilisées dans les collyres et augmentent avec la durée d'exposition.





# Effet détergent

Les conservateurs diminuent la stabilité du film lacrymal, par leur effet détersif sur la phase lipidique, par la réduction du

nombre de cellules à mucus et par l'altération des mucines transmembranaires. Cet effet détergent entraîne une évapo-

ration accrue des larmes et une sécheresse oculaire, qui peut majorer un éventuel syndrome sec préexistant <sup>(27,28)</sup>.

# Stress Oxydant / Nécrose / Apoptose

Le chlorure de benzalkonium entraîne une activation modérée du complément <sup>(29)</sup>. Une libération des radicaux libres toxiques apparaît à partir de concentrations extrêmement faibles (0,00001%). La crois-

sance cellulaire est stoppée à faible concentration (0,001%) <sup>(27)</sup>. A concentrations usuelles (0,005% à 0,01%), les ammoniums quaternaires entraînent en 15 minutes des altérations cellulaires irréversibles et des

signes d'apoptose. A des doses plus importantes (0,05 à 0,1%), on observe une franche nécrose cellulaire à la surface oculaire. <sup>(30,31,32,33)</sup>

# Inflammation

Chez les patients traités au long cours par des collyres anti-glaucomeux conservés, on observe une infiltration de la conjonctive par des macrophages et des lymphocytes, dont la densité est multipliée par 3 à 4. La réaction inflammatoire est mise en évidence par l'expression des antigènes leucocytaires HLA-DR et de la molécule d'adhésion ICAM-1, indispensables à la réaction immunitaire cellulaire <sup>(29,34)</sup>. En outre, une surexpression de certains récepteurs aux chimiokines est observée chez ces patients, suggérant que l'usage chronique de collyres antiglaucomeux avec conservateur

induit un réseau complexe de réactions inflammatoires. <sup>(28)</sup> La réaction inflammatoire au niveau de la conjonctive est responsable d'altérations de l'épithélium conjonctival – perte de cohésion tissulaire <sup>(35)</sup>, modifications morphologiques des cellules épithéliales, kératinisation et perte de cellules à mucus, apoptose – et d'une fibrose sous-épithéliale, toutes ces anomalies sont absentes chez des glaucomeux traités sans conservateurs <sup>(27,29,36,37,38)</sup>. Même en l'absence de manifestation clinique, plusieurs publications rapportent une inflammation anormale de l'épithélium conjonctif, dont l'inten-

sité semble corrélée au nombre de collyres instillés et à la durée du traitement <sup>(28)</sup>.

L'application répétée de chlorure de benzalkonium peut également retarder voire inhiber la régénération cellulaire et la réparation de la rupture de la barrière épithéliale <sup>(39,40)</sup>. Enfin, en cas d'administration prolongée de collyres avec conservateur, une fibrose chronique se développe ce qui représente un facteur d'échec de la chirurgie filtrante : il a en effet été rapporté que l'association de plusieurs traitements anti-glaucomeux multiplierait par 5 le risque d'échec.



Le potentiel lésionnel global de substituts lacrymaux commercialisés et contenant différents conservateurs a récemment été évalué sur un modèle in vitro de culture d'épithélium cornéen, en administration aiguë et chronique (incubation de 24, 48 ou 72H)<sup>(33)</sup>. Les résultats de cette étude indiquent une toxicité globale de la plupart des conservateurs, avec une diminution de la viabilité cellulaire, une production augmentée d'interleukine 8 (IL8), des modifications histologiques de l'épithélium avec des phénomènes lésionnels et des nécroses tissulaires. L'expression de l'occludine, protéine transmembranaire des jonctions serrées et dont la surexpression constitue un marqueur précoce des lésions tissulaires, est augmentée aux temps précoces avec tous les conservateurs et une diffusion dans toutes les couches de l'épithélium. Cependant, et chose notable, tous les produits sans conservateurs testés dans cette étude n'entraînent pas de modification.

PRODUIT TESTÉ	VIABILITÉ TISSULAIRE	ANALYSE HISTOLOGIQUE
Nacl 0.9% témoin négatif	100%	Normale
BAK 0.1% témoin positif (toxicité +++)	0%	Nécrose tissulaire à tous les temps de mesure
BAK 0.01% 24 hrs 24 + 24 hrs 72 hrs	(NS) 43% 0%	Signes précoces de toxicité Lésions superficielles Nécrose tissulaire
Perborate hydropropylmethyl cellulose 24 hrs 24 + 24 hrs 72 hrs	(NS) (NS) 75%	Signes précoces de toxicité Lésions superficielles Lésions profondes
Polyquad® Hydroxylpropyl guar 24 hrs 24 + 24 hrs 72 hrs	(NS) (NS) 70%	Signes précoces de toxicité Lésions superficielles Lésions profondes
Oxyd® Sodium hyaluronate 24 hrs 24 + 24 hrs 72 hrs	(NS) 71% 4.5%	Signes précoces de toxicité Nécrose Nécrose
Thiomersal Sodium hyaluronate 24 hrs 24 + 24 hrs 72 hrs	(NS) (NS) 1%	Nécrose à tous les temps de mesure
Comod® Sodium hyaluronate	(NS)	Normale
Abak® Sodium hyaluronate	(NS)	Normale

REF  
33

Meloni M, Pauly A, De Servi B, Le Varlet B, Baudouin C.  
Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment.  
Toxicol In Vitro 2010; 24 (1): 276-85.

