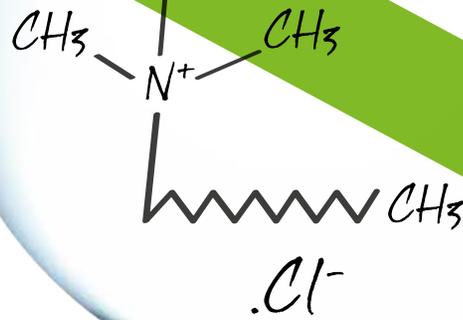
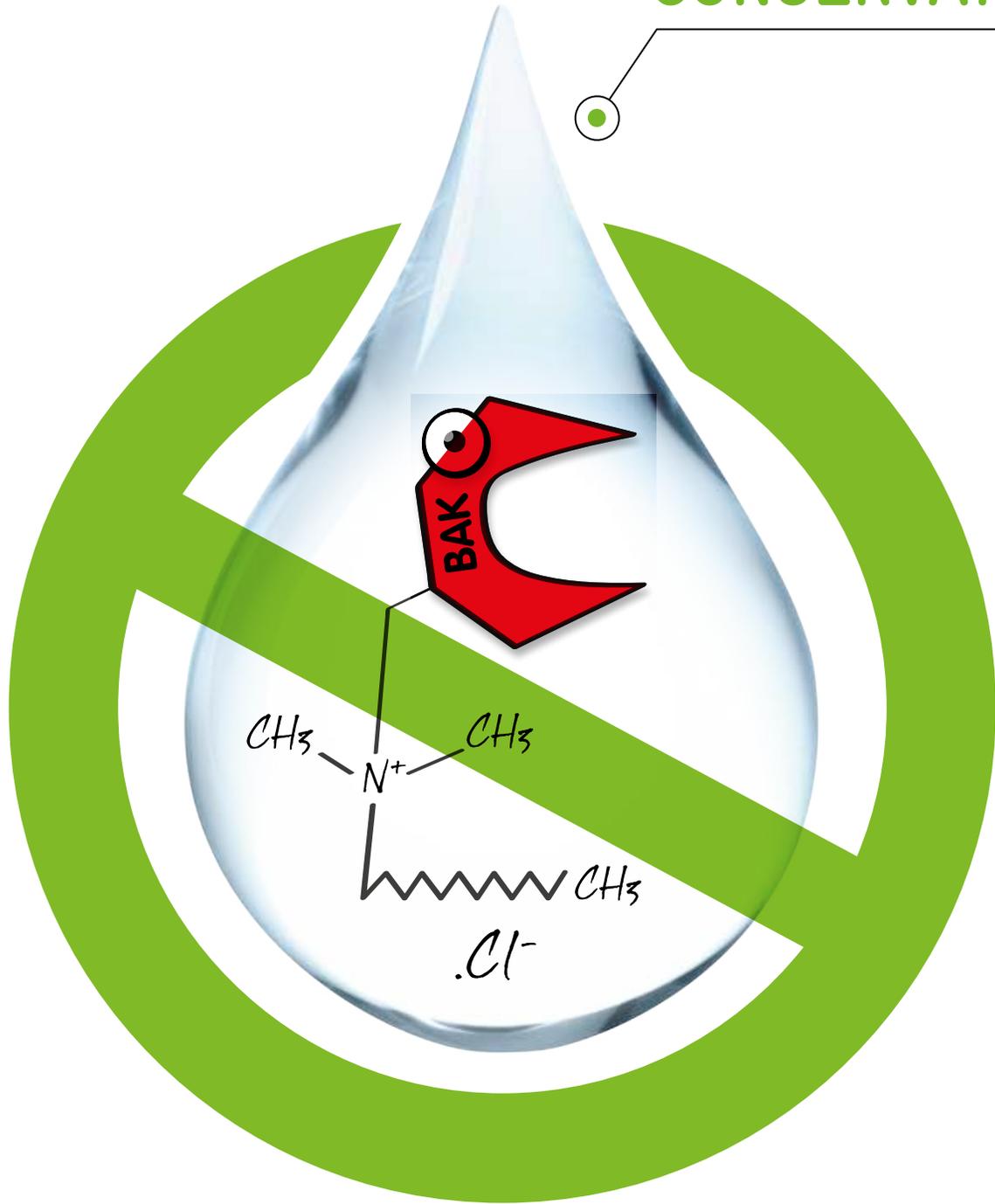


0%
CONSERVATEUR



Volume 4

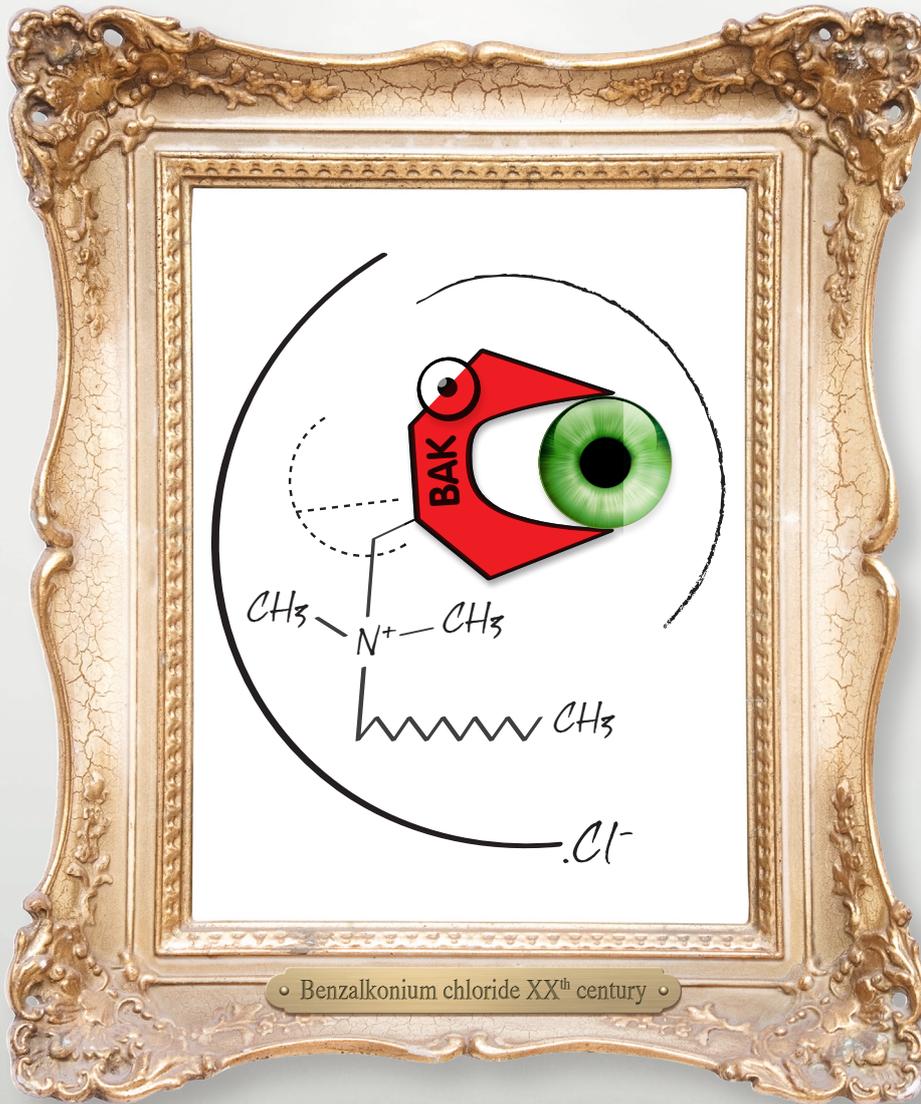
25 ANS
DE COLLYRE
SANS CONSERVATEUR

Professeur Christophe Baudouin
Chef de service au Centre Hospitalier
National d'Ophtalmologie des XV-XX,
Paris, France

LABORATOIRES
Théa

Traitement préservant le capital de l'œil





• Benzalkonium chloride XXth century •

Les conservateurs ont été développés à la fin de la Seconde Guerre mondiale pour résoudre le problème de la contamination des solutions ophtalmiques. Le plus connu et le plus utilisé est le chlorure de benzalkonium.

Il était une fois...

les conservateurs

L'utilisation des conservateurs a permis de faire des progrès considérables dans l'industrie pharmaceutique, des cosmétiques et de l'agroalimentaire. La fabrication industrielle des collyres, plus facilement contaminés que les pommades ophtalmiques, a été transformée par l'introduction des conservateurs.

Jean CHIBRET, mon père, a été le premier à considérer que la contamination microbienne était un problème sérieux. Il a été le premier à ajouter un dérivé mercuriel aux collyres, suivi une dizaine d'années plus tard par le chlorure de benzalkonium, un conservateur plus puissant et moins allergénique. Il imposa également l'utilisation de la mention de la date d'utilisation après ouverture. Ces deux idées, apparemment simples, ont été adoptées par toutes les Autorités de Santé.

Cependant, l'utilisation répétée de tous ces conservateurs, si elle permet d'obtenir l'effet recherché, s'est aussi montrée toxique pour la surface oculaire au fil du temps.

Dans les années 90, le Professeur Christophe BAUDOUIN, Chef de service au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX à Paris, établit le lien entre l'utilisation des conservateurs et certaines réactions inflammatoires de la surface oculaire. Il se distingua rapidement parmi la communauté scientifique internationale.

Depuis, son travail expérimental et clinique, rapidement confirmé par d'autres équipes de recherches internationales à travers le monde, a permis de recueillir des données supplémentaires qui soulignent clairement le rôle déterminant, sinon exclusif, des conservateurs dans certaines situations d'irritation ou d'inflammation liées au traitement des maladies oculaires.



0%

CONSERVATEUR



Ces dernières années ont amené une prise de conscience et conduit à la conclusion suivante, basée sur une quantité importante de preuves scientifiques selon le principe de la « médecine fondée sur les faits », qu'il faudrait que nous diminuions la quantité de conservateur dans les collyres, voire les éliminer complètement.

C'est pourquoi, paradoxalement, tout en perpétuant la tradition de la famille CHIBRET, j'ai décidé de supprimer l'utilisation des conservateurs dont mon père avait été le pionnier, en développant de nouvelles formes de conditionnement pour les collyres. Ainsi, en 1995, nous avons commercialisé le flacon ABAK®, le premier flacon multidose sans conservateur, qui maintient la stérilité du contenu des flacons grâce à un filtre jusqu'à 3 mois après l'ouverture.

25 ans plus tard, nous avons donc pensé qu'il était intéressant de passer en revue les dernières découvertes et avancées sur le sujet du 0% conservateur.

L'ophtalmologie est entrée dans une nouvelle ère en créant
« une génération de patients sans conservateur ».

En vous souhaitant une agréable lecture.

Henri Chibret

Fondateur de Transphyto et des Laboratoires Théa.

Président du Conseil d'Administration de Théa Holding.

Table des Matières

1. Introduction	10
2. Avancées récentes dans la connaissance des mécanismes de toxicité produits par les conservateurs	14
2.1 Toxicité conjonctivale et cornéenne	16
2.2 Réactions immuno inflammatoires	19
2.3 Atteintes des structures oculaires profondes	20
3. Toxicité des conservateurs et conséquences cliniques	24
3.1 Atteintes de la surface oculaire	25
3.2 Diminution de la sensibilité cornéenne	28
3.3 Résultat de la chirurgie filtrante	29
3.4 Développement d'une cataracte	31
3.5 Inflammation de la chambre antérieure et œdème maculaire cystoïde	31
3.6 Autres conséquences	33
3.6.1 Impact sur la qualité de vie	33
3.6.2 Impact sur l'observance du traitement	34
3.6.3 Impact sur la progression de la maladie	36
3.6.4 Impact sur les procédures diagnostiques	36
4. Facteurs de risque et susceptibilité à la toxicité des conservateurs	38
4.1 Effet cumulatif de la toxicité des conservateurs	38
4.2 Susceptibilité individuelle à la toxicité des conservateurs	43
4.2.1 Patients atteints d'un syndrome sec	43
4.2.2 Patients atteints d'allergie oculaire	43
4.2.3 Patients atteints de dysfonctionnement des glandes de Meibomius	44
4.2.4 Patients candidats à une chirurgie oculaire	44
5. Comment prendre en charge la surface oculaire ?	46
5.1 La stratégie d'addition	47
5.2 La stratégie de soustraction	47
5.2.1 Les alternatives au conservateur BAK	48
5.2.2 Les collyres sans conservateur	49
6. Les obstacles au développement des collyres sans conservateur	56
7. Conclusion	58
Bibliographie	61



Introduction

Les conservateurs contenus dans les médicaments à usage ophtalmique sont connus depuis longtemps pour induire des réactions toxiques sur la surface oculaire. L'effet sur le film lacrymal pré-cornéen du chlorure de benzalkonium (BAK), le conservateur le plus utilisé, a été décrit il y a déjà plusieurs décennies [1]. Les conservateurs ont par la suite été suspectés de produire une inflammation infraclinique de la surface oculaire, tout particulièrement lors d'utilisations répétées ou au long cours [2]. Il n'y a maintenant plus de doute sur le rôle essentiel joué par les conservateurs dans la plupart des effets secondaires des médicaments oculaires.

LES CONSERVATEURS JOUENT UN RÔLE ESSENTIEL DANS LA PLUPART DES EFFETS SECONDAIRES PRODUITS PAR LES MÉDICAMENTS OPHTALMIQUES.

Les conservateurs sont connus pour induire des effets indésirables sur les structures oculaires superficielles et profondes. Cela inclut des atteintes :

- de la surface oculaire : conjonctive, cornée, film lacrymal
- des structures internes : trabéculum, cristallin, rétine.

Chez la plupart des patients utilisant des traitements oculaires conservés, ces réactions sont transitoires et d'intensité légère à modérée. Cependant, les administrations répétées sur une période prolongée, par exemple lors du traitement d'une hypertension oculaire (HTO) ou d'un syndrome sec, peuvent aussi causer une maladie chronique, conduisant dans certains cas à de graves complications [3] telles que :

- dégénérescence endothéliale toxique,
- fibrose sous conjonctivale chronique,
- cataracte,
- œdème maculaire cystoïde,
- échec de la chirurgie filtrante du glaucome.

Les patients à risque sont principalement les patients ayant déjà une pathologie sous-jacente de la surface oculaire (œil sec, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, blépharite, ...) et ceux traités par plusieurs collyres contenant des conservateurs.

LES PATIENTS À RISQUE SONT PRINCIPALEMENT LES PATIENTS AYANT DÉJÀ UNE PATHOLOGIE SOUS-JACENTE DE LA SURFACE OCULAIRE (ŒIL SEC, DYSFONCTIONNEMENT DES GLANDES DE MEIBOMIUS, BLÉPHARITE, ...) ET CEUX TRAITÉS PAR PLUSIEURS COLLYRES CONTENANT DES CONSERVATEURS.

Pendant longtemps, la toxicité des conservateurs était négligée ou ignorée, principalement parce que les études cliniques demandées par les autorités réglementaires pour la mise sur le marché des médicaments ophtalmiques étaient des études destinées à démontrer l'efficacité à court terme chez des patients sélectionnés, et non des études destinées à détecter des problèmes de tolérance au long cours. Ainsi, jusqu'à récemment, la toxicité oculaire induite par les conservateurs était largement sous-estimée ou n'était même pas suspectée par les ophtalmologistes. Étant donné que les réactions oculaires sévères apparaissent généralement au long cours après un processus lent et retardé impliquant une inflammation et une fibrose chronique sous-jacente, le rôle des traitements oculaires contenant un conservateur, apparemment bien tolérés, n'était pas suspecté dans la plupart des cas. Hors, il existe maintenant un nombre considérable d'études suggérant que les conservateurs exercent leurs effets à travers un mécanisme cumulatif, dépendant de la dose et de la durée.

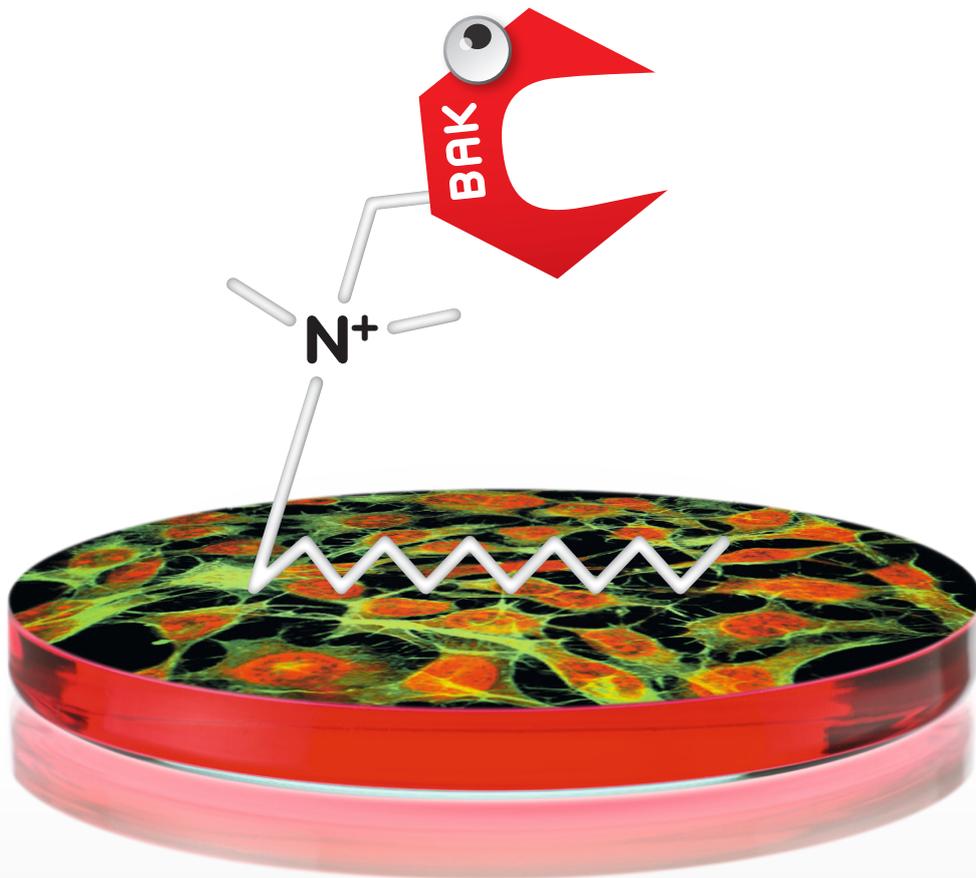
UNE ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE APPAREMMENT LÉGÈRE À COURT-TERME NE DEVRAIT PAS ÊTRE NÉGLIGÉE AFIN D'ÉVITER UNE TOXICITÉ SÉVÈRE À LONG-TERME.

La toxicité des conservateurs contenus dans les médicaments ophtalmiques fait toujours l'objet d'un débat parmi les ophtalmologistes. La plupart d'entre eux, en effet, continue de considérer les effets secondaires des conservateurs comme des réactions négligeables par rapport à l'efficacité obtenue sur la maladie traitée, comme l'hypertension oculaire ou le glaucome qui peuvent conduire à la cécité. C'est le prix à payer pour empêcher la progression de la maladie et potentiellement une diminution voire la perte de la vue. Cependant, ces dernières années, les traitements oculaires sans conservateur ont montré une efficacité équivalente ou non-inférieure dans la plupart des pathologies [4, 5, 5 bis]. Par conséquent, le passage d'une formulation conservée à une formulation sans conservateur peut être réalisé facilement.

LA TOXICITÉ OCULAIRE INDUITE PAR LES CONSERVATEURS EST LARGEMENT SOUS-ESTIMÉE OU N'EST PAS SUSPECTÉE PAR LES OPHTALMOLOGISTES.

Depuis le dernier numéro de notre série sur la toxicité des conservateurs publié en 2004, les recherches scientifiques menées à travers le monde ont confirmé les effets délétères des conservateurs sur les tissus oculaires superficiels ou profonds. Ceci a été suivi par une prise de conscience grandissante parmi les ophtalmologistes et la communauté scientifique. De nouvelles options de prise en charge de la surface oculaire des patients nécessitant des doses répétées de médicament oculaire ont été proposées par l'industrie pharmaceutique. Cela comprend le développement de nouvelles formulations sans conservateur.

L'objectif de cette nouvelle brochure est de donner un aperçu des progrès les plus récents dans la connaissance de la toxicité des conservateurs et des options de traitements alternatifs.



Avancées récentes dans la connaissance des mécanismes de toxicité produits par les conservateurs

Les mécanismes impliqués dans la toxicité des conservateurs ne sont pas encore totalement élucidés, mais des progrès considérables ont été faits depuis ces deux dernières décennies. Il est maintenant bien établi que le chlorure de benzalkonium (BAK) exerce une activité toxique, pro-oxydative, pro-apoptotique, et pro-inflammatoire significative sur les cellules ou tissus exposés.

Trois mécanismes de toxicité du BAK ont été décrits [6] :

- un effet détergent, causant une perte de stabilité du film lacrymal
- des atteintes directes de l'épithélium conjonctival et cornéen
- des réactions immuno-allergiques.

Comme indiqué dans le Tableau 1, le BAK contenu dans les collyres antiglaucomateux peut causer une instabilité du film lacrymal, une perte des cellules à mucus, une métaplasie et apoptose conjonctivale squameuse, une rupture de la barrière épithéliale de la cornée, et une atteinte des tissus oculaires profonds [3].

TABEAU 1

Modifications histopathologiques produites par les collyres conservés (BAK) antiglaucomateux

Diminution du nombre de cellules à mucus
Kératinisation épithéliale
Métaplasie squameuse
Perte de microvillosités
Augmentation du nombre de desmosomes
Dystrophie bulleuse de l'épithélium
Augmentation du nombre de fibroblastes sous-épithéliaux
Fibrose sous-épithéliale
Réduction des espaces intravasculaires
Augmentation des lymphocytes et plasmocytes sous-épithéliaux
Épaississement de la membrane basale
Présence d'immunoglobulines sur la membrane basale

D'après Vaede et al. [7]

L'un des progrès le plus important dans la recherche sur les conservateurs est la confirmation par des techniques sensibles et non invasives (dont la microscopie confocale *in vivo*), que les conservateurs peuvent exercer leur toxicité à de faibles concentrations et à un niveau infraclinique. Il a été mis en évidence que non seulement la surface oculaire, mais également les structures oculaires profondes, dont le trabéculum, pouvaient être affectées (Tableau 2). D'autres résultats, provenant d'un nombre considérable d'études, suggèrent que les effets indésirables des médicaments oculaires contenant un conservateur peuvent survenir après un effet cumulatif impliquant une exposition longue, dépendant de la dose et du temps.

TABLEAU 2

Toxicité dose-dépendante du chlorure de benzalkonium sur la surface oculaire

Concentration en BAK	Effets
à 0,004%	Réduction significative du temps de rupture du film lacrymal
à 0,005%	Toxicité directe pour les cellules superficielles, avec érosions épithéliales
à 0,007%	Lyse de 50% des cellules de l'épithélium conjonctivale en 90 à 100 secondes
à 0,01%	Altération importante de l'épithélium, stimulation de l'infiltration du limbe et de la conjonctive par des cellules inflammatoires
à 0,02%	Retard de la cicatrisation cornéenne
à 0,1%	Destruction de l'endothélium et apparition d'un œdème cornéen irréversible lors d'injections intracaméculaires et lors d'instillations multiples chez des patients présentant des ulcères cornéens.
de 0,1 à 0,5%	Induction d'une kératite toxique majeure, avec métaplasie épithéliale, infiltration inflammatoire de la cornée et néovascularisation après instillation répétée chez le rat
de 1 à 2% (chez l'animal)	Destruction totale du segment antérieur de l'œil (conjonctive et cornée) en moins d'une semaine

D'après Vaede et al. [7]

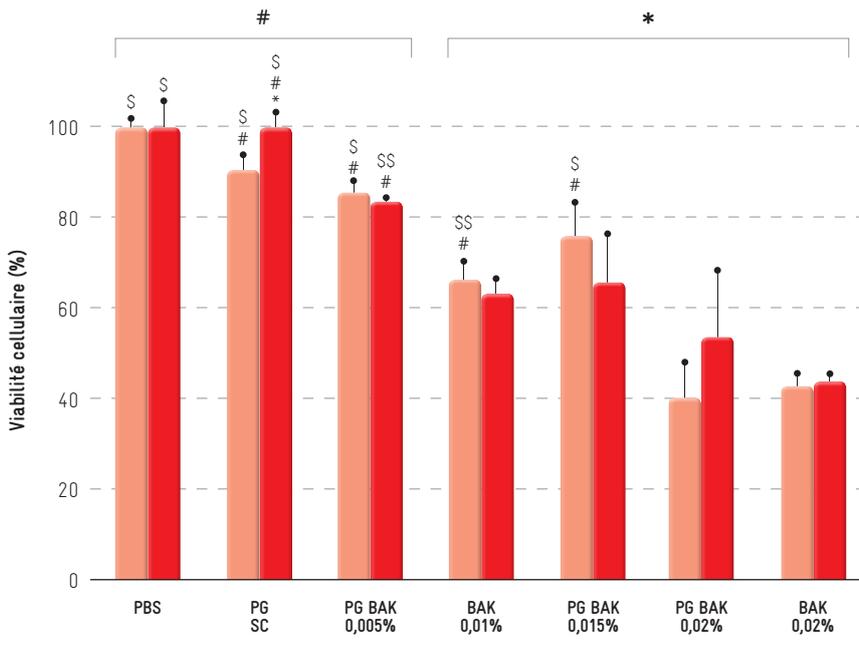
Toxicité conjonctivale et cornéenne

Les modèles d'épithélium cornéen reconstitué en 3 dimensions (3D-HCE) ont confirmé la toxicité des solutions contenant du BAK grâce à une meilleure approche en comparaison aux études *in vivo* ou *in vitro* effectuées précédemment. Cela a permis de mettre en évidence la présence de cellules apoptotiques, d'une activation, d'une inflammation, d'une prolifération, d'un turnover cellulaire et de jonctions serrées après l'application de différents collyres antiglaucomeux (Figure 1) [8 bis].

FIG.1

Toxicité dose-dépendante induite par le BAK sur les cellules cornéennes humaines

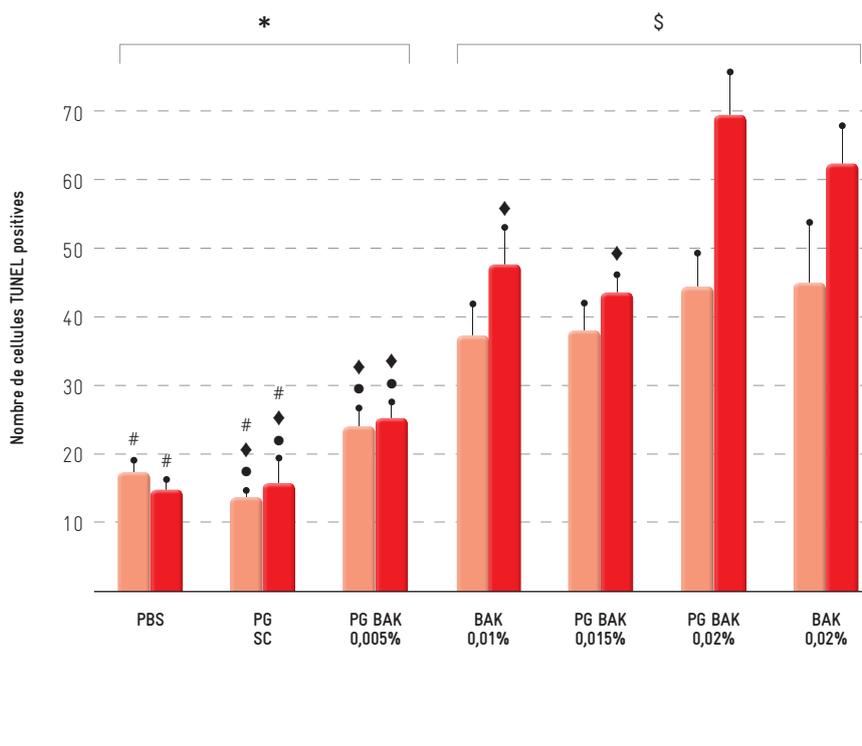
D'après Liang et al. [8 Bis]



Les traitements du glaucome provoquent une perte dose-dépendante de viabilité cellulaire

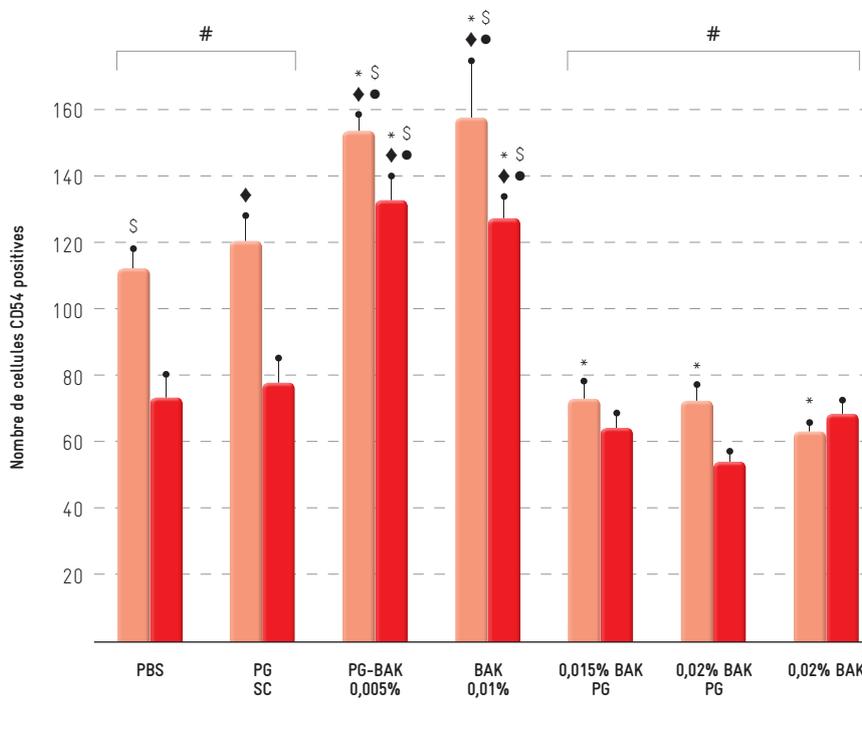
- * $p < 0,01$ par rapport au PBS au même temps
- # $p < 0,03$ par rapport au BAK 0,01% au même temps
- S $p < 0,002$ et $p < 0,03$ (SS) par rapport au BAK 0,02% au même temps
- ♦ $p < 0,05$ par rapport au BAK 0,02% au même temps
- $p < 0,02$ par rapport au BAK 0,015% au même temps

- 24h
- 24h + 24h de récupération
- PG : Prostaglandine
- PBS : Tampon phosphate
- SC : Sans conservateur



Les traitements du glaucome provoquent une augmentation dose-dépendante du nombre de cellules apoptotiques

- * p < 0,02 pour BAK 0,01% et p < 0,01 pour les autres solutions par rapport au PBS au même temps
- # p < 0,008 par rapport au BAK 0,01% au même temps
- S p < 0,001 par rapport au BAK 0,02% au même temps
- ◆ p < 0,003 par rapport au BAK 0,02% au même temps
- p < 0,03 par rapport au BAK 0,015% au même temps



Les traitements du glaucome provoquent une augmentation dose-dépendante de l'expression d'ICAM-1 (CD54)

- * p < 0,001 par rapport au PBS au même temps
- # p < 0,005 par rapport au BAK 0,01% au même temps
- S p < 0,0001 par rapport au BAK 0,02% au même temps
- ◆ p < 0,002 par rapport au BAK 0,02% au même temps
- p < 0,008 par rapport au BAK 0,015% au même temps

Les cellules épithéliales cornéennes ont été exposées soit à des collyres contenant du chlorure de benzalkonium (BAK), soit à des collyres sans conservateur (SC), ou à du tampon phosphate (PBS). Les cellules ont été exposées pendant 24h suivies ou non d'une période de récupération de 24h, puis testées pour leur viabilité, la présence de cellules Tunel+ (en apoptose) et de cellules CD54(ICAM-1)+.

D'après Liang et al. [8 bis]

Lorsque des cellules épithéliales cornéennes sont exposées à différentes concentrations de BAK pendant 6 à 24h, la microscopie confocale en fluorescence met en évidence un effet toxique dose-dépendant significatif à des concentrations inférieures ou égales à 0,005%. En augmentant les concentrations de BAK, on observe :

- une augmentation des cellules apoptotiques des couches superficielles vers les couches plus profondes,
- un nombre important de cellules Tunel+ (apoptose tardive et mort cellulaire), observé au niveau de la couche la plus superficielle (la couche la plus exposée)
- l'activation de caspase-3, correspondant à un stade précoce d'apoptose dans les couches les plus profondes (les moins exposées) [3, 9].

Le BAK induit aussi d'une façon dose-dépendante :

- l'expression de Ki67 (un marqueur de prolifération cellulaire)
- l'expression d'ICAM-1 (une molécule d'adhésion impliquée dans l'inflammation et le recrutement cellulaire)
- la réduction du niveau d'ARNm de l'occludine (une protéine des jonctions serrées) dans les couches superficielles, alors que son expression génique est augmentée par une concentration de BAK de 0,02%, vraisemblablement en réponse au dommage des cellules cornéennes induit par le BAK [3, 9].

Dans une autre étude expérimentale utilisant des cultures primaires de cellules épithéliales cornéo-limbiques humaines, l'expression de deux glycoprotéines liées au système mucinique (MUC1 et MUC16) était réduite de façon significative après une brève exposition au BAK. La microscopie électronique à transmission de la surface cornéenne antérieure a révélé le blocage de la couche mucinique après une exposition de BAK 0,01% pendant 5 à 15 min, alors que cette dernière était détruite après une exposition prolongée (60 min) au BAK 0,01% [10].

LES ÉTUDES *IN VITRO* MONTRENT QUE :

- LE BAK EXERCE UNE TOXICITÉ DOSE-DÉPENDANTE SUR LES CELLULES ÉPITHÉLIALES CORNÉENNES.
- LE BAK AUGMENTE LES STADES PRÉCOCES DE L'APOPTOSE ET LA MORT CELLULAIRE.
- LE BAK AUGMENTE L'ADHÉSION DES CELLULES INFLAMMATOIRES ET LEUR PROLIFÉRATION.
- LE BAK DIMINUE LES JONCTIONS SERRÉES ET LE MUCUS PRÉCORNÉEN.

Réactions immuno-inflammatoires

Une augmentation significative de l'expression des marqueurs et des médiateurs immuno-inflammatoires a été retrouvée dans l'épithélium conjonctival des patients glaucomateux par rapport à celui de sujets sains. D'autre part, le niveau d'expression de HLA DR était significativement plus élevé chez les patients traités avec des gouttes contenant un conservateur par rapport à ceux traités par des collyres sans conservateur. Les interleukines IL-6, IL-8 et IL-10 étaient surexprimées chez tous les patients glaucomateux sans différence significative entre les groupes, sauf en ce qui concerne le taux d'expression de l'IL-8 qui était significativement plus élevée chez les patients traités par un collyre conservé [11].

Il existe maintenant des preuves d'une infiltration de cellules immunitaires dans les différentes couches de la conjonctive (épithélium, stroma superficiel et profond) comme cela a été démontré chez des lapins traités pendant un mois avec des gouttes contenant le conservateur BAK [12]. Une autre étude récente chez le lapin [8] montre également que les collyres antiglaucomateux stimulent l'infiltration de cellules inflammatoires dans le tissu lymphoïde associé à la conjonctive (conjunctiva associated lymphoid tissue ou CALT). Il a été montré que cet effet était principalement relié à la concentration de BAK de l'antiglaucomateux. Dans cette étude, la réaction du CALT après instillation du collyre contenant du BAK était caractérisée par :

- Une forte expression du CD45 (cellules inflammatoires) dans les 4 heures suivant l'instillation du BAK
- Une infiltration de cellules inflammatoires dans les couches les plus superficielles et intra-folliculaires
- Une circulation cellulaire active dans les vaisseaux lymphoïdes
- Une réduction importante des cellules à mucus (MUC5AC+)

Cette étude montre pour la première fois l'aspect *in vivo* du CALT après une stimulation toxique, confirmant ainsi les effets dose-dépendants du BAK [8]. Chez les patients traités contre le glaucome, l'expression du HLA DR (considérée comme la marque de l'inflammation de la conjonctive) a été corrélée à la durée du traitement et au nombre d'antiglaucomateux contenant un conservateur. D'autre part, il a été confirmé que la surface oculaire des patients traités au long cours exprimait des marqueurs inflammatoires associés aux deux voies des lymphocytes auxiliaires 1 (Th1) et 2 (Th2).

Dans une étude randomisée, en double-aveugle et contrôlée *versus* placebo [83], il a été montré que l'administration d'une solution de BAK à 0,01% pendant 12 semaines produisait une augmentation significative des cellules de Langerhans dans la partie centrale et périphérique de la cornée sans signe de sécheresse oculaire. Cette observation est conforme au développement infraclinique d'une réaction inflammatoire induite par le BAK.

La participation des macrophages à la réaction inflammatoire a été suggérée par des expériences montrant que de très faibles concentrations de BAK (10-5%) augmentaient l'activation des cellules de la lignée des macrophages humains THP-1 [14].

La stimulation des cellules THP-1 par le BAK a produit :

- Une plus forte expression des molécules d'adhésion (intégrines, CD11b et CD11c)
- Une augmentation de la différenciation cellulaire suggérée par la diminution de l'expression du CD33
- Une activation de la phagocytose et de la migration des cellules

L'analyse du surnageant des macrophages exposés au BAK a révélé la libération de cytokines pro-inflammatoires dont le CCL1, le CCL4/MIP-1 β , le TNF- α , le CD54/ICAM-1 soluble et l'IL-1 β .

EN CONCLUSION :

L'INFLAMMATION DE LA SURFACE OCULAIRE DES PATIENTS TRAITÉS PAR DES COLLYRES CONTENANT UN CONSERVATEUR A ÉTÉ CLAIREMENT MISE EN ÉVIDENCE PAR L'EXPRESSION DE MARQUEURS DE L'INFLAMMATION (HLA DR, IL-8, ...) SUR LA SURFACE OCULAIRE.