IL-8	EXPRESSION DE L'OCCLUDINE	LOCALISATION DE L'OCCLUDINE
Minime	Normale	Normale : fixation principalement dans les couches superficielles
Faible (du fait de la toxicité sévère)	Régulation + à 24 hrs Régulation - à 48 & 72 hrs	Disparition de l'occludine dans presque toutes les couches de l'épithélium
↗ ↗ ↗ ↗	Régulation + Régulation + Régulation -	Fixation diffuse dans les couches basales et disparition dans les couches les plus superficielles
↗ ↗ ↗ ↗	Régulation + Régulation + Régulation +	Fixation diffuse dans les couches superficielles
↗ ↗ ↗ ↗	Régulation + Régulation + Régulation +	Fixation principalement dans les couches superficielles
↗ ↗ ↗ ↗	Régulation + Régulation + Régulation -	Epithélium lésé, fin, avec distribution anormale de l'occludine et marquage faible
↗ ↗ ↗ ↗	Régulation + Régulation + Régulation -	Fixation principalement dans les couches superficielles
id témoin négatif	Régulation - (72 hrs)	Fixation principalement dans les couches superficielles
id témoin négatif	Pas de changement	Fixation principalement dans les couches superficielles

Ainsi, au niveau des tissus oculaires superficiels, à des concentrations égales ou inférieures à celles utilisées dans les collyres, les conservateurs induisent des altérations du film lacrymal et des lésions potentiellement sévères de l'épithélium cornéo-conjonctival, allant de la perte plus ou moins prononcée des microvillosités<sup>(43)</sup>, à une nécrose superficielle et à une perte de cohésion de la barrière épithéliale. L'administration de plusieurs collyres en association peut aboutir à des doses très élevées de chlorure de benzalkonium chez un même patient, avec un risque d'affection de la surface oculaire doublé par chaque goutte quotidienne supplémentaire de collyre contenant un conservateur<sup>(42)</sup>. Une étude réalisée en 2004 a ainsi observé chez des patients glaucomateux des lésions de la cornée et de conjonctive de sévérité proportionnelle à la concentration des collyres en chlorure de benzalkonium<sup>(43)</sup>.

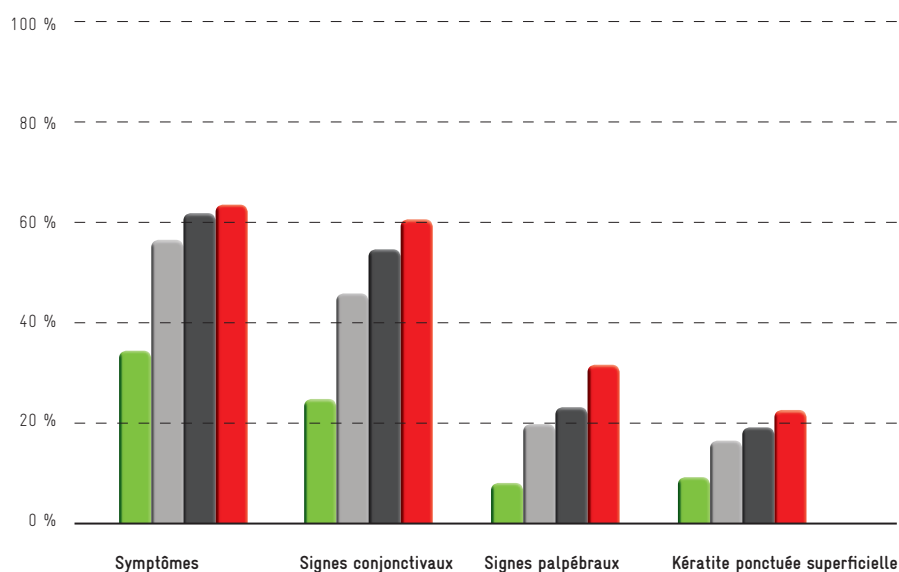
# EFFETS TOXIQUES POUR LES STRUCTURES OCULAIRES INTERNES

L'épithélium conjonctival et cornéen se comporte comme un véritable réservoir : très vite saturé, il peut relarguer progressivement le conservateur et le redistribuer dans le film lacrymal ou dans d'autres tissus oculaires. Des études chez l'animal montrent que le chlorure de benzalkonium s'accumule dans l'épithélium cornéo-conjonctival et dans le stroma, mais qu'il est aussi détecté dans les structures plus profondes : cristallin, iris, vitré, choroïde et rétine <sup>(44,45)</sup>. Sa dégradation est lente et sa

demi-vie longue.

Au niveau des tissus profonds, les conservateurs semblent capables d'inhiber la croissance des cellules trabéculaires humaines même à très faibles concentrations, phénomène qui pourrait être lié aux modifications du trabéculum observées chez les patients glaucomateux traités depuis plusieurs années <sup>(46,47)</sup>. Les phénomènes inflammatoires associés aux conservateurs pourraient expliquer l'incidence augmentée d'œdème maculaire cystoïde après chirurgie de la cataracte

chez les patients traités au long cours par collyres avec conservateur <sup>(48)</sup>. Enfin, les collyres contenant un conservateur engendrent des lésions rétiniennes mises en évidence par l'électrorétinogramme après seulement 15 jours d'administration chez l'animal <sup>(49)</sup>, suivies d'un décollement de la rétine, d'une perte d'acuité visuelle et d'une atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde. Ces effets ne sont pas observés avec des collyres sans conservateur.