LES COLLYRES CONTENANT DU BAK STIMULENT L'IMMUNITÉ DE LA SURFACE OCULAIRE.

L'UTILISATION AU LONG COURS D'UN TRAITEMENT TOPIQUE CONTENANT DU BAK STIMULE LES DEUX VOIES IMMUNOLOGIQUES DES LYMPHOCYTES AUXILIAIRES.

L'EXPOSITION À DE FAIBLES CONCENTRATIONS DE BAK PEUT CRÉER AU LONG COURS UNE INFLAMMATION PAR ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T ET DES MACROPHAGES.

Atteintes des structures oculaires profondes

2.3

Des études récentes suggèrent que les conservateurs pourraient s'accumuler dans les structures oculaires profondes et les endommager impliquant de nouveaux problèmes de tolérance dus aux conservateurs, notamment lorsqu'ils sont utilisés au long cours.

Chez le lapin, il a été montré que le BAK pouvait pénétrer l'œil sain après une exposition courte. Le BAK est détecté non seulement dans les structures de la surface oculaire, mais aussi dans les tissus profonds, et tout particulièrement dans des zones sensibles impliquées dans la physiopathologie du glaucome, telles que le réseau trabéculaire et le nerf optique [15].

Effets nocifs potentiels sur les cellules trabéculaires

Les preuves montrant que le BAK affecte les cellules trabéculaires s'accumulent. En effet, il a été montré que le BAK pouvait exercer un effet toxique, pro-oxydant, et/ou inflammatoire sur le réseau trabéculaire [3, 17]. Dans des cultures de cellules trabéculaires humaines, une exposition brève à une faible concentration de BAK produit une augmentation des marqueurs de l'apoptose et une diminution significative de la croissance cellulaire [16]. Les expériences *in vivo* chez le lapin, montrent que l'application topique d'une goutte deux fois par jour pendant 5 mois de BAK 0,01% ou d'une goutte par jour pendant 1 mois de BAK à très forte concentration (0,2%) peut provoquer un effet toxique, pro-oxydant et/ou inflammatoire sur le réseau trabéculaire [15]. Il est très intéressant de remarquer que l'expression des marqueurs de l'inflammation est plus importante dans les yeux exposés à une faible concentration de BAK pendant une durée longue, que dans les yeux exposés à une forte concentration pendant une période courte, suggérant que la durée de l'exposition est un élément clé de la toxicité du BAK.

D'autres recherches suggèrent que les dommages des cellules trabéculaires pourraient avoir un effet délétère sur la pression intraoculaire (PIO). En effet, chez le rat, une injection sous-conjonctivale de BAK 0,01% entraîne une augmentation significative de la PIO qui reste soutenue pendant 7 jours par rapport aux yeux non exposés au BAK. La facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse était réduite

de façon significative dans les yeux exposés par rapport aux yeux contrôles non exposés au BAK.

L'analyse histologique par la méthode du marquage TUNEL montre une augmentation de la densité des cellules en apoptose dans le réseau trabéculaire et la racine de l'iris. Cela suggère que le BAK contenu dans les antiglaucomateux peut affecter la PIO et la facilité de l'écoulement de l'humeur aqueuse et par conséquent compromettre l'efficacité des traitements qui visent justement à réduire la pression intra-oculaire [17].

Chez les patients traités par des composés contenant un conservateur, l'analyse d'échantillons de trabéculum prélevés lors de trabéculotomies non pénétrantes, révèle une densité extrêmement basse de cellules trabéculaires et la présence de cellules exprimant la fractalkine (CX3CL1, une cytokine chimiotactique) et son récepteur, ainsi que leurs ARNm respectifs [17]. Ces observations sont conformes aux études *in vitro* avec des cellules d'une lignée humaine de cellules trabéculaires (HTM3), montrant que le BAK peut induire l'apoptose, le stress oxydant, l'expression de fractalkine ainsi que l'inhibition de l'expression de chimiokines et de gènes ayant une activité anti-apoptotique (SDF-1 et Bcl2) (Figure 2).

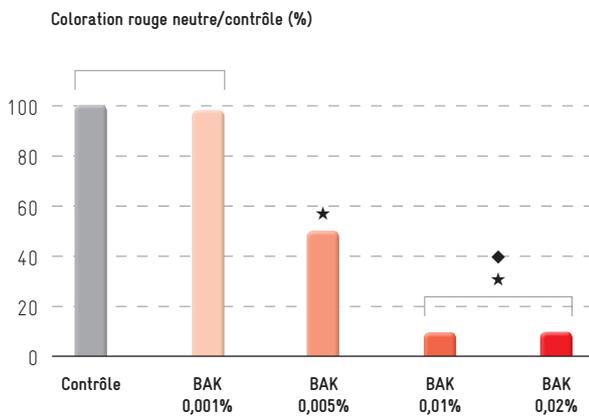
Tous ces résultats supportent l'hypothèse que les antiglaucomateux, par la toxicité de leur conservateur, pourraient causer une dégénérescence au long cours en augmentant la résistance à l'écoulement et en réduisant l'efficacité du produit actif avec un risque pour la fonction visuelle sur le long terme [15].

LES ÉTUDES *IN VIVO* MONTRENT QUE :

- LE BAK PEUT EXERCER UN EFFET TOXIQUE, PRO-OXYDANT, ET/OU PRO-INFLAMMATOIRE SUR LE RÉSEAU TRABÉCULAIRE.
- LE BAK PEUT CAUSER AU LONG COURS UNE DÉGÉNÉRESCENCE DES STRUCTURES OCULAIRES PROVOQUANT UNE AUGMENTATION DE LA RÉSISTANCE À L'ÉCOULEMENT ET UNE RÉDUCTION DE L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS VISANT À DIMINUER LA PRESSION INTRAOCULAIRE AVEC UN RISQUE POUR LA FONCTION VISUELLE À LONG TERME.
- LE BAK EXERCE PROBABLEMENT UN EFFET-DOSE CUMULATIF DANS LE TEMPS.

FIG.2

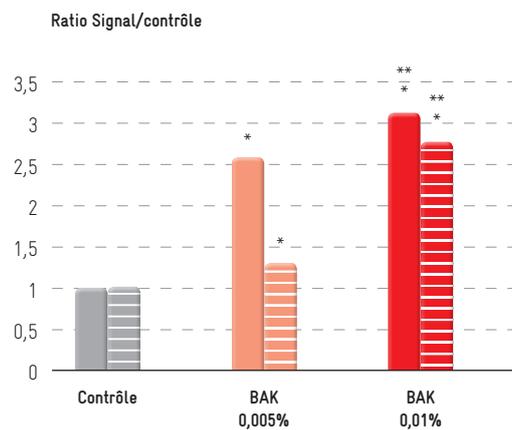
Effets du BAK sur les cellules trabéculaires (HTM3) chez des patients traités par un collyre contenant du BAK



Évaluation de la viabilité des cellules HTM-3 soumises à du BAK (test du rouge neutre). Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules positives rapportées au contrôle.

★ $p < 0,001$ vs contrôle
♦ $p < 0,001$ vs BAK 0,005% (ANOVA)

Diminution de la viabilité des cellules trabéculaires

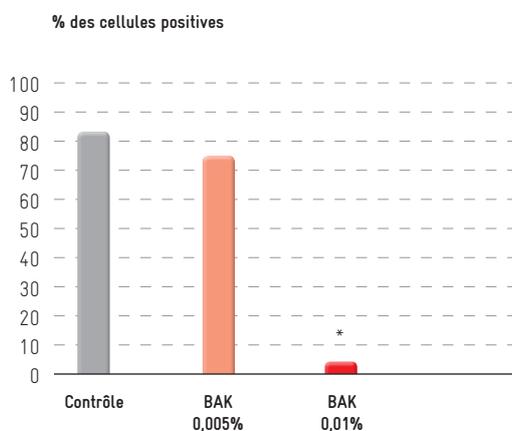


Évaluation de l'apoptose des cellules HTM3 soumises à du BAK en utilisant le YOPRO-1 et le Hoechst 33342. Les résultats sont exprimés comme le rapport entre le signal et le contrôle.

● ● ● YOPRO - 1 test
● ● ● Hoechst 33342 test

* $p < 0,001$ vs contrôle
** $p < 0,01$ vs BAK 0,005% (ANOVA)

Augmentation de l'apoptose des cellules trabéculaires

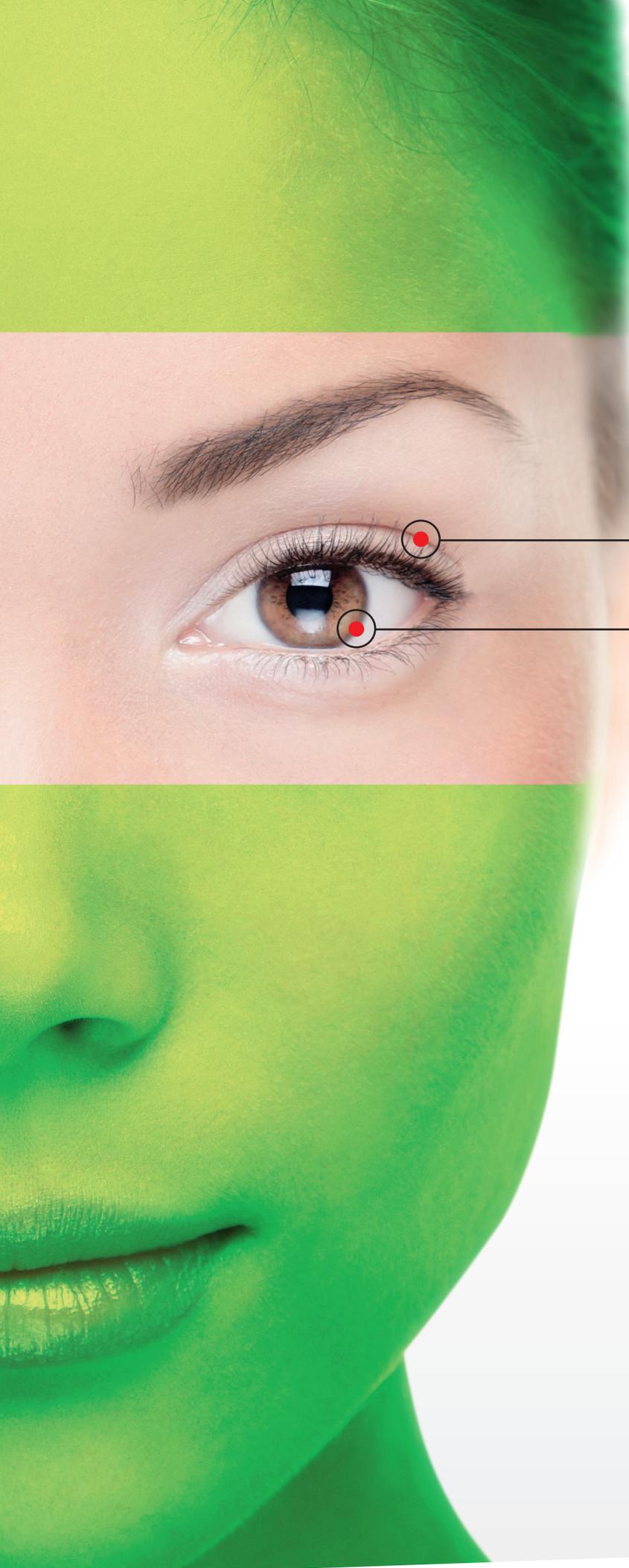


Mesures de Bcl-2 par cytofluorométrie dans des cellules contrôles et des cellules HTM3 soumises à du BAK. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules positives.

* $p < 0,001$ vs contrôle et BAK 0,005% (ANOVA)

Diminution de l'expression des molécules anti-apoptotiques (Bcl2) par les cellules trabéculaires

D'après Baudouin et al. [17]



Toxicité des conservateurs et conséquences cliniques

Pour la plupart des patients et certains ophtalmologistes, la tolérance locale d'un médicament oculaire se limite souvent à l'allergie conjonctivale [19] et aux symptômes oculaires, comme les sensations de brûlure et les picotements, rapportés à l'initiation du traitement. Ces symptômes apparaissent fréquemment à l'instillation et sont généralement non spécifiques puisqu'ils peuvent être aussi bien dus au conservateur, à la substance active ou à un autre composant de la formulation. Ces événements indésirables sont souvent peu prononcés et disparaissent en quelques minutes.

Considérer la tolérance des médicaments oculaires sur la seule base des événements à court-terme est une approche plutôt restrictive. Des réactions chroniques peuvent en effet se développer plusieurs mois ou années après l'initiation du traitement, même si celui-ci était bien toléré au départ. Les symptômes peuvent apparaître à distance des instillations à n'importe quel moment de la journée. Il est alors difficile de mettre en relation ces réactions retardées avec le traitement oculaire [3]. Les réactions retardées peuvent cependant être expliquées par l'effet cumulatif des traitements au long cours lorsqu'ils contiennent des conservateurs et également par une certaine susceptibilité individuelle.

Lorsqu'ils ne sont pas diagnostiqués ou traités, des effets indésirables sévères peuvent se manifester et mettre parfois la fonction visuelle en danger. D'autre part, à côté des réactions indésirables, les conservateurs, présents dans les médicaments oculaires, peuvent avoir d'autres conséquences cliniques significatives. Ils peuvent impacter de façon défavorable la qualité de vie, causer dans certains cas l'interruption du traitement et compromettre son efficacité.

UNE RÉACTION OCULAIRE CHRONIQUE PEUT SE DÉVELOPPER PLUSIEURS MOIS OU ANNÉES APRÈS L'INITIATION DU TRAITEMENT OCULAIRE, MÊME SI LE TRAITEMENT ÉTAIT INITIALEMENT BIEN TOLÉRÉ.

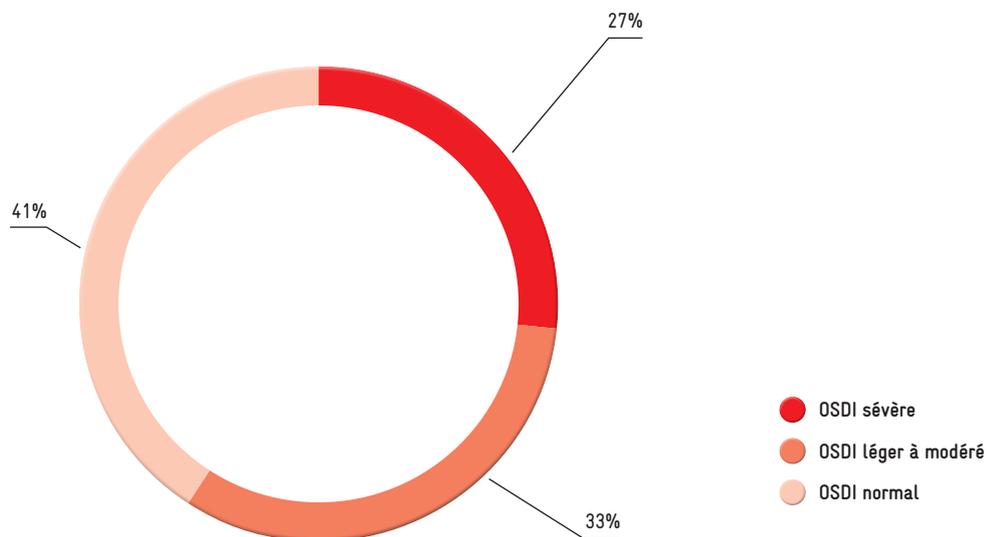
Atteintes de la surface oculaire

Les traitements médicaux des maladies oculaires chroniques telles que le glaucome peuvent produire des atteintes de la surface oculaire affectant les paupières, la conjonctive, et/ou les multiples couches de la surface cornéenne. Les symptômes sont généralement des sensations de brûlure, rougeur, irritation, fatigue, fluctuation de l'acuité visuelle, infection et potentiellement une perte de la vision [20].

L'hyperhémie conjonctivale, la diminution de la production et de la fonction lacrymale ainsi que la kératite ponctuée superficielle font partie des signes les plus communément rencontrés lors des examens cliniques en routine [21].

Des études transversales récentes menées en Europe et aux USA montrent une prévalence d'environ 50% (entre 40% et 60%) d'atteintes de la surface oculaire parmi les patients traités par des antiglaucomateux [22-24].

Dans une étude prospective multicentrique observationnelle menée chez 630 patients traités par des collyres pour abaisser la pression intraoculaire, 48,5% présentaient des symptômes liés à une atteinte de la surface oculaire dont 13,8% avaient des symptômes sévères [24]. Dans une autre étude transversale [23], 60 patients (59%) ont rapporté au moins un symptôme oculaire, et 27% présentaient des atteintes importantes de la surface oculaire (Figure 3).



OSDI : Ocular Surface Disease Index, un score d'évaluation des symptômes

FIG.3

Prévalence des atteintes de la surface oculaire chez des patients traités par un collyre conservé

D'après Leung et al. [23]

Ces symptômes sont principalement produits par les conservateurs présents dans les collyres. Dans une étude réalisée chez 4107 patients glaucomateux, les symptômes de gêne à l'instillation, de sensation de corps étrangers, de sécheresse oculaire, et de picotements étaient significativement plus fréquents parmi ceux traités par un collyre conservé. De la même façon, les signes cliniques observés à l'examen ophtalmologique sont plus courants chez les patients traités par des collyres conservés par rapport aux patients traités par des collyres sans conservateur [25].

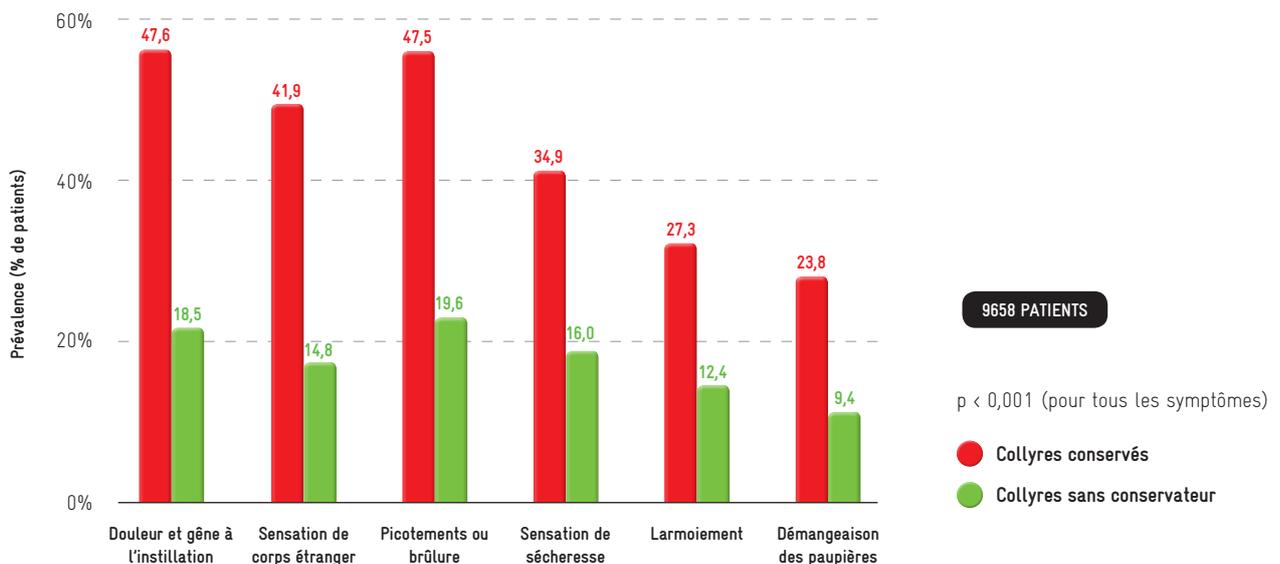
Une autre enquête épidémiologique multinationale a évalué la prévalence des symptômes oculaires et palpébraux ainsi que des signes conjonctivaux et cornéens chez 9658 patients traités par des collyres bêtabloquants. Globalement, 74% des patients utilisaient des collyres avec un conservateur et 12% sans conservateur [26].

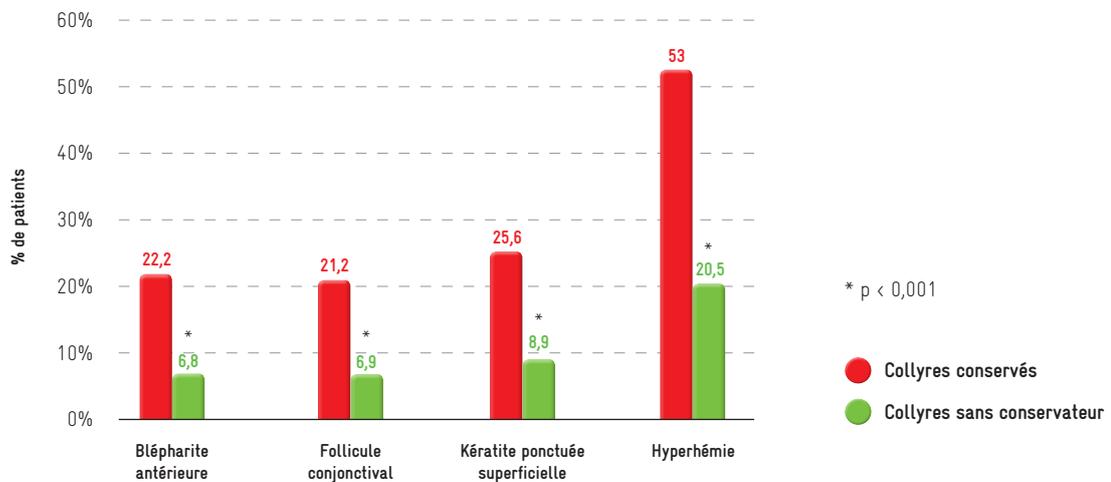
Les symptômes et les signes palpébraux, conjonctivaux, et cornéens étaient significativement plus fréquents chez les patients utilisant les collyres conservés (Figures 4 et 5). Une amélioration des signes et symptômes oculaires était observée chez les patients ayant réduit leur dosage ou changé de traitement pour un collyre sans conservateur. Les symptômes les plus fréquents chez les patients traités par des collyres conservés par rapport à ceux traités par des collyres sans conservateur étaient la douleur ou la gêne (48% contre 19%), la sensation de corps étrangers (42% contre 15%), de brûlure (48% contre 20%), et de sensation de sécheresse oculaire (35% contre 16%). En conclusion, par rapport aux collyres conservés, les collyres sans conservateur produisent significativement moins de symptômes oculaires ou de signes d'irritation.

FIG.4

Fréquence des symptômes oculaires à l'instillation ou après l'instillation chez des patients glaucomateux traités avec des collyres avec ou sans conservateur

D'après Jaenen et al. (26)





Fréquence des signes oculaires chez des patients glaucomateux traités avec des collyres avec ou sans conservateur

D'après Jaenen et al. (26)

FIG.5

Des réactions oculaires plus sévères peuvent se produire avec les conservateurs. En effet, il a été montré que l'utilisation au long cours des antiglaucomateux pouvait causer un repli et un rétrécissement de la conjonctive qui pourraient être associés à une pseudo-pemphigoïde ou évoluer vers une cicatrisation sévère de la conjonctive avec des opacités cornéennes définitives [27]. Une dégénérescence endothéliale toxique a même été

décrite chez un patient présentant une altération de la surface oculaire et traité par un collyre conservé [28]. Dans une série de 145 patients, Thorne et al. ont montré que l'exposition aux antiglaucomateux contenant un conservateur était la cause principale de pseudo-pemphigoïde. Un traitement antiglaucomateux était en effet retrouvé dans presque la totalité des cas (97,4%) [29].

LES RÉACTIONS SÉVÈRES PRODUITES PAR LES CONSERVATEURS INCLUENT :

- UN REPLI ET UN RÉTRÉCISSEMENT CONJONCTIVAL
- UNE PSEUDO-PEMPHIGOÏDE
- UNE CICATRISATION SÉVÈRE DE LA CONJONCTIVE AVEC OPACITÉ CORNÉENNE DÉFINITIVE
- UNE DÉGÉNÉRESCENCE ENDOTHÉLIALE TOXIQUE

CES ÉTUDES MONTRENT CLAIREMENT QUE LES COLLYRES SANS CONSERVATEUR SONT SIGNIFICATIVEMENT MOINS ASSOCIÉS À DES SIGNES ET SYMPTÔMES OCULAIRES CHEZ LES PATIENTS GLAUCOMATEUX.

Diminution de la sensibilité cornéenne

Bien que la plupart des recherches se soit focalisée sur la surface oculaire, il y a quelques études qui suggèrent que le BAK pourrait également diminuer la sensibilité cornéenne. Cela soulève l'inquiétante possibilité qu'une atteinte sérieuse de la surface oculaire, pouvant menacer la fonction visuelle, pourrait être masquée par une sensibilité cornéenne réduite qui la minimiserait faussement en réduisant les symptômes [30, 31].

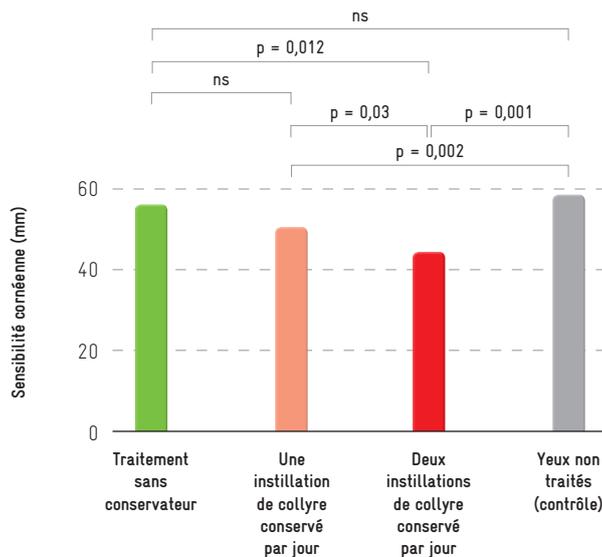
Plusieurs études ont montré une diminution de la sensibilité cornéenne chez des patients glaucomateux traités par des collyres conservés par rapport à des patients non traités. En utilisant la microscopie confocale *in vivo*, Martone et al. [30] ont montré que la densité des cellules épithéliales chez des patients glaucomateux traités par un collyre conservé pendant au moins 12 mois était diminuée par rapport à celle des patients traités par un collyre sans conservateur. Au contraire, la densité des cellules épithéliales basales était augmentée chez les patients traités par un antiglaucomateux conservé, de même que l'activation des kératocytes du stroma cornéen et du nombre de dilatations localisées des nerfs cornéens. Une diminution de la densité nerveuse sous basale était également observée. Ces données sont conformes à une diminution significative de la sensibilité cornéenne chez les patients glaucomateux traités par des collyres conservés par rapport aux patients non traités et aux patients traités par des collyres sans conservateur. La réduction de la densité des cellules superficielles observée chez tous les patients glaucomateux, sauf chez ceux traités par un collyre sans conservateur, pourrait être reliée à l'effet toxique du BAK selon le mécanisme suivant :

- Augmentation de la densité des cellules épithéliales, attribuable à une stimulation de leur prolifération à partir de la couche superficielle.
- Modifications du stroma dues à la modification des cellules épithéliales.
- Inflammation de la surface oculaire, induction de l'apoptose des cellules stromales et augmentation de l'activité protéolytique du stroma.

- Stimulation de la prolifération cellulaire conduisant à une activation des kératocytes et à la sécrétion de facteurs de croissance neurogènes contribuant aux changements du nombre et de la forme des cellules nerveuses.

En effet, la cornée des patients sous traitement antiglaucomateux présente moins de cellules nerveuses dans le stroma sous basal que celle des sujets contrôles. Les fibres nerveuses sont essentielles pour le trophisme cornéen et le maintien d'une surface cornéenne saine. Un nombre et une densité réduite de nerfs au niveau sous basal expliquent pourquoi la sensibilité cornéenne est diminuée chez les patients glaucomateux.

Dans une autre étude, van Went et al. [31] ont comparé la sensibilité cornéenne de patients prenant un traitement antiglaucomateux ($n = 35$) et de patients non traités ($n = 9$). La sensibilité cornéenne était évaluée à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet. Les patients ont été divisés en trois groupes selon le nombre de gouttes quotidiennes instillées avec conservateur (0,1 et ≥ 2). La sensibilité cornéenne était de $58,8 \pm 2,8$ mm chez les patients non traités et respectivement de $56,2 \pm 5,2$ mm, $50,3 \pm 12,5$ mm et $44,3 \pm 13,6$ mm, chez les patients traités avec aucune, une, deux ou plus de deux gouttes par jour contenant un conservateur. Comme le montre la Figure 6, la sensibilité cornéenne des patients traités avec des collyres conservés était significativement plus faible par rapport aux patients non traités ($p < 0,001$) et aux patients traités avec des collyres sans conservateur ($p = 0,012$). Il est intéressant de constater que la sensibilité cornéenne des patients traités était négativement corrélée au nombre d'instillations de gouttes contenant un conservateur ($r = -0,390$; $p < 0,001$) ainsi qu'à la durée du traitement ($r = -0,357$; $p = 0,001$), ce qui est tout à fait cohérent avec un effet cumulatif de la toxicité du conservateur (BAK). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude menée par Labbé et al. [32].



Dans cette étude, 35 patients traités pour glaucome ou HTO et 9 patients non traités ont été analysés. La sensibilité cornéenne était réduite chez les patients traités par des collyres contenant du BAK par rapport aux patients traités par des collyres sans conservateur ou aux patients non traités.

FIG.6

Diminution de la sensibilité cornéenne chez des patients glaucomateux traités avec des collyres conservés par rapport à des patients non traités, ou traités par des collyres sans conservateur

D'après Van Went et al. [31]

EN CONCLUSION, LE BAK DIMINUE LA SENSIBILITÉ CORNÉENNE SELON UN PROCESSUS DOSE ET TEMPS DÉPENDANT CONFORME À UN EFFET CUMULATIF DE LA TOXICITÉ INDUITE PAR LE BAK.

3.3

Résultat de la chirurgie filtrante

L'ophtalmologiste peut proposer une chirurgie filtrante lorsque la PIO ne peut pas être contrôlée ou lorsque le traitement chronique avec les collyres n'est pas bien toléré. La conjonctive joue un rôle important dans la chirurgie filtrante du glaucome. On sait qu'une conjonctive saine permet la formation d'un canal de drainage, diminue le risque inflammatoire et la formation de tissu cicatriciel qui sont souvent des causes d'échec de la filtration dans le glaucome.

Les travaux, menés dans les années 90, avaient suggéré que le traitement prolongé avec des antiglaucomateux augmentait le risque d'échec de la chirurgie filtrante [34]. Le BAK avait déjà

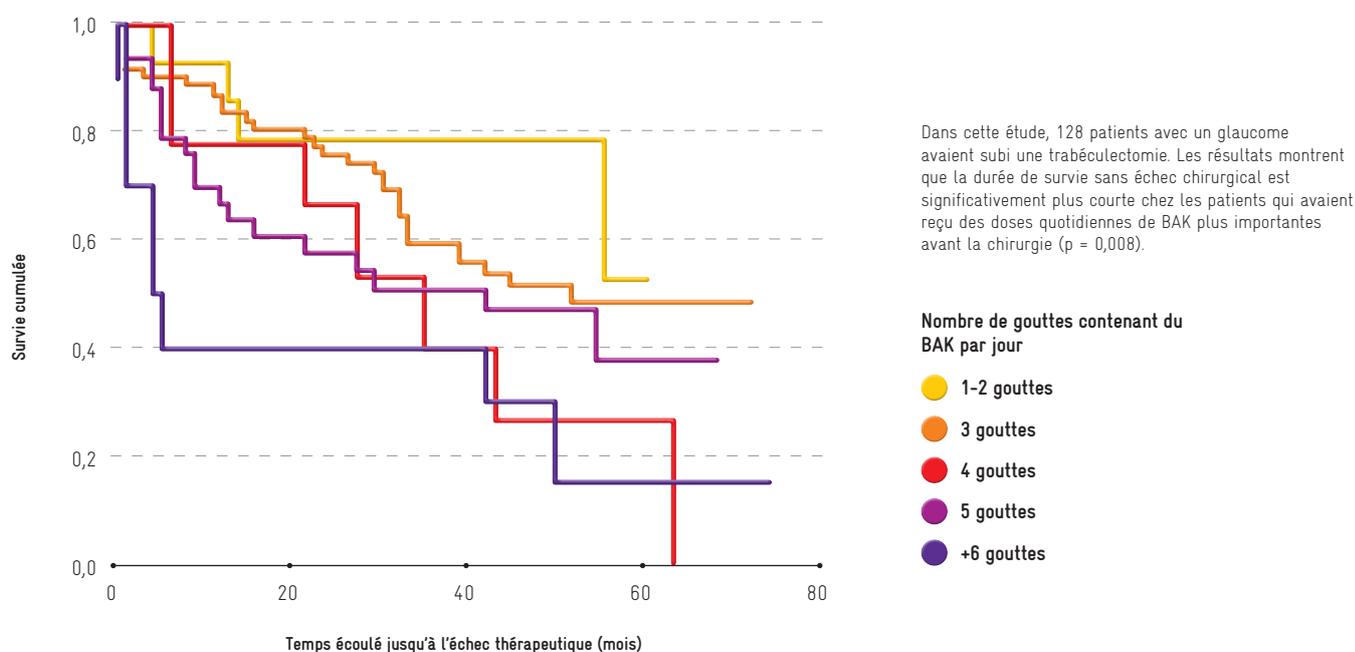
été suspecté comme étant le responsable le plus probable de l'échec de la filtration [3]. Une étude récente montre une courbe dose-dépendante de l'échec des trabéculéctomies en fonction de la quantité de BAK administrée en pré-opératoire.

Cette étude s'est basée sur une revue rétrospective des dossiers de 128 patients glaucomateux qui avaient eu une trabéculéctomie entre 2004 et 2006. Les critères d'échec de la filtration étaient : un abaissement insuffisant de la PIO, le recours à une trabéculoplastie au laser post-opératoire, l'administration de 5-fluorouracile, ou une nouvelle chirurgie. La durée moyenne du glaucome chez ces patients était de $8,2 \pm 5,5$ ans, soit entre 4 mois et

34,8 ans. La durée du suivi post-opératoire était de $4,3 \pm 1,0$ ans en moyenne, soit entre 2,0 ans et 6,3 ans.

La concentration en BAK dans les collyres était variable (entre 0,005% et 0,02%). Les patients avaient reçu entre 1 et 8 gouttes par jour contenant du BAK (médiane de 3 gouttes). L'analyse montre que le taux de succès complet de la chirurgie filtrante était de 48%. En utilisant des modèles d'analyse de survie multivariée, il a été montré que la durée de survie sans échec chirurgical était plus courte chez les patients recevant des doses quotidiennes importantes de BAK avant la chirurgie par rapport aux patients moins exposés au BAK ($p = 0,008$) (Figure 7).

Pour chaque goutte additionnelle contenant du BAK, le risque d'échec précoce était multiplié par 1,21. Cette étude suggère que la quantité de gouttes conservées administrées par jour augmente le risque d'échec de la chirurgie filtrante. Bien que les mécanismes mis en œuvre ne soient pas clairement établis, il est possible que l'inflammation et la fibrose augmentent le risque de blocage de l'écoulement et par là le risque d'échec chirurgical précoce [35].



Analyse de survie Kaplan-Meier du résultat de la chirurgie du glaucome en fonction de l'exposition au BAK

D'après Boimer et al. [35]

FIG.7

- UN TRAITEMENT PROLONGÉ AVEC DES ANTIGLAUCOMATEUX CONTENANT UN CONSERVATEUR EST ASSOCIÉ À UN RISQUE PLUS IMPORTANT D'ÉCHEC DE LA CHIRURGIE FILTRANTE.
- LE RÉSULTAT DE LA CHIRURGIE FILTRANTE DÉPEND DU NOMBRE DE GOUTTES CONTENANT DU BAK : POUR CHAQUE GOUTTE ADDITIONNELLE CONTENANT DU BAK, LE RISQUE D'ÉCHEC PRÉCOCE DE LA CHIRURGIE EST AUGMENTÉ DE 21%.

3.4

Développement d'une cataracte

Bien que la toxicité du BAK se manifeste généralement sur la surface oculaire, l'expérience montre que le BAK peut aussi conduire au développement d'une cataracte. En effet, tout porte à croire que les antiglaucomateux en général (plutôt qu'une substance active particulière) sont associés à une augmentation du risque de cataracte (odds ratio 1,56), même s'il n'y a pas de preuve de l'effet de ces traitements sur l'opacification du cristallin et la fonction visuelle [36].

3.5

Inflammation de la chambre antérieure et œdème maculaire cystoïde

Miyake et al. ont suggéré que le BAK était le facteur causal de la rupture de la barrière hématoaqueuse dans la pseudophaquie postopératoire précoce et augmentait l'incidence des œdèmes maculaires cystoïdes (OMC) angiographiques [37, 38].