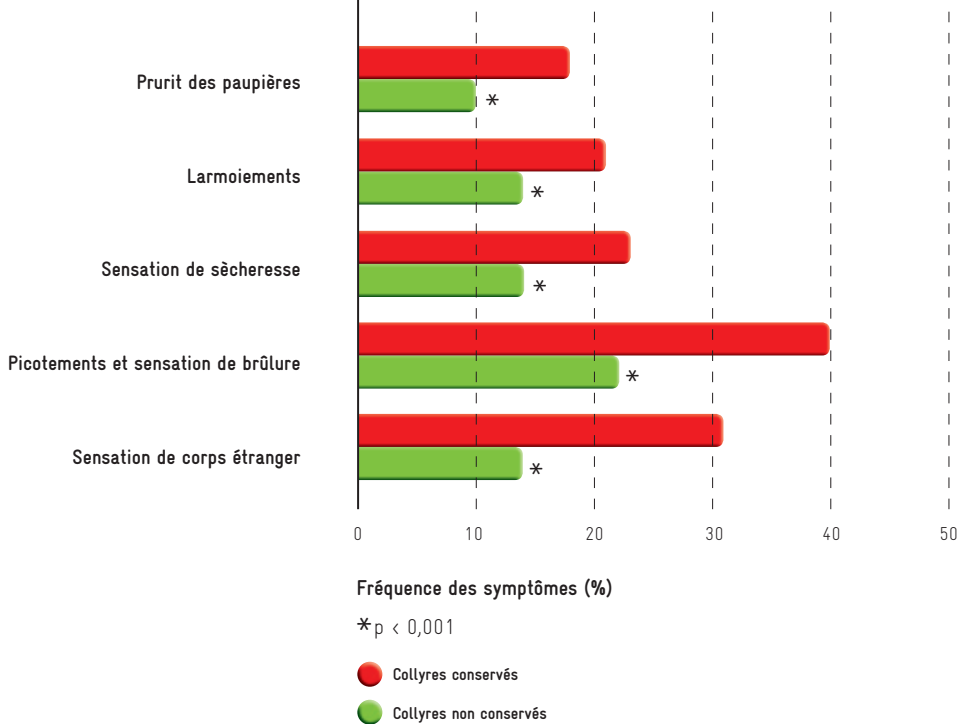
FIG

Prévalence des signes et symptômes en fonction du nombre de collyres conservés reçus par les patients

- Produit sans conservateur
- 1 produit avec conservateur
- 2 produits avec conservateur
- 3 produits avec conservateur

FIG

Fréquence des symptômes rapportés par les patients glaucomateux traités avec des collyres conservés et non conservés



# CONSERVATEURS ET TOLÉRANCE

Plusieurs enquêtes épidémiologiques transversales réalisées chez des ophtalmologistes de ville ont permis de mettre en évidence la forte prévalence des altérations oculaires chez les patients traités par des collyres conservés <sup>(50,51,52,53,54)</sup>.

Une enquête réalisée chez 249 ophtalmologistes français et portant sur 1181 patients, puis répétée chez 125 ophtalmologistes sur 850 patients traités par collyres anti-glaucomeux a observé que dans 40 à 54% des cas, l'instillation s'accom-

pagne d'inconfort ou de douleur et que 51 à 58% des patients rapportent la présence d'au moins un symptôme en dehors des instillations. <sup>(51,53)</sup>

C'est ainsi que lors d'un traitement anti-glaucomeux par collyre contenant un conservateur, les symptômes d'intolérance locale, rapportés par les patients aussi bien que les signes observés par les ophtalmologistes, sont en moyenne de 2 à 3 fois plus fréquents que lors de traitements sans conservateur. La sensation de

sable dans les yeux (x 2,2), de picotement ou de brûlures (x1,8), de sécheresse oculaire (x 1,6), de larmoiement (x1,5) ou de prurit (x 1,9) sont significativement plus fréquentes avec conservateur. L'hyperhémie conjonctivale et la présence de follicules conjonctivaux sont beaucoup plus fréquemment retrouvées chez les patients utilisant un collyre avec conservateur (respectivement 42% versus 26% et 20% versus 12%).

Une étude transversale <sup>(54)</sup> réalisée chez 101 patients traités par collyres antiglaucomateux a révélé que plus de la moitié des patients souffrent d'altérations de la surface oculaire : 59% d'entre eux présentent sur au moins un œil des symptômes de sécheresse oculaire, sévères pour 27%. Le test de Schirmer indique une production lacrymale défectueuse chez 61% des patients, sévère dans plus de la moitié des cas.

Une étude ancillaire de la Woman Health Study et de la Physicians Health Study a objectivé le fait que la sécheresse oculaire entraîne une altération mesurable de la qualité de vie <sup>(55)</sup> et, en 2004, a été rapportée une association entre une qualité de vie détériorée pour cause de malvoyance et la présence d'effets indésirables locaux, conduisant à une insatisfaction et à une mauvaise

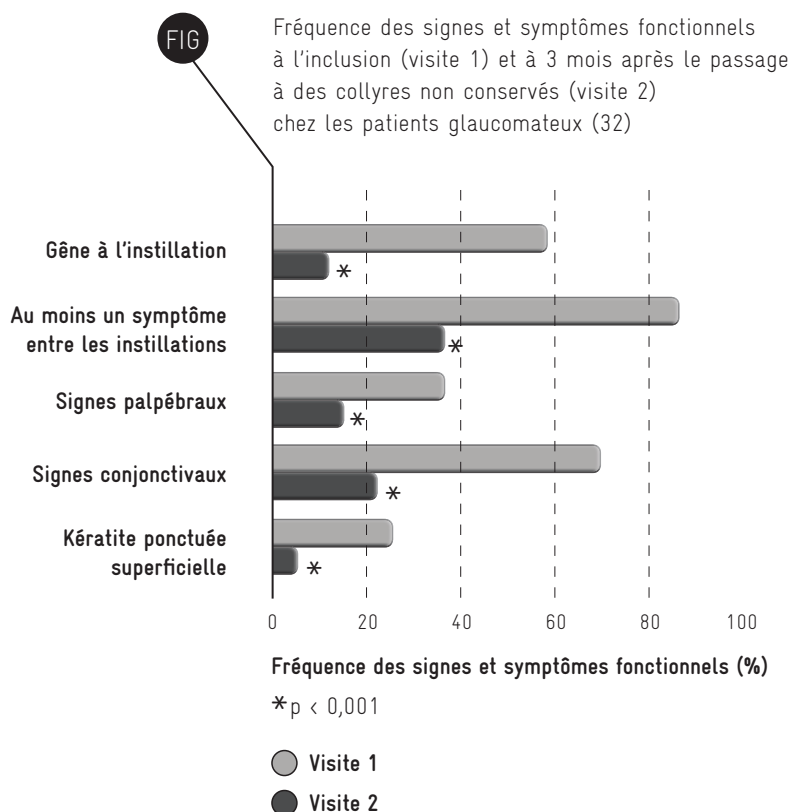
observance <sup>(56)</sup>.