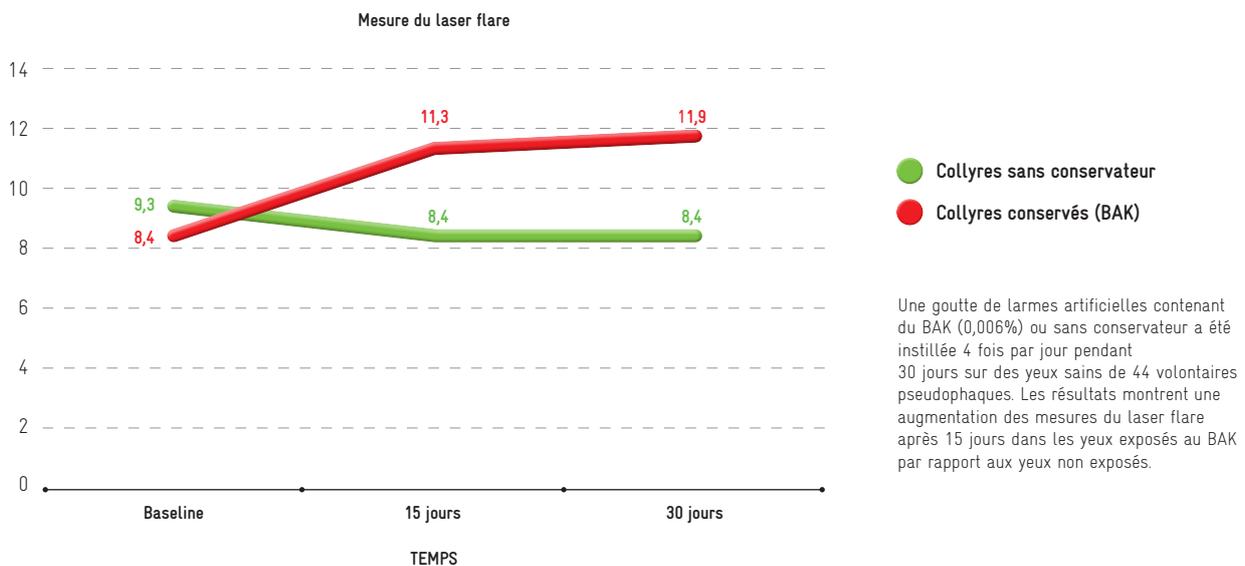
Une étude prospective, randomisée, comparative, à investigateur masqué, a récemment confirmé qu'une exposition courte au BAK pouvait conduire à une rupture de la barrière hématoaqueuse dans des yeux pseudophaques [39]. Lorsqu'une goutte de larmes artificielles contenant du chlorure de benzalkonium (0,006% BAK) était instillée 4 fois par jour pendant 30 jours, on a observé une augmentation statistiquement significative

($p = 0,017$) des mesures du laser flare après 15 jours (de $8,4 \pm 2,7$ à $11,4 \pm 5,1$ ph/ms) par rapport aux yeux pseudophaques traités par des gouttes sans conservateur (variation de $9,3 \pm 2,6$ à $8,4 \pm 2,8$ ph/ms) (Figure 8). Après 30 jours, les patients exposés au BAK ont maintenu une valeur du flare plus importante ($11,9 \pm 5,9$ ph/ms) par rapport à la valeur de base ($p = 0,043$). Cette étude suggère que le BAK peut causer la rupture de la barrière hématoaqueuse. Il faut donc être prudent lorsque l'on utilise des gouttes contenant ce conservateur sur des yeux pseudophaques à risque d'OMC.

FIG.8

Effet du BAK sur la barrière hématoaqueuse des yeux pseudophaques. Valeurs moyennes du laser flare avant et après exposition à des gouttes contenant ou non un conservateur.

D'après Abe et al. [39]



Une autre étude clinique prospective randomisée en simple aveugle chez des patients présentant une hypertension oculaire montre que l'administration de BAK à court terme produit une inflammation du segment antérieur chez des patients précédemment non traités et dont la barrière hématoaqueuse n'avait pas été affectée par la chirurgie intraoculaire [30]. Les patients (n = 28) avaient été traités 2 fois par jour pendant un mois avec un bêtabloquant contenant du BAK (0,01%) dans un œil et un bêtabloquant sans conservateur dans l'autre œil. Après traitement, les valeurs du laser flare étaient en moyenne augmentées par rapport à

la valeur de base ($p < 0,001$) dans les yeux ayant reçu le collyre conservé et la différence entre les groupes de traitement était statistiquement significative ($p = 0,003$).

Le BAK peut donc causer une rupture rapide de la barrière hématoaqueuse et dans ce cas peut favoriser la production de médiateurs inflammatoires dans la chambre antérieure et le vitré. Les médiateurs inflammatoires peuvent agir et éventuellement conduire à une rupture de la barrière hémato-rétinienne et, avec le temps, à une augmentation du risque d'OMC post-opératoire.

EN CONCLUSION, LE BAK PEUT CAUSER LA RUPTURE DE LA BARRIÈRE HÉMATOQUEUSE DANS DES YEUX PSEUDOPHAQUES. IL FAUT ÊTRE PRUDENT LORSQU'ON UTILISE DES GOUTTES CONTENANT DU BAK SUR DES YEUX PSEUDOPHAQUES.

Autres conséquences

3.6.1 Impact sur la qualité de vie

Bien que dans la plupart des cas, les symptômes oculaires provoqués par les collyres conservés tels que des sensations de brûlure, rougeur, irritation, fatigue, fluctuation de l'acuité visuelle soient légers ou modérés, ils peuvent souvent impacter négativement la qualité de vie (QDV) des patients. Il a été rapporté que 62,4% des patients traités par des collyres antiglaucomeux se plaignaient d'effets oculaires indésirables comme des brûlures (25,4% des cas), une vision floue (20,8%), et des larmoiements (20,2%) [41]. Une mauvaise qualité de vie a été reliée aux effets indésirables des traitements topiques (Figure 9). Dans une autre étude avec des patients glaucomateux ou ayant une hypertension oculaire, une relation statistiquement significative a été montrée entre les scores OSDI et de QDV mesurés en utilisant le questionnaire GQL-

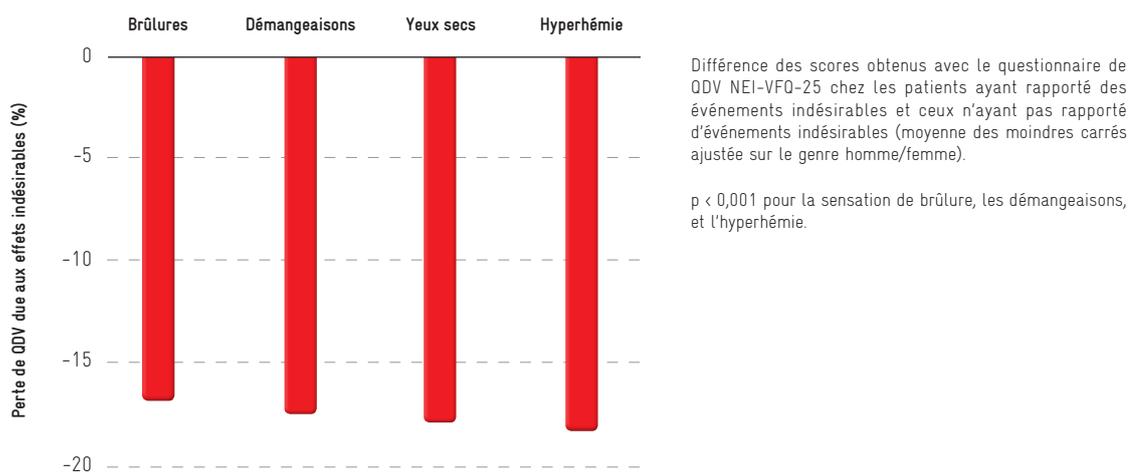
15 (Glaucoma Quality of Life - 15). Une atteinte de la surface oculaire était plus fréquente chez les patients ayant un glaucome sévère et était associée à une plus mauvaise qualité de vie, et à une exposition au BAK plus importante [42].

En utilisant un autre questionnaire GSS (Glaucoma Symptom Scale), une amélioration significative ($p < 0,01$) de la qualité de vie a pu être mise en évidence chez des patients glaucomateux après le changement des collyres conservés par des collyres sans conservateur. Une amélioration significative des scores de QDV visuelle et non visuelle a été observée 8 semaines après le changement par rapport à la valeur de base (respectivement : +21,2% et +10,3%) [43].

Impact des principaux symptômes oculaires et de l'hyperhémie sur la qualité de vie (QDV)

FIG.9

D'après Nordmann et al. [41]



LES TROUBLES DE LA SURFACE OCULAIRE AUGMENTENT AVEC LA SÉVÉRITÉ DU GLAUCOME ET ONT ÉTÉ ASSOCIÉS À UNE QUALITÉ DE VIE PLUS MAUVAISE ET UNE EXPOSITION AU BAK PLUS IMPORTANTE.

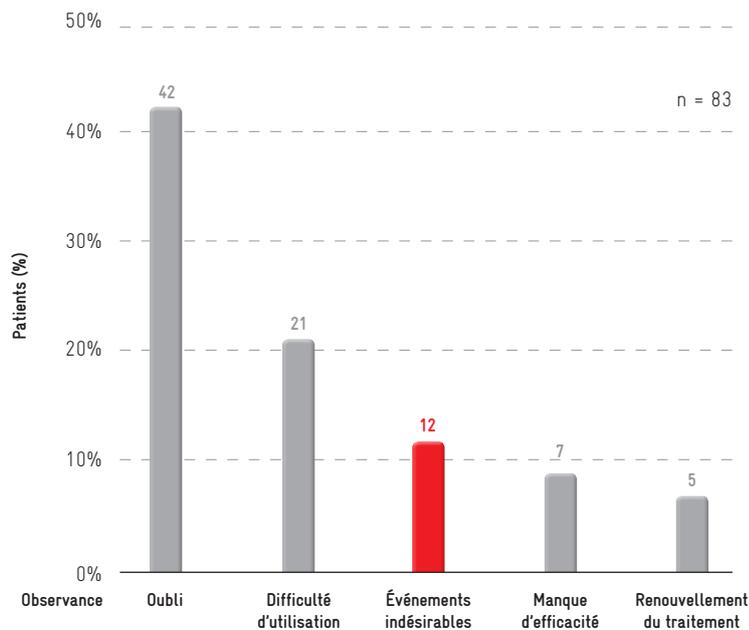
3.6.2 Impact sur l'observance du traitement

Une mauvaise observance au traitement antiglaucomateux a été démontrée dans plusieurs études [44-47].

Comme le montre la Figure 10, les événements indésirables seraient responsables de 12% des cas de mauvaise observance. Selon une analyse rétrospective des dossiers médicaux de patients ayant un glaucome ou une pression intraoculaire élevée, 67% étaient persistants (c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas interrompu le traitement prescrit) 12 mois après le début du traitement [46]. Les événements indésirables étaient la deuxième raison la plus fréquente pour changer de traitement, après le manque d'efficacité, chez les patients traités par des collyres antiglaucomateux [48]. Dans une étude transversale récente, 40% des patients ont déclaré avoir déjà arrêté leur traitement à cause d'une atteinte de la surface oculaire. Ils avaient dû changer de collyre, ou avaient eu recours au laser, à la chirurgie filtrante, ou à l'addition d'un traitement supplémentaire [49].

Les conservateurs sont en partie responsables des effets locaux sur la surface oculaire. Supprimer le conservateur des traitements est donc supposé améliorer à la fois la qualité de vie et l'adhérence au traitement [50].

Dans un groupe de patients glaucomateux réfractaires aux traitements et présentant une atteinte importante de la surface oculaire, il a été montré que le remplacement des collyres conservés par des collyres sans conservateur et le soin de la surface oculaire (par des mesures d'hygiène palpébrale, des antibiotiques topiques, et des lubrifiants sans conservateur) permettaient un meilleur contrôle de la PIO et la stabilisation du champ visuel. Cela suggère qu'une surface oculaire saine peut aider à contrôler le glaucome au long cours en partie par l'amélioration de l'observance. D'autre part, une telle prise en charge a permis d'éviter le recours à la chirurgie filtrante dont le résultat aurait été compromis par la fibrose et l'inflammation de la conjonctive [71].



Raisons de non adhérence aux traitements antiglaucomateux

D'après Chawla et al. [45]

FIG.10

Dans une enquête sur la conjonctivite allergique [51], l'observance au traitement, mesurée par le nombre de gouttes instillées par jour, était significativement plus basse ($p < 0,001$) chez les patients traités par des collyres conservés.

Ceci est cohérent avec le nombre d'instillations manquées ($p = 0,01$) et la proportion de patients rapportant des effets indésirables ($p < 0,001$) observés dans cette étude (Figure 11).

FIG.11

Effets indésirables et observance chez des patients traités avec des collyres conservés ou sans conservateur pour une conjonctivite allergique

D'après Beden et al. [51]

* $p < 0,001$
** $p = 0,01$

	Collyres conservés (n = 121)	Collyres sans conservateur (n = 2712)
Patients ayant rapporté au moins un événement indésirable	89%	24%*
Nombre d'instillations par jour	2,9	3,5*
Proportion de patients prenant leur traitement tous les jours	74,8%	82%
Nombre d'instillations manquées sur 10 prises	4,2	3,6**

EN CONCLUSION, SUPPRIMER LE CONSERVATEUR DES TRAITEMENTS OCULAIRES PEUT AMÉLIORER À LA FOIS LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS ET L'ADHÉRENCE AU TRAITEMENT.

3.6.3 Impact sur la progression de la maladie

Certains travaux scientifiques suggèrent que les traitements médicaux chroniques contenant du BAK pourraient aggraver la difficulté d'écoulement de l'humeur aqueuse dans le glaucome, en endommageant directement le réseau trabéculaire, en diminuant la facilité de l'écoulement, et en contribuant vraisemblablement à l'augmentation de la PIO [17, 20].

Dans une étude récente, la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire chez des patients ayant une hypertension intraoculaire ou un glaucome a été significativement associée à la valeur de la PIO [49]. L'importance de l'atteinte de la surface oculaire pouvait être telle que dans certains cas elle a dû nécessiter l'interruption du traitement antiglaucomeux. Il est intéressant de constater que chez certains patients, l'interruption du traitement a conduit à une amélioration de la

valeur de la PIO. La sévérité de l'inflammation de la surface oculaire peut donc directement impacter l'évolution de la pression intraoculaire et donc du glaucome.

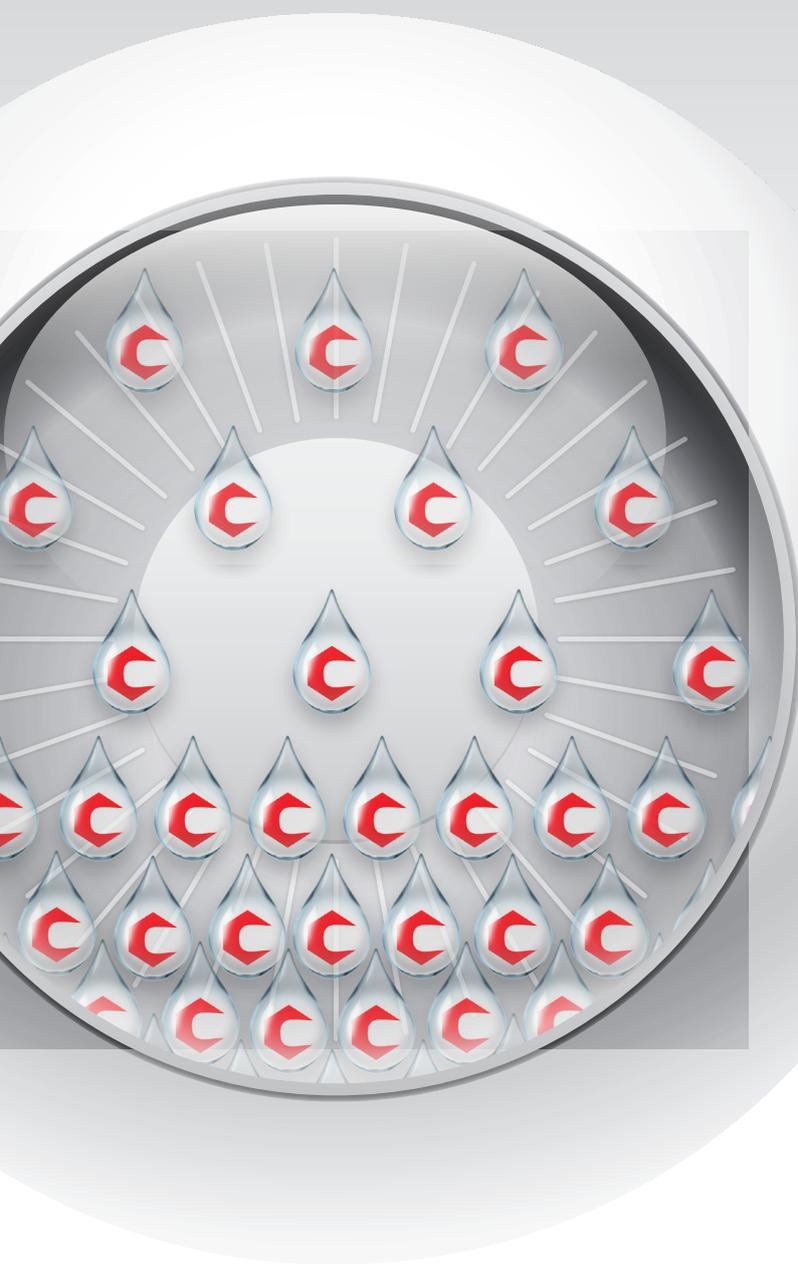
Dans une autre étude observationnelle, van Went et al. [52] ont démontré que les troubles de la surface oculaire pouvaient influencer non seulement la qualité de vie mais également la prise en charge thérapeutique de nombreux patients traités par des collyres antiglaucomeux. Ils ont montré que 38% des patients avaient eu au moins une modification de traitement à cause de l'atteinte de la surface oculaire. Une chirurgie filtrante avait dû être réalisée pour six patients (6,8%) et une trabéculoplastie sélective au laser (SLT) avait été nécessaire pour un patient en raison d'une atteinte importante de la surface oculaire empêchant un traitement médical.

LA SÉVÉRITÉ DE L'ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE PEUT ÊTRE TELLE QU'ELLE NÉCESSITE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT ANTIGLAUCOMEUX.

3.6.4 Impact sur les procédures diagnostiques

Il a été récemment rapporté chez des patients glaucomeux, que l'atteinte de la surface oculaire pouvait affecter les procédures diagnostiques. En effet, chez des patients ayant un syndrome sec, les mesures des nouvelles techniques périmétriques telles que les techniques de doublage de fréquence, de *flicker-defined form* (FDF), et de pulsar perimetry, peuvent être modifiées à cause de la

diffusion de lumière parasite ou de la diminution de la sensibilité aux contrastes. Cela peut conduire à une surestimation d'une progression du glaucome. Les auteurs de l'article recommandent donc d'utiliser des gouttes lubrifiantes ou de changer de traitement antiglaucomeux pour des collyres sans conservateur [53].



- Le nombre de collyres
 - L'utilisation prolongée de collyres conservés
 - La durée totale d'exposition au chlorure de benzalkonium
- SONT DES PRÉDICTEURS SIGNIFICATIFS DE L'ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE

Facteurs de risque et susceptibilité à la toxicité des conservateurs

Le développement des troubles de la surface oculaire chez les patients traités par des collyres conservés est un processus long et retardé dans le temps. De nombreux patients, en particulier ceux traités en monothérapie, ne ressentent probablement pas d'effets indésirables oculaires significatifs. Dans la plupart des cas, les réactions oculaires sont souvent d'intensité légère et sont donc initialement sous-estimées. Cependant, il faut savoir que des atteintes plus importantes de la surface oculaire peuvent se développer progressivement du fait de la durée du traitement et du nombre de collyres utilisés.

Comme détaillé ci-dessous, l'effet cumulatif des conservateurs a été confirmé par des études récentes qui ont mis en évidence une forte corrélation entre la toxicité des conservateurs, la durée du traitement, et le nombre de gouttes instillées (multithérapie). Plusieurs niveaux de risque peuvent être mentionnés :

- un effet cumulatif dans le temps dû à la durée du traitement chez des patients ayant une maladie oculaire chronique traitée depuis plusieurs années et nécessitant le plus souvent un traitement à vie
- un effet cumulatif dû à l'instillation répétée plusieurs fois par jour de plusieurs collyres chez des patients présentant une maladie sévère et ayant besoin d'une thérapie plus intense
- une susceptibilité individuelle, sachant qu'elle peut augmenter au cours du temps à cause du vieillissement

Effet cumulatif de la toxicité des conservateurs

La pharmacocinétique du BAK dans les tissus oculaires humains n'est pas totalement connue, mais des études expérimentales menées chez le lapin ont montré une persistance dans les tissus oculaires jusqu'à sept jours avec une demi-vie d'environ 20 heures dans la cornée et la conjonctive et 11 heures dans les structures conjonctivales plus profondes incluant le stroma cornéoconjonctival et à un moindre degré l'iris, le cristallin, la choroïde et la rétine [54]. On pense que l'épithélium agit comme un réservoir et libère graduellement l'agent conservateur dans l'œil [55].

L'ACCUMULATION DU BAK PEUT PRODUIRE DES EFFETS CYTOTOXIQUES DOSE-DÉPENDANTS RETARDÉS EN RELATION AVEC LA DURÉE D'EXPOSITION.

Baudouin et al. ont été les premiers à montrer que l'inflammation conjonctivale augmentait avec le nombre de collyres utilisés. Ils ont mis en évidence par des techniques d'empreintes cytologiques conjonctivales, que les patients traités par deux collyres antiglaucomateux ou plus pendant au moins un an exprimaient plus fortement des marqueurs de l'inflammation à la surface de l'œil par rapport à des patients traités par seulement un bêtabloquant pendant un an [56].

Ensuite, dans une grande étude observationnelle (4107 patients suivis par 249 ophtalmologistes en France), il a été montré que la fréquence des signes et symptômes oculaires augmentait avec le nombre de collyres conservés utilisés [25]. L'effet cumulatif de la toxicité des conservateurs a été suggéré dans plusieurs autres études observationnelles. Il y a maintenant des preuves cliniques sérieuses montrant que le nombre de collyres, leur utilisation prolongée, et l'exposition au BAK sont des facteurs de risque de l'atteinte de la surface oculaire chez les patients glaucomateux [22-24, 26, 49, 57-60].

Un indice intéressant peut être donné par le calcul du nombre d'années BAK :

Total années BAK = X années de monothérapie + 2X années de bithérapie + nX années de multithérapie où n est le nombre de gouttes quotidiennes avec du BAK. Ces années BAK ont une corrélation péjorative directe avec le résultat de la chirurgie filtrante [60 bis].

Les données épidémiologiques obtenues à partir d'un registre allemand de plus de 20 000 patients glaucomateux, consultant dans 900 centres à travers l'Allemagne, montrent qu'un œil sec se développe plus souvent lorsque trois collyres ou plus sont utilisés et lorsque la durée du glaucome depuis le diagnostic est augmentée [22]. Cela a été rapporté également par Fechtner et al. [24] dans une étude prospective observationnelle chez 630 patients américains traités avec des collyres antiglaucomateux. En effet, les patients qui

utilisaient un seul collyre avaient un score OSDI égal à $12,9 \pm 13,1$, soit un score moyen de symptômes significativement inférieur par rapport à celui des patients traités par deux collyres ($16,7 \pm 17,0$; $p = 0,007$) ou trois collyres ($19,4 \pm 18,1$; $p = 0,0001$).

Dans une étude transversale, 59% des patients avec un glaucome à angle ouvert (GAO) ou une hypertension oculaire (HTO) ont rapporté des symptômes oculaires dans au moins un œil ; 27% des patients avaient des symptômes sévères, 61% une diminution de la production lacrymale, et 35% avaient une déficience lacrymale sévère. Le test au vert de lissamine était positif pour 22% des patients. Le temps de rupture du film lacrymal (TBUT) a révélé une qualité lacrymale anormale pour 78% des patients et anormalement sévère pour 65%. L'analyse de régression multivariée a montré que chaque goutte additionnelle de collyre contenant du BAK était associée à environ deux fois plus de risque de présenter un résultat anormal du test de coloration au vert de lissamine [23]. Par conséquent, les patients souffrant d'un glaucome plus sévère traité par plusieurs collyres contenant un conservateur ont un risque plus élevé d'atteinte de la surface oculaire.

Rossi et al. ont montré que la fréquence d'un TBUT anormal et d'une kératite ponctuée était augmentée lorsque le nombre de collyres utilisés était plus important, ou lorsque le nombre d'instillations par jour était augmenté [59]. Dans cette étude observationnelle transversale (n = 233 patients traités par des collyres antiglaucomateux), 30,5% des yeux analysés avaient un TBUT anormal, 31,7% ont montré une kératite ponctuée, et 41,6% une atteinte de la surface oculaire. La kératite était plus fréquente lorsque le nombre de collyres ($p = 0,008$) ou le nombre d'instillations quotidiennes ($p = 0,0009$) étaient augmentés. L'analyse multivariée a montré que le nombre de collyres, la durée prolongée du traitement antiglaucomateux, et l'exposition prolongée au BAK étaient des prédicteurs significatifs d'une atteinte de la surface oculaire (Tableau 3).

TABLEAU 3

Facteurs de risque de développer une atteinte de la surface oculaire chez des patients traités pour un glaucome ou une hypertension oculaire

Analyse univariée	valeur-p
Age	p = 0,04
PIO diminuée	p = 0,03
Durée de traitement augmentée	p < 0,0001
Exposition au BAK augmentée	p < 0,0001
Mauvaise qualité de vie	p < 0,01
Analyse multivariée	valeur-p
Nombre de collyres utilisés	p = 0,002
Traitement prolongé par des collyres conservés	p = 0,005
Exposition totale au BAK	p < 0,001

D'après Rossi et al. [59]

L'augmentation significative de la prévalence des troubles de la surface oculaire chez les patients souffrant de glaucome a également été confirmée par Ghosh et al. [57]. Les signes et symptômes de l'atteinte de la surface oculaire ont été comparés entre des patients glaucomeux traités par des collyres (n = 300) et des patients non traités (n = 100). L'analyse de régression logistique a montré que le nombre de collyres antiglaucomeux et la durée du traitement étaient des prédicteurs clés de signes significatifs d'atteinte de la surface oculaire.

Dans une étude récente menée chez 40 patients traités par des collyres antiglaucomeux conservés, 60% des patients ont rapporté des symptômes d'une atteinte de la surface oculaire [58] ; 47,5% avaient une osmolarité lacrymale normale ≤ 308 mOsm/L, 27,5% entre 309 et 328 mOsm/L, et 25% > 328 mOsm/L signe de sécheresse sévère. Une déficience lacrymale était observée chez 20 patients (50%) ; 27 patients (67,5%) avaient une qualité lacrymale anormale (TBUT) et 16 patients (40%) avaient un test de coloration à la fluorescéine positif. L'osmolarité lacrymale était corrélée de façon significative au score OSDI (p = 0,002) et au TBUT (p = 0,009). Une corrélation statistiquement significative a pu être mise en évidence entre l'osmolarité lacrymale et le nombre de collyres (p = 0,009), le nombre d'instillations (p = 0,01), et le nombre d'instillations de collyres contenant un conservateur (p < 0,0001). L'analyse de régression multivariée a montré que l'osmolarité lacrymale était significativement corrélée au nombre d'instillations contenant un conservateur (p = 0,004) [58]. Par conséquent, l'osmolarité du film lacrymal est augmentée chez les patients traités

par les collyres antiglaucomeux. Cette étude montre clairement la relation entre l'administration de collyres contenant du BAK et l'augmentation de l'osmolarité lacrymale.

Une étude récente de Baudouin et al. [49] a montré que 51% des patients glaucomeux avaient une atteinte de la surface oculaire. L'atteinte était légère à modérée chez 30% et sévère chez 21% des patients. Les facteurs reliés de façon significative à la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire étaient l'âge du patient, le nombre de gouttes instillées par jour, les changements de traitement liés à une intolérance dans le passé, et la PIO qui était d'autant plus élevée que l'atteinte de la surface oculaire était plus sévère. Il a été observé que 57% des patients traités par un collyre pour un glaucome ou une hypertension oculaire depuis au moins 10 ans avaient une atteinte de la surface oculaire. La prévalence des signes d'atteinte de la surface oculaire était de 71% lorsque les patients étaient traités avec trois collyres ou plus, 54% lorsqu'ils étaient traités par deux collyres, et 38% lorsqu'ils étaient traités en monothérapie par un seul collyre.

De façon similaire, la prévalence des signes d'atteinte de la surface oculaire était augmentée en fonction du nombre de gouttes instillées par jour (indépendamment de la sévérité) : 63% lorsqu'ils étaient traités par trois gouttes ou plus par jour, 41% par deux gouttes par jour, et 46% par une goutte par jour. D'autre part, il a été remarqué que la prévalence des atteintes de la surface oculaire augmentait en fonction du nombre de gouttes contenant du BAK et la sévérité du glaucome (Figure 12).

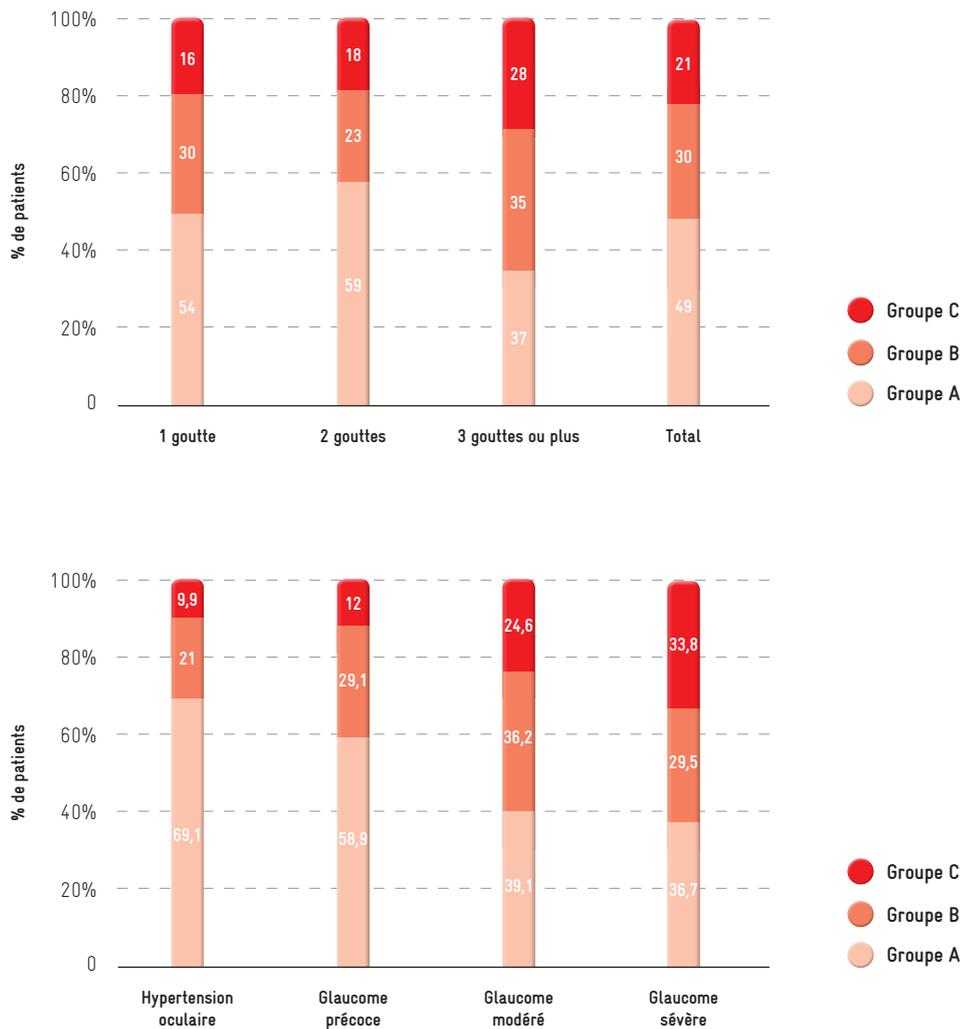


FIG.12

Augmentation de la prévalence de l'atteinte de la surface oculaire avec le nombre de gouttes contenant du BAK et avec la sévérité du glaucome

Les groupes ont été constitués en fonction de la somme des scores des signes (variant de 1 à 3) et des symptômes oculaires (variant de 0 à 3). Le score total pouvait varier entre 1 et 30 et les patients ont été classés en trois groupes :

Groupe A: scores compris entre 1 et 4 (n = 254 patients) ;
 Groupe B: scores compris entre 5 et 10 (n = 154 patients) ;
 Groupe C: scores compris entre 11 et 30 (n = 108 patients).

D'après Baudouin et al. [49]

D'autre part, 40% des patients ont rapporté avoir modifié leur traitement dans le passé à cause d'une intolérance de la surface oculaire. De plus, une diminution de l'existence de modifications du traitement en raison de problèmes de tolérance locale au traitement a pu être mise en relation avec la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire (Figure 13).



FIG.13

Effet cumulatif de la toxicité du BAK : diminution de l'existence de modifications du traitement en raison de problèmes de tolérance locale au traitement en fonction de la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire

Les groupes ont été constitués en fonction de la somme des scores des signes (variant de 1 à 3) et des symptômes oculaires (variant de 0 à 3). Le score total pouvait varier entre 1 et 30 et les patients (516) ont été classés en trois groupes :

Groupe A : scores compris entre 1 et 4 (n = 254 patients) ;
 Groupe B : scores compris entre 5 et 10 (n = 154 patients) ;
 Groupe C : scores compris entre 11 et 30 (n = 108 patients).

D'après Baudouin et al. [49]

Dans une étude épidémiologique transversale constituée de 164 patients avec un glaucome depuis en moyenne 9 ans, traités par des analogues de prostaglandine, il a été montré que 44% avaient une atteinte de la surface oculaire mise en évidence par l'examen ophtalmologique. Bien que 89% des patients aient été satisfaits ou très satisfaits de leur traitement contre le glaucome, la raison principale de non satisfaction était associée à l'atteinte de la surface oculaire ($p < 0,001$). D'autre part, 38% des patients utilisaient des substituts lacrymaux. Il a été surprenant de constater que dans plus de 50% des cas, le substitut lacrymal contenait un conservateur [84].

EN CONCLUSION, LA PRÉVALENCE DE L'ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE AUGMENTE CLAIREMENT AVEC LE NOMBRE DE GOUTTES INSTILLÉES CHAQUE JOUR ET AVEC LA DURÉE DU TRAITEMENT ET CONFIRME L'EFFET TOXIQUE CUMULATIF DU BAK.

- LE NOMBRE D'INSTILLATIONS QUOTIDIENNES DE GOUTTES CONTENANT DU BAK AUGMENTE LA PRÉVALENCE DE L'ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE.
- LA PERSISTANCE DU TRAITEMENT DIMINUE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR DES COLLYRES CONTENANT DU BAK.
- L'EXPOSITION CUMULATIVE À DES GOUTTES CONTENANT DU BAK AUGMENTE L'OSMOLARITÉ LACRYMALE.
- CHAQUE GOUTTE ADDITIONNELLE CONTENANT DU BAK A ÉTÉ ASSOCIÉE À ENVIRON DEUX FOIS PLUS DE RISQUE D'AVOIR UN TEST AU VERT DE LISSAMINE ANORMAL.

4.2

Susceptibilité individuelle à la toxicité des conservateurs

Dans certains cas, l'intolérance au conservateur peut être un problème bien plus important [3], notamment lorsqu'une maladie de la surface oculaire (œil sec, allergie,...) préexiste.

4.2.1 Patients atteints d'un syndrome sec

Les patients souffrant d'un œil sec sont particulièrement à risque parce que le faible volume de leurs sécrétions lacrymales favorise des concentrations plus élevées de BAK au contact de la cornée et pendant des périodes de temps plus longues [61]. L'utilisation au long cours de larmes artificielles contenant des conservateurs est associée à un risque augmenté d'effets indésirables, d'atteinte de la surface épithéliale et d'une observance diminuée due aux irritations oculaires [3]. Les études expérimentales sur des cultures de cellules conjonctivales montrent que le BAK produit un effet cytotoxique augmenté dans des conditions d'hyperosmolarité associées à un stress oxydant et à un processus caractéristique de mort cellulaire, incluant une apoptose à la fois indépendante et dépendante de la voie des

caspases [62]. Cela suggère que le BAK serait plus toxique lorsqu'il est administré sur des yeux déjà soumis à des conditions hyperosmotiques, c'est à dire de sécheresse, que sur une surface oculaire saine. Cela souligne également l'importance d'éviter les conservateurs tels que le BAK même à faible concentration chez des patients souffrant d'un œil sec. En effet, les effets cytotoxiques du BAK pourraient agir en synergie avec cette hyperosmolarité. D'autre part, l'utilisation prolongée du BAK, comme c'est le cas dans le traitement d'un glaucome, peut progressivement causer une hyperosmolarité et une instabilité du film lacrymal. Cela pourrait expliquer la forte prévalence des atteintes de la surface oculaire et notamment de sécheresse oculaire observées chez les patients souffrant de glaucome [22, 24].

PUISQUE LES EFFETS TOXIQUES DES CONSERVATEURS RESSEMBLENT AUX SYMPTÔMES D'UN ŒIL SEC, ILS SONT FACILEMENT CONFONDUS AVEC UNE EXACERBATION DE LA MALADIE SOUS-JACENTE PLUTÔT QU'ATTRIBUÉS À UN SYNDROME TOXIQUE.

4.2.2 Patients atteints d'allergie oculaire

Les effets toxiques des conservateurs concernent aussi plus particulièrement les patients souffrant d'une allergie oculaire. Une étude prospective de cohorte a évalué la prévalence des effets indésirables parmi 3090 patients traités par des collyres avec ou sans conservateur pour une

allergie conjonctivale. Les réactions secondaires étaient plus fréquentes et l'observance plus faible chez les patients utilisant des gouttes conservées [51]. Tous les symptômes étaient rapportés significativement moins souvent chez les patients traités par des collyres sans conservateur.

4.2.3 Patients atteints de dysfonctionnement des glandes de Meibomius

Les patients ayant un dysfonctionnement des glandes de Meibomius (*Meibomian gland dysfunction*, MGD) présentent vraisemblablement un risque augmenté de toxicité causée par les collyres conservés. En effet, la composition des larmes de ces patients étant déjà affectée, l'irritation oculaire, l'inflammation, et d'autres atteintes de la surface oculaire sont aggravées et reproduites par la

toxicité du conservateur [63]. Les recommandations issues de l'*International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction* publiées en 2011 suggèrent que les patients présentant un MGD symptomatique devraient recevoir des lubrifiants en préférant les formulations sans conservateur en cas d'utilisation fréquente [64].

4.2.4 Patients candidats à une chirurgie oculaire

La chirurgie de la cataracte est l'intervention chirurgicale la plus fréquemment effectuée par les chirurgiens ophtalmologistes et ces interventions sont en croissante progression du fait du vieillissement de la population. Plusieurs préparations oculaires sont administrées pendant l'opération dont des produits de désinfection, des mydriatiques, des anesthésiques, des antibiotiques et des anti-inflammatoires. Des interactions

entre les atteintes de la surface oculaire et la chirurgie de la cataracte peuvent se produire : d'une part, la chirurgie de la cataracte peut altérer la surface oculaire, au moins à court terme, et d'autre part, une atteinte importante de la surface oculaire est un facteur de risque de complications postopératoires. L'utilisation de collyres conservés pouvant aggraver l'atteinte de la surface oculaire est clairement à éviter dans cette situation [65].