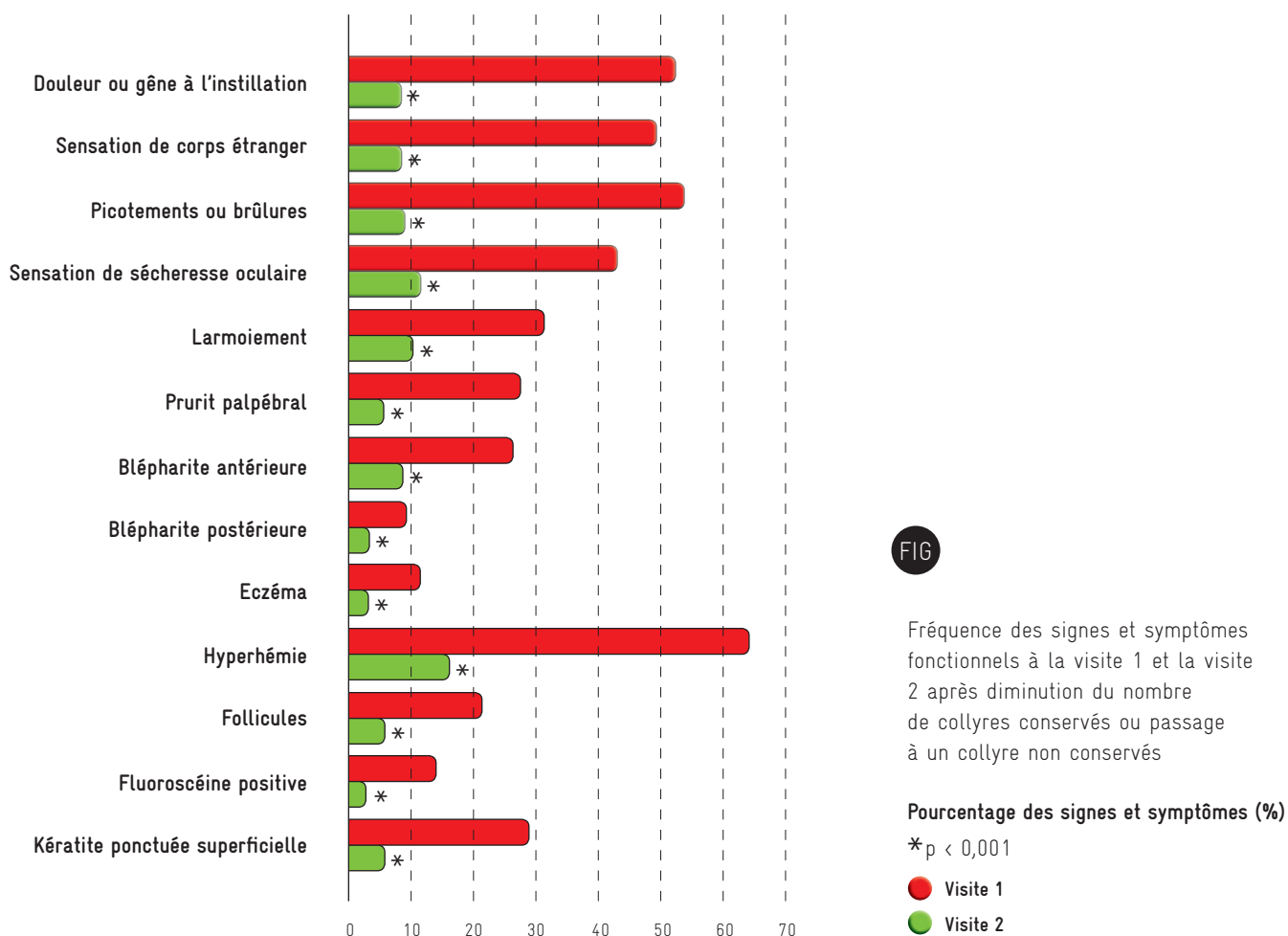
L'observance constitue un point essentiel dans une maladie chronique telle que le glaucome <sup>(57)</sup>, insidieuse et asymptomatique, nécessitant néanmoins un traitement à vie. Un traitement considéré par le patient comme contraignant, de par une fréquence d'instillations pluriquotidienne <sup>(58,59)</sup> ou présentant des effets indésirables <sup>(60)</sup> s'accompagnera inévitablement d'une observance médiocre, limitant l'efficacité thérapeutique. En effet, un quart des patients déclarent avoir des effets secondaires pénibles liés à leur traitement <sup>(61)</sup> et ces effets secondaires gênants représenteraient 64% des causes de non observance dans le glaucome. Enfin, l'arrêt des collyres avec conservateurs ou leur substitution par des collyres sans conservateur apporte des améliorations très significatives de

ces signes et symptômes <sup>(53)</sup>. Ceci a été confirmé par une large étude menée dans 4 pays européens sur 9658 patients traités par collyre bêta-bloquant avec ou sans conservateur. Les symptômes ressentis par les patients ainsi que les signes objectifs étaient tous moins fréquents avec le collyre non conservé ( $p < 0,0001$ ) :

- inconfort à l'instillation (19% vs 48%)
- sensation de corps étranger (15% vs 42%)
- picotements ou brûlures (20% vs 48%)
- sensation de sécheresse oculaire (16% vs 35%).

Une réduction significative ( $p < 0,0001$ ) de tous les symptômes et signes oculaires a été observée chez les patients dont les traitements avec conservateur ont été réduits ou remplacés par un collyre non conservé <sup>(62)</sup>.





Plusieurs essais cliniques randomisés ont évalué la tolérance de collyre avec ou sans conservateur, sur de courtes durées chez des volontaires sains : substituts lacrymaux<sup>(63,64)</sup>, anesthésiques locaux<sup>(65)</sup>, bêta-bloquants<sup>(66,67,68)</sup>. Toutes ces études ont objectivé une meilleure tolérance et une meilleure acceptabilité des collyres non conservés, avec en particulier un film lacrymal et une perméabilité cornéenne préservés.

Des études randomisées sur plusieurs semaines ont porté sur des collyres à la vitamine B12<sup>(69)</sup>, du diclofénac<sup>(70)</sup>, du

timolol<sup>(71)</sup>, des substituts lacrymaux<sup>(72,73,74)</sup>, et ont également montré la supériorité des collyres sans conservateur en termes de préservation de la surface oculaire.