À CAUSE DE LEURS EFFETS CYTOTOXIQUES, IL EST IMPORTANT D'ÉVITER LES COLLYRES CONTENANT DES CONSERVATEURS COMME LE BAK, MÊME À FAIBLE CONCENTRATION, CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT DES MALADIES CHRONIQUES DE LA SURFACE OCULAIRE EN PARTICULIER DANS LES CAS DE :

- SYNDROME SEC
- ALLERGIE OCULAIRE
- PATHOLOGIES DES GLANDES DE MEIBOMIUS
- CHIRURGIE OCULAIRE (CATARACTE, RÉFRACTIVE, GLAUCOME).



Comment prendre en charge la surface oculaire ?

Comme décrit précédemment, les atteintes de la surface oculaire sont des problèmes fréquents avec les collyres conservés tout particulièrement lorsqu'ils sont utilisés au long cours. Il existe des preuves d'un effet toxique cumulatif des conservateurs avec des réactions retardées. Même si les effets indésirables peuvent se manifester simplement par une gêne oculaire d'une intensité plus ou moins importante, il faut garder en mémoire qu'une inflammation chronique de la surface oculaire, même infraclinique, peut avoir des conséquences importantes, notamment pour le succès de la chirurgie filtrante du glaucome.

Par conséquent, les ophtalmologistes devraient toujours être vigilants aux atteintes de la surface oculaire chez leurs patients traités par des collyres. Ils devraient prendre en charge les signes et symptômes oculaires de façon appropriée c'est-à-dire dans une approche globale du traitement du glaucome. Quoi qu'il en soit, même si traiter le glaucome reste la priorité, évaluer la surface oculaire devrait faire partie des examens de routine. Le manque de temps souvent invoqué, n'est pas une raison pour ne pas évaluer la surface oculaire chez les patients glaucomateux. Cette évaluation ne prend pas beaucoup de temps, elle est facile à effectuer, et ne nécessite pas de mesures sophistiquées. L'interrogatoire du patient sur la gêne oculaire, l'utilisation de larmes artificielles, ou substituts lacrymaux pour une sécheresse oculaire, un examen rapide de l'œil et des paupières, et l'instillation d'une goutte de fluorescéine pour évaluer la conjonctive, la cornée, et la stabilité du film lacrymal est faisable en une minute. Une PIO non contrôlée doit faire suspecter une mauvaise observance possiblement due à une atteinte de la surface oculaire.

La connaissance précoce des effets délétères des conservateurs sur la surface oculaire devrait permettre au médecin traitant d'intervenir avant la progression de la maladie. Deux stratégies sont actuellement envisagées [2] :

- Traiter précocement et de manière agressive les atteintes de la surface oculaire (stratégie de l'addition).
- Essayer si possible de minimiser l'exposition au conservateur (stratégie de la soustraction). Les options consistent alors à arrêter tous les collyres qui ne sont pas nécessaires, en essayant de limiter les collyres contenant du chlorure de benzalkonium, si possible de changer de traitement avec des collyres contenant un conservateur moins toxique ou des traitements sans conservateur s'ils sont disponibles. Les combinaisons fixes réduisent également la quantité de conservateur et sont à privilégier en cas de glaucome sévère nécessitant une multithérapie.

L'IDENTIFICATION PRÉCOCE DES EFFETS DÉLÉTÈRES DES CONSERVATEURS SUR LA SURFACE OCULAIRE DEVRAIT PERMETTRE À L'OPHTALMOLOGISTE D'INTERVENIR AVANT LA PROGRESSION DE LA MALADIE.

5.1

La stratégie de l'addition

En dehors du glaucome, il est important de tenir compte du traitement des maladies sous-jacentes de la surface oculaire (œil sec, blépharite, rosacée...). Les options thérapeutiques pour traiter un syndrome sec ou une maladie des glandes de Meibomius incluent des mesures d'hygiène des paupières, les substituts lacrymaux sans conservateur, les collyres antiallergiques, ou anti-inflammatoires, des immunomodulateurs, des antibiotiques, ou des corticostéroïdes [64, 66-69].

Il est possible, que le traitement de la surface oculaire améliore la tolérance du patient au traitement antiglaucomeux [70]. Cependant, cela n'est pas très pratique pour les patients d'utiliser deux ou trois gouttes d'un collyre plus des substituts lacrymaux 4 à 6 fois par jour. D'autre part, cette stratégie n'est pas fructueuse parce qu'elle ne soigne pas la cause de la pathologie de la surface oculaire [2].

Evidemment, si des substituts lacrymaux sont utilisés pour les atteintes de la surface oculaire, il est recommandé d'utiliser des formulations sans conservateur [86, 87, 88]. Cependant, ce n'est pas encore évident pour certains ophtalmologistes, comme cela a été suggéré dans une étude transversale menée aux Pays-Bas. En effet, Lemij et al. ont rapporté que 38% des patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire traités

avec des analogues de prostaglandines utilisaient des substituts lacrymaux et que chez un patient sur deux, le substitut lacrymal contenait un conservateur. Cette prise en charge ne semble pas très rationnelle étant donné que le conservateur joue probablement un rôle dans le développement de l'atteinte de la surface oculaire [83].

Une approche combinée de la prise en charge de la surface oculaire chez des patients présentant une atteinte importante de la surface oculaire et un glaucome à angle ouvert insuffisamment contrôlé a été récemment décrite dans quatre cas cliniques. Les mesures pour limiter les atteintes de la surface oculaire incluaient l'hygiène des paupières deux fois par jour, une cycline orale à 50 mg par jour pendant trois mois, des gouttes artificielles quatre à six fois par jour, et un collyre antiglaucomeux sans conservateur. Les patients ont été revus vingt quatre mois au maximum après la mise en place de ces mesures. Chez tous les patients, le traitement a conduit à une amélioration marquée des symptômes cliniques de la surface oculaire avec notamment une réduction de l'hyperhémie, du dysfonctionnement des glandes de Meibomius et de la kératopathie superficielle. Une diminution de la PIO a été observée chez tous les patients, évitant ainsi le recours à la chirurgie filtrante durant cette période [71].

LA STRATÉGIE D'ADDITION N'EST PAS TRÈS PRATIQUE POUR LE PATIENT ET N'EST PAS LA MEILLEURE SOLUTION PUISQUE L'ORIGINE DE L'ATTEINTE DE LA SURFACE OCULAIRE N'EST PAS TRAITÉE.

5.2

La stratégie de la soustraction

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, une approche préventive devrait être préférée à la stratégie d'addition. Cela permet de réduire ou

d'éliminer la cause de la pathologie de la surface oculaire. Différentes options sont alors possibles [3] (Tableau 4).

- L'utilisation d'un collyre contenant du BAK à plus faible concentration, puisque la toxicité est dose-dépendante.
- La réduction du nombre de gouttes par jour, en utilisant une association fixe plutôt que l'association de plusieurs collyres ou une formulation permettant une posologie d'une goutte par jour plutôt que deux gouttes par jour.
- L'utilisation d'un collyre contenant un autre conservateur que le BAK, moins toxique.
- L'utilisation de collyres sans conservateur conditionnés soit dans un dispositif à dose unitaire soit en flacon multidose équipé d'un système mécanique de conservation tels que les systèmes ABAK®, COMOD® et EASYGRIP®.

TABLEAU 4

Stratégies de prise en charge des atteintes de la surface oculaire [3]

Choisir des collyres contenant du BAK à faible concentration.

Choisir des collyres nécessitant le moins d'instillations quotidiennes.

Utiliser des collyres avec un autre conservateur moins toxique que le BAK.

Utiliser des collyres sans conservateur.

5.2.1 Les alternatives au conservateur BAK

Ces dernières années, de nouvelles formulations contenant un autre conservateur que le BAK étaient développées par les laboratoires pharmaceutiques. Toutes ne sont pas disponibles sur le marché Européen. Pour le traitement du glaucome cela inclut : le polyquaternium-1 (Polyquad®), le complexe oxychloré stabilisé (Purite®) et une solution ionique tampon (SofZia®). Ces produits ont montré leur efficacité et une meilleure tolérance dans des études cliniques. Cependant, dans les études toxicologiques, leur activité antimicrobienne est variable [72] et leur tolérance à long-terme n'est pas encore connue.

En utilisant une nouvelle technique permettant de déterminer le pouvoir irritant des solutions oculaires *in vitro*, Meloni et al. [73] ont montré que toutes les formulations contenant un conservateur avaient leur propre toxicité. Cette technique est basée sur la quantification de l'expression du gène de l'occludine comme marqueur biologique du potentiel irritant des solutions testées. Les modèles d'épithélium cornéen humain permettent

de modéliser *in vitro* des effets cumulatifs qui ressemblent aux conditions obtenues chez des patients après l'application au long-terme de substituts lacrymaux.

Une analyse multiparamétrique, basée à la fois sur l'évaluation de la viabilité cellulaire de la couche de l'épithélium basal, et sur l'analyse histologique des altérations morphologiques superficielles et profondes a été proposée comme outil utile et prometteur pour tester *in vitro* l'irritation oculaire. Cette analyse permet de distinguer les irritants légers et les irritants à potentiel toxique infraclinique pour l'œil. Ainsi, il a été montré que la viabilité cellulaire était modérément réduite par des collyres contenant du perborate et du Polyquad® et considérablement réduite par les substituts lacrymaux contenant du BAK, du Thiomersal®, ou de l'Oxyd®. Les profils d'expression de l'occludine étaient modifiés par tous les substituts lacrymaux contenant un conservateur et par les collyres équipés du système COMOD®, mais pas par ceux en flacon ABAK® [73].

TOUTES LES FORMULATIONS CONSERVÉES ONT LEUR PROPRE TOXICITÉ ET LEUR TOLÉRANCE AU LONG COURS N'EST PAS CONNUE.

5.2.2 Les collyres sans conservateur

Une alternative au chlorure de benzalkonium est d'utiliser des collyres en récipients unidoses ou des formulations mécaniquement conservées par un dispositif à valve (COMOD®), à pompe (EASYGRIP®) ou un filtre microbien (ABAK®) pour prévenir la contamination bactérienne [3].

TABLEAU 5

• Bénéfice des collyres sans conservateur [3]

Moins irritant pour la surface oculaire
Meilleure adhérence au traitement
Amélioration de la qualité de vie
Moins de risque d'échec de la chirurgie filtrante
Meilleur contrôle de la maladie

Il existe aujourd'hui différents collyres sans conservateur disponibles pour le traitement du glaucome, notamment des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, et des analogues des prostaglandines [74].

Les bénéfices des collyres sans conservateur sont clairs :

- Une meilleure tolérance due à la réduction des effets indésirables.
- Une meilleure adhérence au traitement.
- Un meilleur résultat clinique pour les patients.
- Des coûts diminués du fait de la réduction de la fréquence des consultations et de la prescription de collyres supplémentaires pour traiter la surface oculaire.

Les patients les plus susceptibles de profiter des traitements sans conservateur sont :

- Les patients souffrant d'une atteinte de la surface oculaire en dehors du glaucome, notamment, les patients ayant un syndrome sec et particulièrement important en cas de kératoconjonctivite sèche.
- Les patients avec une blépharite modérée à sévère.
- Les patients ayant une conjonctivite allergique ou une rosacée.

Les patients souffrant d'une atteinte de la surface oculaire causée par les traitements antiglaucomeux conservés peuvent aussi bénéficier favorablement des collyres sans conservateur, notamment si plusieurs collyres sont nécessaires. Cela concerne les patients qui devront être traités au long cours pour un glaucome et les patients qui seront sujets à une chirurgie du glaucome (les patients non contrôlés malgré un traitement médical bien conduit de trois ou quatre collyres) [75].

LES PATIENTS SOUFFRANT D'UN GLAUCOME DEVRAIENT BÉNÉFICIER D'UNE THÉRAPIE SANS CONSERVATEUR, TOUT PARTICULIÈREMENT LORSQUE DEUX COLLYRES OU PLUS SONT NÉCESSAIRES OU QUAND LES PATIENTS SONT SUJETS À UNE CHIRURGIE DU GLAUCOME.

Bénéfice des collyres sans conservateur en termes de tolérance

Des études expérimentales *in vitro* ont montré que les collyres sans conservateur n'avaient pas ou très peu d'effets proapoptotiques, pronécrotiques, ou pro-oxydants par rapport aux formulations conservées [76].

Les études cliniques ont montré que les patients traités par des collyres sans conservateur avaient

significativement moins de symptômes et de signes oculaires par rapport aux patients traités par des collyres conservés [25, 26]. Dans une grande enquête transversale multicentrique menée auprès de 9658 patients utilisant des collyres de bêtabloquant avec ou sans conservateur, la prévalence des signes et symptômes oculaires était significativement plus importante chez les patients traités par des collyres conservés [26].

LES PATIENTS TRAITÉS PAR DES COLLYRES SANS CONSERVATEUR ONT SIGNIFICATIVEMENT MOINS DE SIGNES ET SYMPTÔMES OCULAIRES PAR RAPPORT AUX PATIENTS TRAITÉS PAR DES COLLYRES CONSERVÉS.

Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés et contrôlés a récemment été effectuée pour évaluer la tolérance des analogues de prostaglandines dans le traitement du glaucome à angle ouvert et de l'hypertension intraoculaire

[77]. Le risque d'hyperhémie conjonctivale était statistiquement significativement inférieur avec les prostaglandines sans conservateur par rapport à des prostaglandines conservées avec un polyquaternium, le Sofzia®, ou le BAK.

LE RISQUE D'HYPERHÉMIE EST SIGNIFICATIVEMENT DIMINUÉ AVEC LES PROSTAGLANDINES SANS CONSERVATEUR.

Les études cliniques ont confirmé que la soustraction du BAK était bénéfique pour la surface oculaire des patients. En effet, une amélioration de la surface oculaire a été obtenue chez des patients glaucomateux qui avaient changé leur collyre conservé pour un collyre sans conservateur (Figure 15). Après trois mois, le changement de traitement pour une prostaglandine sans conservateur a permis de réduire les sensations d'irritation/brûlure/picotements de 56,3% à 28,4%, les démangeaisons de 46,8% à 26,5%,

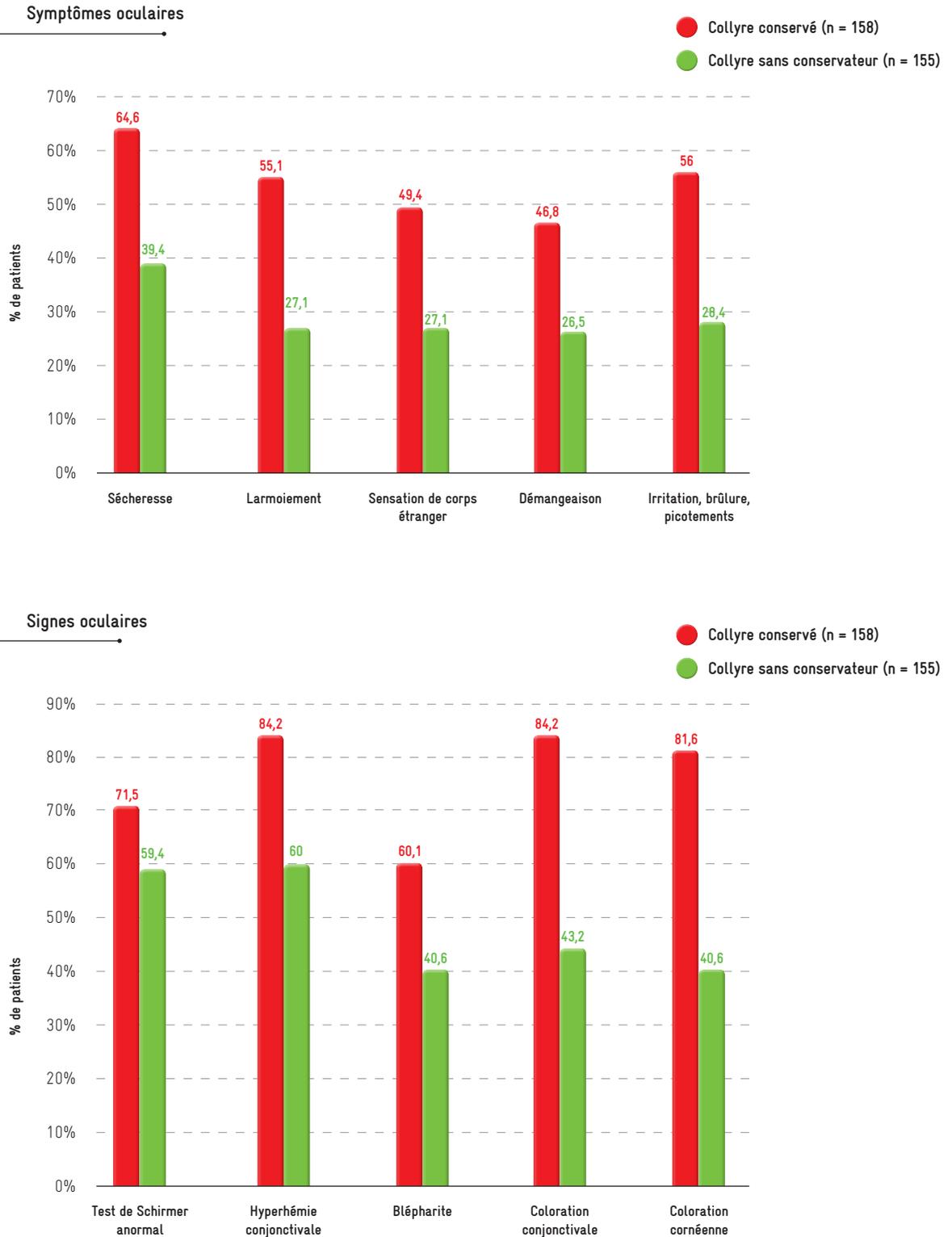
les sensations de corps étranger de 49,4% à 27,1%, les larmoiements de 55,1% à 27,1%, et la sécheresse oculaire de 64,6% à 39,4%. Le taux de patients présentant une coloration anormale à la fluorescéine a été réduit de 81,6% à 40,6% pour la cornée, et de 84,2% à 43,2% pour la conjonctive. Les blépharites ont été réduites de 60,1% à 40,6%, l'hyperhémie conjonctivale de 84,2% à 60%, et un test de Schirmer anormal de 71,5% à 59,4%. Le TBUT s'est amélioré de 4,5 ± 2,5 sec à 7,8 ± 4,9 sec [78].

LES SIGNES ET SYMPTÔMES OCULAIRES SONT CLAIREMENT AMÉLIORÉS LORSQUE LES PATIENTS PASSENT D'UN COLLYRE CONSERVÉ À UN COLLYRE SANS CONSERVATEUR.

FIG.14

Réduction des signes et symptômes oculaires chez des patients glaucomeux ou ayant une hypertension intraoculaire après changement du collyre conservé pour un collyre sans conservateur

D'après Uusitalo et al. [78]



Les patients ont arrêté leur collyre de prostaglandine conservée et sont passés à des collyres de prostaglandine sans conservateur pendant trois mois. Les résultats montrent clairement une amélioration des signes et symptômes oculaires.