Les conservateurs sont ainsi à l'évidence responsables d'altérations de la surface oculaire symptomatiques, susceptibles d'altérer la qualité de vie ainsi que l'observance et la persistance du traitement dans les pathologies ophtalmologiques chroniques. Il est démontré que l'utilisation de collyres sans conservateur améliore considérablement cet état de fait.

# IV. ABAK dans le monde





# 1 ABAK PRESCRIT TOUTES LES 3 SECONDES

Lorsque j'ai rejoint les Laboratoires Théa en 2001, l'ABAK était déjà commercialisé dans de nombreux pays. Son développement a été favorisé par la création de 11 filiales en Europe et par un nombre important de distributeurs à travers le monde.

Nous sommes aujourd'hui présents dans 48 pays.

Le succès de l'ABAK repose également sur la prise de conscience des effets néfastes des conservateurs sur la surface oculaire et ce, grâce aux très nombreux travaux pré-cliniques et cliniques tant en Europe que dans le reste du monde.

Il existe aujourd'hui un consensus mondial sur l'intérêt d'éviter la présence des conservateurs dans les solutions ophtalmiques.

L'ABAK a donc ouvert la voie du "sans conservateur" qui peu à peu se généralise dans le monde entier.

**Jean-Frédéric Chibret**, Président des Laboratoires Théa



14 marques  
dans 8 spécialités différentes  
sont commercialisées dans 48 pays



VFPCN  
15000

## PRODUCTION

Si les Laboratoires Théa ont su fédérer un pool de compétences et impliquer les différents services de l'entreprise (Recherche et Développement, Réglementaire, Qualité...) pour breveter et optimiser le système ABAK®, ils s'affèrent à l'heure actuelle à internaliser partiellement la production de ce système plutôt que de favoriser la sous-traitance. Chaque partie du dispositif a

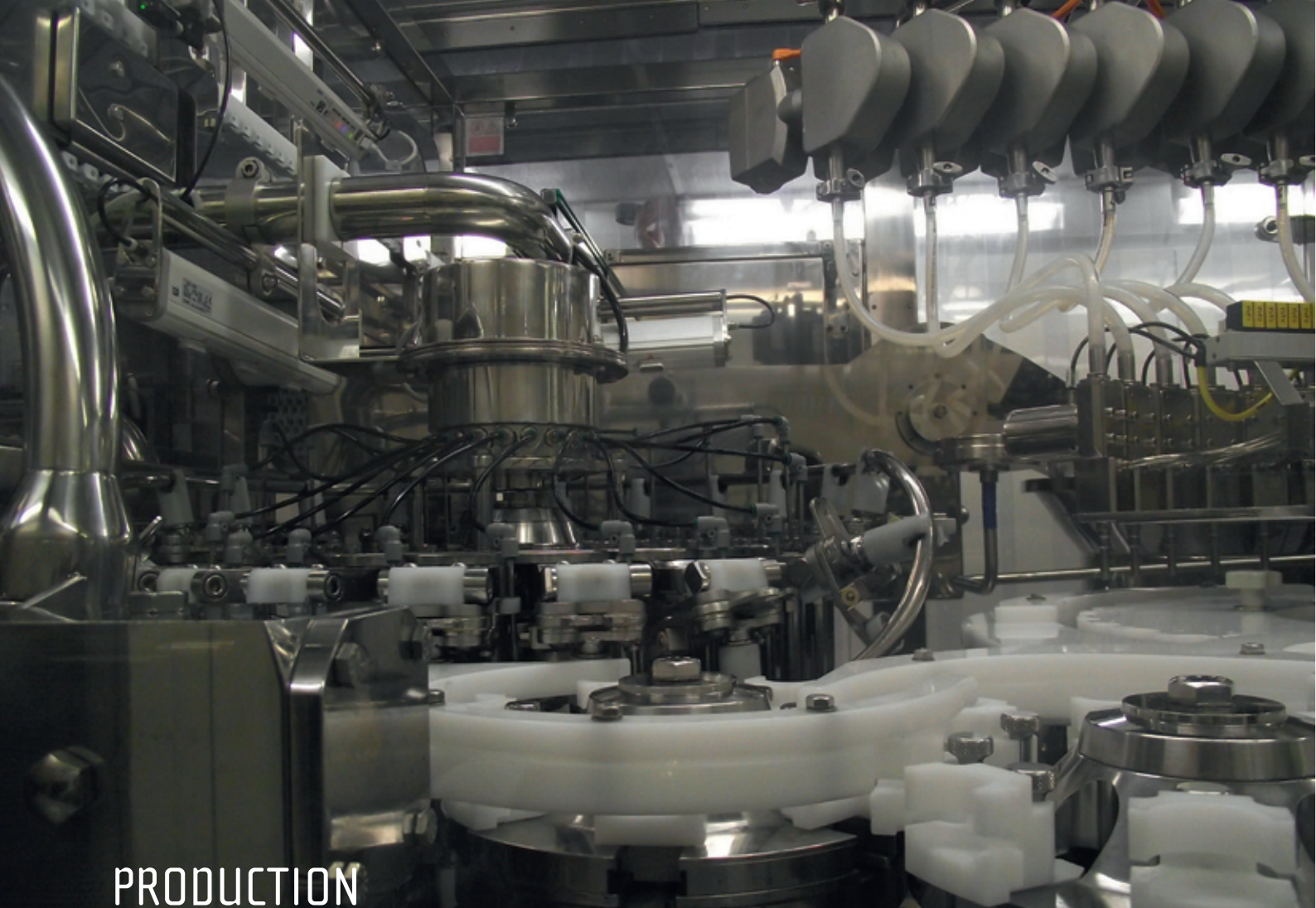
été minutieusement pensée et développée, faisant l'objet de multiples brevets d'invention, la tendance est donc à l'internalisation du savoir-faire, même si pour le moment, cette internalisation reste partielle. Ainsi le site de production milanais Farmila (une propriété des Laboratoires Théa) a vu son activité croître ses derniers mois. Sa chaîne de fabrication aura su rapidement s'adapter

aux contraintes de taille de lot imposées par les différents marchés sur lequel le système ABAK® est présent.

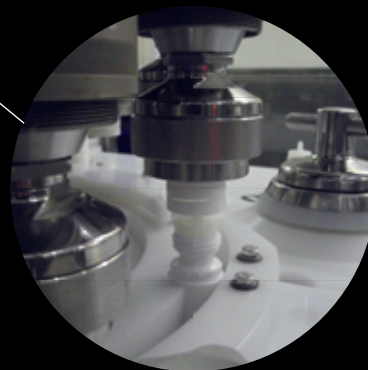
Actuellement un site de fabrication se doit d'être capable de produire des lots allant de 17 000 unités à 150 000 unités pour répondre aux besoins de l'entreprise tout en respectant un délai d'approvisionnement de 90 jours entre la commande et sa réception.

V. Synthèse  
ABAK  
est  
un flacon...





## PRODUCTION



Si les Laboratoires Théa ont su fédérer un pool de compétences et impliquer les différents services de l'entreprise (Recherche et Développement, Réglementaire, Qualité...) pour breveter et optimiser le système ABAK®, ils s'affèrent à l'heure actuelle à internaliser partiellement la production de ce système plutôt que de favoriser la sous-traitance. Chaque partie du dispositif a

été minutieusement pensée et développée, faisant l'objet de multiples brevets d'invention, la tendance est donc à l'internalisation du savoir-faire, même si pour le moment, cette internalisation reste partielle. Ainsi le site de production milanais Farmila (une propriété des Laboratoires Théa) a vu son activité croître ses derniers mois. Sa chaîne de fabrication aura su rapidement s'adapter

aux contraintes de taille de lot imposées par les différents marchés sur lequel le système ABAK® est présent. Actuellement un site de fabrication se doit d'être capable de produire des lots allant de 17 000 unités à 150 000 unités pour répondre aux besoins de l'entreprise tout en respectant un délai d'approvisionnement de 90 jours entre la commande et sa réception.

V. Synthèse  
ABAK  
est  
un flacon...



# sans conservateur



Réalisé pour préserver le  
capital de l'oeil



# ergonomique

A la portée de toutes les mains



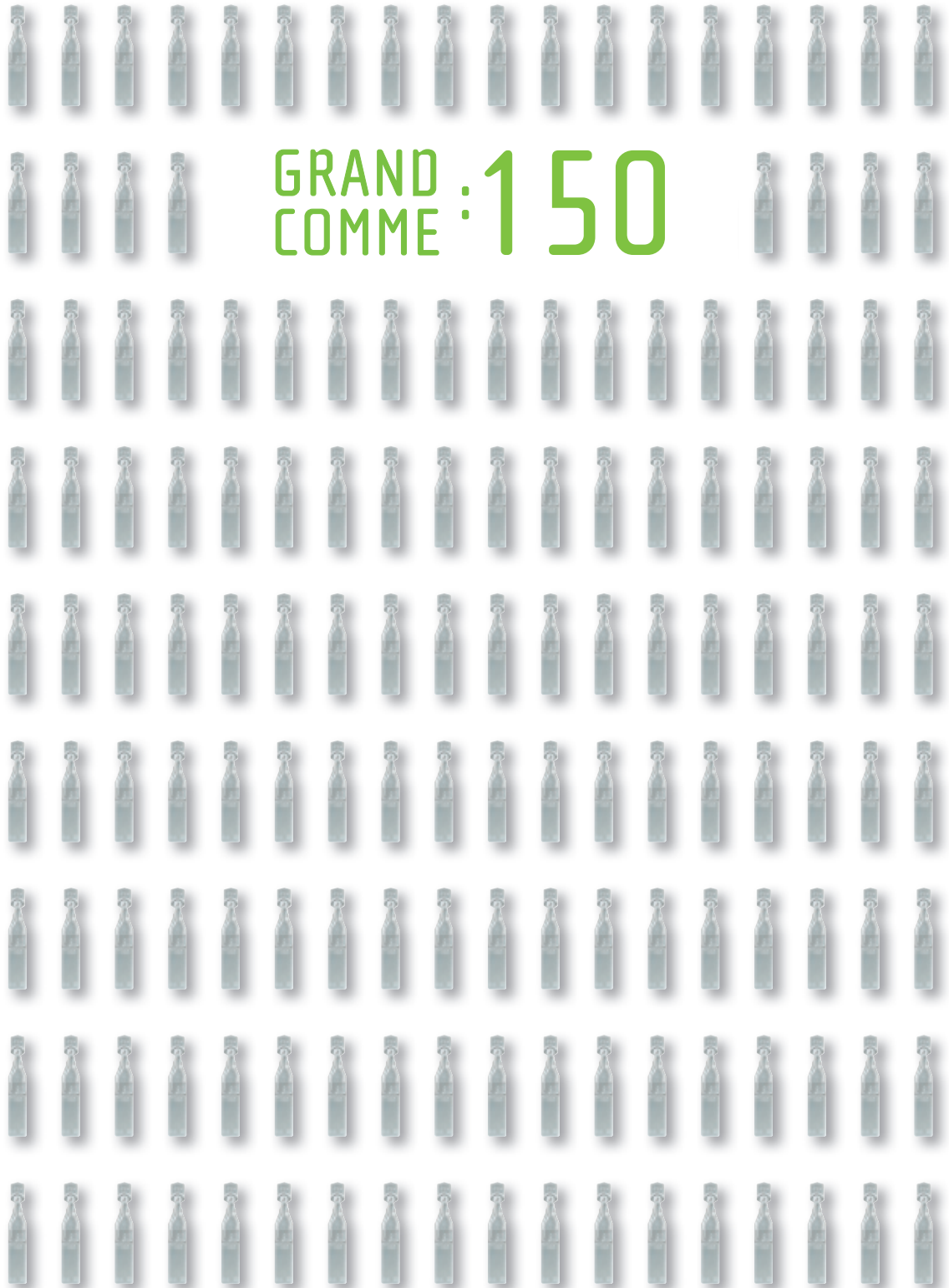




# économique

PETIT : COMME  
1 UNIDOSE





GRAND : 150  
COMME

# BIBLIOGRAPHIE

1. Kholdebarin R, Campbell RJ, Jin YP, Buys YM. Multicenter study of compliance and drop administration in glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008;43:454-61.
2. Winfield AJ, Jessiman D, Williams A, Esakowitz L. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. *Br J Ophthalmol* 1990;74:477-80.
3. Chawla A, McGaillard JN, Batterbury M. Use of eyedrops in glaucoma: how can we help to reduce non-compliance? *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:464.
4. Tsai T, Robin AL, Smith JP 3rd. An evaluation of how glaucoma patients use topical medications: a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:29-33.
5. Dietlein TS, Jordan JF, Lüke C, Schild A, Dinslage S, Kriegelstein GK. Self-application of single-use eyedrop containers in an elderly population: comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. *Acta Ophthalmol* 2008;86:856-9.
6. Burns E, Mulley GP. Practical problems with eye-drops among elderly ophthalmology outpatients. *Age Ageing* 1992;21:168-70.
7. Levrat F, Pisella P-J, Baudouin C. Tolérance clinique des collyres antiglaucomeux conservés et non conservés. Résultats d'une enquête inédite en Europe. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22:186-91.
8. ETUDE MAINS (parution à venir)
9. Fisher AA. Allergic contact dermatitis and conjunctivitis from benzalkonium chloride. *Cutis*. 1987; 39 :381-83.
10. Castelain M, Castelain OY. Ophtalmologie et allergie cutanée. *OPA pratique* 1991; 50: 1-4.
11. Marsh RJ, Towns S, Evans KF. Patch testing in ocular drug allergies. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98: 278-80.
12. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Hyposensitizing therapy with standard antigenic extracts: an important source of thiomersal sensitization. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 173-6.
13. Hatinen A, Terasvirta M, Fraki JE. Contact allergy to components in topical ophthalmologic preparation. *Acta Ophthalmol* 1985; 63: 424-6.
14. Verin Ph, de Casamayor J, Coulon P, Williamson W, Montemousque B, Ndiaye PA. Que faire des malades allergiques au benzalkonium ? *Bull Soc Opht France* 1992; 6-7: 589-92.
15. Wilson-Holt N, Dart JK. Thiomersal keratoconjunctivitis, frequency, clinical spectrum and diagnosis. *Eye* 1989; 3: 581-7.
16. De Saint-Jean M, Brignole F, Bringuier AF, Bauchet A, Feldmann G, Baudouin C. Effets de benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 619-30.
17. Debbasch C, Rat P, Warnet JM, De Saint-Jean M, Baudouin C, Pisella PJ. Evaluation of the toxicity of benzalkonium chloride on the ocular surface. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 2000; 19: 105-15.
18. Parnigotto PP, Bassani V, Montesi F, Conconi MT. Bovine corneal stroma and epithélium reconstructed in vitro: characterization and response to surfactants. *Eye* 1998; 12: 304-10.
19. Saarinen-Savolainen P, Jarvinen T, Araki-Sasaki K, Watanabe H, Urtii A. Evaluation of cytotoxicity of various ophthalmologic drugs, eye drops excipients and cyclodextrins in an immortalized human corneal epithelial cell line. *Pharma Res* 1998; 15: 1275-80.
20. Imperia PS, Lazarus HM, Botti RE, Lass JH. An in vitro method for measuring ophthalmic preservative cytotoxicity. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 1986; 5: 309-17.
21. Lazarus HM, Imperia PS, Botti RE, Mack RJ, Lass JH. An in vitro method which assesses corneal epithelial toxicity due to antineoplastic, preservative and antimicrobial agents. *Lens Eye Toxic Res* 1989; 6: 59-85.
22. Mencucci R, Scrivanti M, Crisa A, Salvi G. La culture d'épithélium cornéen humain et les conservateurs pour solution à usage ophtalmologique. *Ophtalmologie* 1996; 10:13-5.
23. Williams DE, Nguyen KD, Shapourifar-Tehrani S, Lee DA. Effects of timolol, betaxolol and levobunolol on human tenon's fibroblasts in tissue culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2233-41.
24. De Saint-Jean M, Debbasch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000; 20: 85-94.
25. Takahashi N, Mukai Y. Cytotoxicity of benzalkonium chloride in cell culture. In Blodi R, Brancardo R, Cristini G, D'Ermo F, Esente I, Musini A, Philipson B, Pintucci F, Ponte F, Scuderi G. Proceedings of the XXVth International Congress of Ophthalmology. Rome. May 4-10, 1986; Acta XXV Conc. Ophthalmol. Ed Kugler&Ghedini, Amsterdam 1987; 1: 564-69.
26. Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res* 1992; 9: 361-75.
27. Baudouin C., 10 ans de révolution sans conservateur. Volume 1; Laboratoires Théa 2004.
28. Baudouin C. Detrimental effects of preservatives in eye drops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008; 86 (7): 716-26.
29. Blondin C, Hamard P, Cholley B, Haefner-Cavaillon N, Baudouin C. In vitro effects of preserved or preservative-free antiglaucoma medications on human complement system. *Curr Eye Res* 2003; 27 (4): 253-9.
30. Dabbasch C, De Saint Jean M, Pisella PJ, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Cytotoxicité des ammoniums quaternaires sur une lignée de cellules conjonctivales humaines. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22 (9): 950-8.
31. Dogan AS, Orhan M, Soylemezoglu F, Irkeç M, Bozkurt B. Effects of topical antiglaucoma drugs on apoptosis rates of conjunctival epithelial cells in glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32 (1): 62-6.
32. Hamard P, Blondin C, Debbasch C, Warnet JM, Baudouin C, Brignole F. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241 (12): 1037-43.
33. T O'Brien. Clinicians should be aware of ocular surface disease implications in glaucoma patients. *Ocular Surgery News*. 1er Janvier 2007, 37-40.
34. Bensoussan L, Blondin C, Baudouin C, Hamard P, Sabeh Afaki G, Creuzot-Garçher C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. [Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma treatments]. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26 (8): 782-9.
35. Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier : effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991; 10: 645-56.
36. Levrat F, Pisella PJ, Baudouin C. [Clinical tolerance of antiglaucoma eyedrops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe]. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22 (2): 186-91.
37. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, Bechetoille A. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999; 106 (3): 556-63.

38. Hamard P, Debbasch C, Blondin C, Brignole F, Loison-Dayma K, Warnet JM, Baudouin C. [Human trabecular cells and apoptosis: in vitro evaluation of the effect of betaxolol with or without preservative]. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25 (8): 777-84.
39. Hendrix DV, Ward DA, Barnhill MA. Effects of antiinflammatory drugs and preservatives on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. *Vet Ophthalmol* 2002; 5: 127-35.
40. Salonen EM, Vaheeri A, Tervo T, Beuerman R. Toxicity of ingredients in artificial tears and ophthalmic drugs in a cell attachment and spreading test. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 1991; 10: 157-66.
41. Meloni M, Pauly A, De Servi B, Le Varlet B, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro* 2010; 24 (1): 276-85.
42. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008; 17 (5): 350-5.
43. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23: 490-6.
44. Champeau EJ, Edelhauser HF. Effect of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holly FJ, Lambert DW, MacKeen DL, Esquivel ED. *The precorneal tear film in health, disease and contact lens wear*. Dry Eye Institute Lubbock, Texas 1986; 292-302.
45. Green K, Chapman JM, Cheeks L, Clayton RM, Wilson M, Zehir A. Detergent penetration into young and adult rabbit eyes: comparative pharmacokinetics. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 1987; 6: 89-107.
46. Lavin MJ, Wormald RPL, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1543-8.
47. Samples JR, Binder PS, Nayak S. The effect of epinephrine and benzalkonium chloride on cultured corneal and trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 1989; 49: 1-12.
48. Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishigaki J, Ota I, Miyake S. ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1800-10.
49. Chou A, Hori S, Takase M. Ocular toxicity of  $\beta$ -blockers and benzalkonium chloride in pigmented rabbit: electrophysiological and morphological studies. *Jpn J Ophthalmol* 1985; 29: 13-23.
50. Beden C, Helleboid L, Marmouz F, Liard F. A comparative study of the ocular tolerance after administration of anti-allergic eye drops with or without preservative. *Thérapie* 2004; 59: 259-64.
51. Levrat F, Pisella PJ, Baudouin C. Clinical tolerance of antiglaucoma eye-drops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22: 186-91.
52. Pisella PJ, Poulouen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medication. *BR J Ophthalmol* 2002; 86: 418-23.
53. Levrat F, Pisella JP, Baudouin C. Tolérance oculaire des collyres anti-glaucomeux; *Réflexions ophtalmologiques* 2000; 5 (33).
54. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008; 17 (5): 350-5.
55. Miljanovi B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143 (3): 409-15.
56. Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 10: 1:75.
57. Barber BL, Strahlman ER, Laibovitz R, Guess HA, Reines SA. Validation of a questionnaire for comparing the tolerability of ophthalmic medications. *Ophthalmology* 1997; 104: 334-42.
58. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eye-drops for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1995; 26 (3): 233-6.
59. Lee MD, Fechtner FR, Fiscella RG, Singh K, Stewart WC. Emerging perspectives on glaucoma: highlights of a roundtable discussion. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 (4 Suppl): S1-11.
60. Bloch S, Rosenthal AR, Friedman L, Caldarolla P. Patient compliance in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1977; 61 (8): 531-4.
61. Odberg T, Jakobsen JE, Hultgren SJ, Halseide R. The impact of glaucoma on the quality of life of patients in Norway. I. Results from a self-administered questionnaire. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79 (2): 116-20.
62. Jaenen N, Baudouin C, Poulouen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17 (3): 341-9.
63. Nguyen TP, Nishimoto JH, Nakamura CY, Deland PN. Comparison of carboxymethylcellulose vs hydroxypropyl methylcellulose as a gonioscopic fluid. *Optom Vis Sci* 1996; 73 (7): 466-72.
64. Avisar R, Creter D, Levinsky H, Savir H. Comparative study of tear substitutes and their immediate effect on the precorneal tear film. *Isr J Med Sci* 1997; 33: 194-7.
65. Ramselaar JA, Boot JP, van Haeringen NJ, van Best JA, Oosterhuis JA. Corneal epithelium permeability after instillation of ophthalmic solutions containing local anaesthetics and preservatives. *Curr Eye Res* 1988; 7: 947-50.
66. Baudouin C, De Lunardo C, Dupin O. Etude comparative du cartéolol 2% avec ou sans chlorure de benzalkonium chez le volontaire sain. *Ophtalmologie* 1997; 11: 314-8.
67. Baudouin C, De Lunardo C. Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 39-42.
68. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003; 12: 486-90.
69. THEA – Rapport d'étude clinique. Essai clinique de phase I comparant la tolérance oculaire clinique pendant 28 jours chez 30 volontaires sains d'un collyre de vitamine B12 sans conservateur conditionné en flacon ABAK à un collyre de vitamine B12 avec conservateur (1 instillation 4 fois par jour de cyanocobalamine à 0,05%).
70. Chiambaretta F, Creuzot-Garcher C, Pilon F, Poulouen P, Rebika H, Dubray C, Rigale D. Ocular tolerance of a new formulation of non preserved diclofenac. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27: 739-44.
71. Troiano, Cavallotti B, Oldani A, Iraci M, Galli I, Miglior M. The preservation of the ocular surface during chronic administration of hypotensive eye drops. *Orbit* 1997; 16: 87-90.
72. Göbbels M, Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology* 1992; 99: 873-8.
73. Grene RB, Lankston P, Mordaunt J, Harrold M, Gwon A, Jones R. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1992; 11: 294-301.
74. Smith GTH, Lee S, Taylor HR. Open evaluation of a new non-preserved artificial tear. *Aust NZ J Ophthalmol* 1993; 21: 105-9.