Récemment, dans une étude ouverte, prospective, longitudinale menée auprès de 132 patients avec un glaucome à angle ouvert traités par des bêtabloquants conservés, le passage à un bêtabloquant à 0,1% sans conservateur a conduit à une réduction statistiquement significative de la coloration conjonctivale et cornéenne à la fluorescéine, ainsi qu'à une réduction de l'érythème

des paupières, de l'hyperhémie conjonctivale, et de l'hyperplasie folliculaire (Tableau 6). Une différence significative a été obtenue après trois mois pour le TBUT (de $9,4 \pm 4,7$ sec à $10,6 \pm 4,7$ sec) et de la valeur du test de Schirmer (de $12,9 \pm 5,6$ mm / 5 min à $14,2 \pm 5,8$ mm / 5 min). La sécheresse oculaire et la sensation de corps étranger se sont aussi améliorées [79].

TABLEAU 6

Amélioration des signes oculaires après passage d'un collyre de bêtabloquant conservé à un bêtabloquant 0,1% sans conservateur chez des patients présentant un glaucome à angle ouvert

	Baseline Moyenne (SD)	1 mois Moyenne (SD)	3 mois Moyenne (SD)	Baseline vs. 1 mois valeur-p	1 mois vs. 3 mois valeur-p	Baseline vs. 3 mois valeur-p
Erythème des paupières	0,46 (0,82)	0,23 (0,55)	0,13 (0,37)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Hyperhémie conjonctivale	0,97 (0,94)	0,58 (0,64)	0,33 (0,52)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Hyperplasie folliculaire	0,36 (0,62)	0,16 (0,40)	0,08 (0,31)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
TBUT(s)	9,82 (0,31)	10,9 (3,24)	11,5 (3,38)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Test de Schirmer (min)	13,46 (6,28)	14,72 (6,44)	15,41 (6,32)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

La coloration de l'épithélium de la surface oculaire a été évaluée en utilisant le système de gradation NEI (0-15 pour la coloration de la cornée à la fluorescéine).

Les résultats montrent une réduction statistiquement significative des signes de la surface oculaire.

Un test post-hoc de Bonferroni a été utilisé pour comparer les 3 groupes.

SD : écart-type.

D'après Iester et al. [79].

Certaines études n'ont pas montré d'amélioration de la tolérance après passage d'un collyre conservé à un collyre sans conservateur. Cela a été expliqué par la durée de suivi généralement inférieure à trois mois. En effet, le bénéfice du passage des collyres conservés aux collyres sans conservateur est observé sur le long terme comme suggéré dans une autre étude prospective chez des patients souffrant de GAO ou HTO. Chez les 114 patients étudiés, le changement des prostaglandines conservées par des prostaglandines sans chlorure de benzalkonium n'avait pas apporté d'effet significatif sur l'hyperhémie conjonctivale après un mois. Une diminution significative ($p < 0,05$) était cependant observée après trois à douze mois. La prévalence des kératites ponctuées

superficielles (KPS), notamment lorsqu'elles étaient sévères, a été diminuée à chaque temps ($p < 0,05$). La PIO avant et douze mois après le changement de collyre était respectivement de $14,9 \pm 3,4$ et $14,3 \pm 3,3$ mmHg. Par conséquent, le passage d'une prostaglandine contenant du BAK à une prostaglandine sans BAK pendant douze mois entraîne moins de complications de la surface oculaire, comme l'indique la réduction des KPS, et la diminution de l'hyperhémie, sans changement cliniquement significatif de la PIO. Les prostaglandines ne contenant pas de BAK peuvent donc avoir des effets bénéfiques sur la surface oculaire sans perte d'efficacité sur la baisse de PIO par rapport aux collyres contenant du BAK [80].

Effacité des collyres sans conservateur

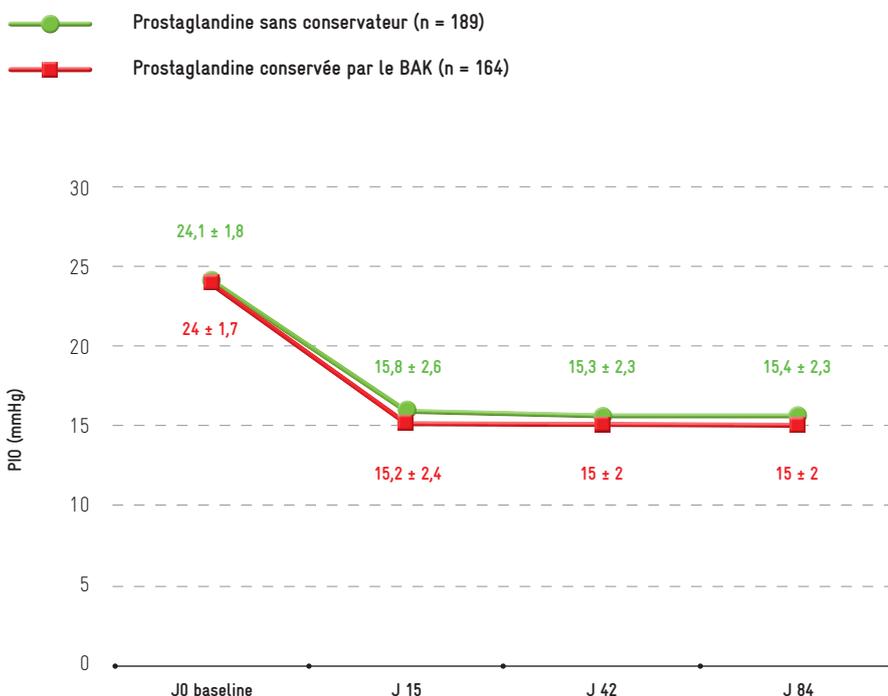
Il a été suggéré que le BAK, de par son activité détergente, pouvait contribuer à une meilleure pénétration oculaire du traitement et donc à une meilleure efficacité. Cela a conduit à l'hypothèse que les formulations sans conservateur pourraient être moins efficaces que les formulations conservées. En fait, ceci n'a jamais été clairement établi et plusieurs études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées, ont montré que les deux formulations avec et sans conservateur étaient équivalentes ou non-inférieures en termes d'efficacité. [4, 81].

Une étude de trois mois a montré que la réduction de la PIO était non-inférieure entre des prostaglandines conservées et des prostaglandines sans conservateur. En effet, dans cette étude, la réduction moyenne de PIO (\pm écart-type) après trois mois était de $-8,6 \pm 2,6$ mmHg chez les patients traités par les gouttes sans conservateur et $-9,0 \pm 2,4$ mmHg chez les patients traités avec les gouttes conservées. La non-infériorité de la formulation sans conservateur a été démontrée après trois mois de traitement (critère principal d'évaluation), mais était déjà établie après quinze jours de traitement (Figure 15) [4].

FIG.15

Valeurs de la PIO à la baseline et au cours des trois mois de traitement avec des prostaglandines sans conservateur par rapport aux prostaglandines conservées par du BAK

D'après Rouland et al. [4]

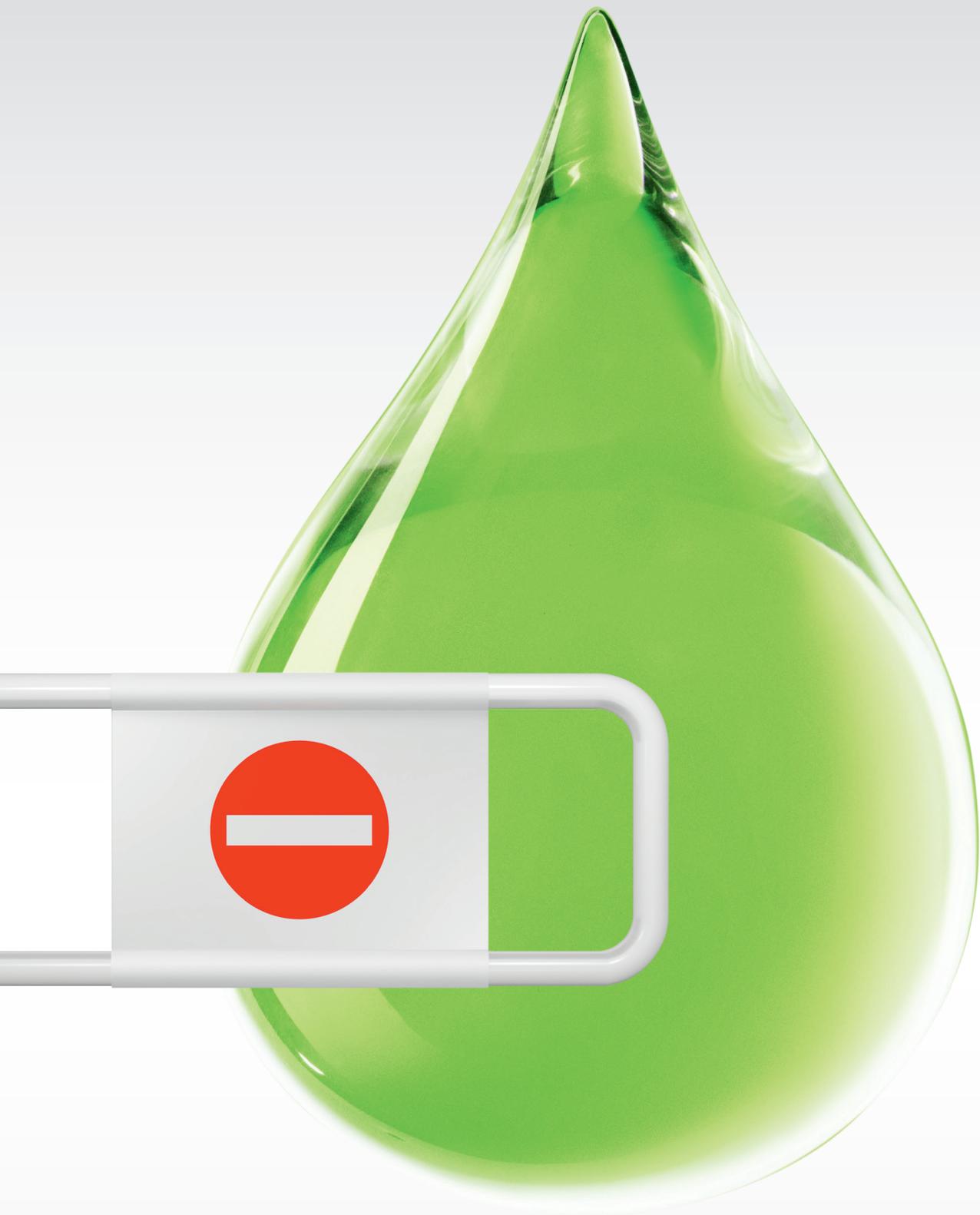


Dans d'autres études ouvertes randomisées en deux groupes parallèles, l'efficacité et la tolérance d'un bêtabloquant à 0,1% ont été comparées à celles des prostaglandines conservées chez des patients GOA/OHT [81]. A l'inclusion, tous les patients montraient une intolérance oculaire à la prostaglandine conservée objectivée par l'association d'au moins deux symptômes oculaires et la présence d'au moins un signe oculaire léger ou modéré. Le critère principal était le taux de répondeurs définis par une réduction d'au moins 20% du score total d'intolérance (somme des scores des signes et des symptômes oculaires) et une diminution de la PIO jugée par l'investigateur comme satisfaisante ou acceptable. Après trois mois de traitement, le taux de répondeurs était de 91,5% dans le groupe de patients traités par le bêtabloquant sans conservateur contre 48,6% dans le groupe de patients traités par la prostaglandine conservée ($p < 0,001$). Le passage au bêtabloquant à 0,1% sans conservateur a donc permis le

maintien de l'efficacité de la prostaglandine conservée avec une diminution des signes et symptômes d'intolérance chez presque tous les patients.

Dans une autre étude ouverte, randomisée en deux groupes parallèles chez des patients GAO/OHT, la diminution de la PIO a été comparée entre deux formulations d'un bêtabloquant à 0,1% en dose à usage unique ou en flacon multidose contenant un conservateur. Les traitements ont été administrés une fois par jour pendant douze semaines. La réduction moyenne (\pm écart-type) après douze semaines était de $-5,6 \pm 2,8$ mmHg chez les patients traités par le bêtabloquant en dose unique sans conservateur et $-5,6 \pm 2,9$ mmHg chez les patients traités par le bêtabloquant en flacon multidose conservé. L'étude montre que les deux formulations étaient non-inférieures après une période de traitement de douze semaines [81 bis].

LES ÉTUDES CLINIQUES ONT MONTRÉ QUE L'EFFICACITÉ DES COLLYRES ANTIGLAUCOMATEUX SANS CONSERVATEUR ÉTAIT ÉQUIVALENTE OU NON INFÉRIEURE EN TERMES DE RÉDUCTION DE LA PIO PAR RAPPORT AUX COLLYRES CONTENANT UN CONSERVATEUR.



Les obstacles au développement des collyres sans conservateur

6

Aujourd'hui, la plupart des collyres sur le marché contiennent encore des conservateurs toxiques. En dehors des coûts de recherche et développement des nouveaux collyres sans conservateur ou contenant des conservateurs ayant une toxicité minimale, des ressources importantes sont nécessaires pour adapter les processus de fabrication industriels.

Pour l'industrie pharmaceutique, il est plus rentable d'obtenir une autorisation réglementaire de mise sur le marché et de fabriquer une seule formulation pour un usage global et il est aussi plus rentable de conditionner les collyres en flacons multidoses qu'en doses unitaires.

En Europe, les collyres sans conservateur sont peu remboursés par les Autorités de Santé, et pour les ophtalmologistes, il est plus difficile de proposer un traitement non remboursé à certains de leurs patients, bien que traiter la surface oculaire soit essentiel.

AVEC OU **SANS CONSERVATEUR ?**

TELLE EST LA QUESTION...



Conclusion

En conclusion, il faut retenir que les conservateurs contenus dans les collyres sont toxiques pour la surface oculaire. Leurs effets sont dépendants de la dose et de la durée d'exposition, et le risque de développer une maladie de la surface oculaire augmente chez les patients recevant plusieurs collyres au long cours, à raison de plusieurs gouttes par jour, comme par exemple pour le traitement d'un glaucome ou d'un syndrome sec. Au-delà de la gêne oculaire et des problèmes subjectifs de qualité de vie, l'inflammation chronique de la surface oculaire peut produire des réactions oculaires sévères qui peuvent menacer la fonction visuelle et augmenter le risque d'échec des chirurgies filtrantes.

Bien que la priorité soit de traiter la maladie oculaire principale, les dommages de la surface oculaire peuvent compromettre l'efficacité des traitements en termes d'adhérence thérapeutique. Pour ces raisons, les ophtalmologistes devraient toujours évaluer le bénéfice/risque des collyres avant d'initier une thérapie. Ils devraient identifier la dose minimale nécessaire pour atteindre le meilleur bénéfice clinique, et pour contrôler les troubles de la surface oculaire. Dans une pathologie comme le glaucome, lorsque les patients présentent des atteintes importantes de la surface oculaire, la soustraction ou la diminution des collyres contenant un conservateur peut améliorer à la fois la surface oculaire et les valeurs de la pression intraoculaire.

LORS D'UNE INITIATION DE TRAITEMENT, LES OPHTALMOLOGISTES ÉVALUENT TOUJOURS LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DES COLLYRES DANS LE BUT D'ATTEINDRE LE MEILLEUR BÉNÉFICE CLINIQUE TOUT EN CONTRÔLANT LES ATTEINTES DE LA SURFACE OCULAIRE.

Depuis deux décennies, les études de laboratoire, expérimentales ou cliniques ont accumulé des preuves qui supportent l'intérêt d'utiliser des collyres sans conservateur dans le traitement des maladies oculaires. Un traitement sans conservateur devrait toujours être envisagé en début de thérapie [82]. La communauté scientifique et médicale accorde que l'utilisation des collyres sans conservateur dans une maladie comme le glaucome est un objectif raisonnable et réaliste [55]. Selon les recommandations de la Société Européenne du Glaucome en Juin 2014 [88] : « la surface oculaire devrait être évaluée et prise en compte dans la prise en charge des patients glaucomeux. En cas de maladie de la surface oculaire, les formulations sans conservateur doivent être envisagées ».

UN COLLYRE SANS CONSERVATEUR DEVRAIT ÊTRE ENVISAGÉ DÈS LE DÉBUT DE LA THÉRAPIE.

Les Autorités de Santé semblent aussi de plus en plus concernées par ces problèmes toxicologiques et devraient favoriser le développement industriel de nouveaux conservateurs ou d'alternatives sans conservateur. En 2009, l'Agence de Médecine Européenne (EMA) a pris en considération l'intérêt d'éviter les conservateurs chez « des patients qui ne tolèrent pas les collyres conservés », d'utiliser chez les patients traités au long cours « une concentration aussi faible que possible conforme à une fonction antimicrobienne satisfaisante dans chaque préparation », et de promouvoir « les nouvelles préparations ophtalmiques ne contenant pas de conservateur mercuriel », bien que la recommandation générale de ne pas utiliser de collyres conservés ne soit pas formellement donnée (déclaration EMA 2009).

L'avenir pour nos patients est de traiter efficacement leur maladie oculaire en termes d'efficacité et de tolérance pour la surface oculaire.

LES AUTORITÉS DE SANTÉ RECONNAISSENT L'INTÉRÊT D'ÉVITER LES CONSERVATEURS CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS AU LONG COURS.

Bibliographie



- 1 Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol* 1975;59(11):667-9.
- 2 Baudouin C. The ocular surface in Glaucoma: what's changed in 20 years. Research & Glaucoma symposium. Nice. June 7th, 2014.
- 3 Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312-34.
- 4 Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, Baudouin C; T2345 Study Group. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eye drops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):196-200.
- 5 Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):5081-9.
- 5 bis Bron A, Chiambaretta F, Pouliquen P, Rigal D, Rouland JF. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Sep;26 (7): 668-74
- 6 Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(2):134-9.
- 7 Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. [Preservatives in eye drops: toward awareness of their toxicity]. *J Fr Ophtalmol*. 2010 Sep;33(7):505-24.
- 8 Liang H, Baudouin C, Labbe A, Riancho L, Brignole-Baudouin F. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preserved in rabbit acute toxicity study. *PLoS One* 2012;7(3):e33913.
- 8 bis Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(6):869-75.
- 9 Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Baudouin C. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1644-52.
- 10 Chung SH, Lee SK, Cristol SM, Lee ES, Lee DW, Seo KY, Kim EK. Impact of short-term exposure of commercial eye drops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 2006;12:415-21.
- 11 Baudouin C, Hamard P, Liang H, Creuzot-Garcher C, Bensoussan L, Brignole F. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004;111(12):2186-92.
- 12 Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23(5):490-6.
- 13 Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot-Garcher C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115(1):109-15.
- 14 Michée S, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Rostene W, Baudouin C, Labbé A. Effects of benzalkonium chloride on THP-1 differentiated macrophages in vitro. *PLoS One* 2013;8(8):e72459.
- 15 Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, Liang H, Both JP, Brunelle A, Fournier I, Guerineau V, Legouffe R, Stauber J, Touboul D, Wisztorski M, Salzet M, Laprevote O, Baudouin C. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One* 2012;7(11):e50180.
- 16 Ammar DA, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-or polyquad-preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells *Mol Vis* 2011;17:1806-13.
- 17 Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2012a;110:40-63.
- 18 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.
- 19 Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(5):447-53
- 20 Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(2-3):163-9.
- 21 Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocul Surf* 2005;3(1):27-40.
- 22 Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1593-601.
- 23 Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17(5):350-5
- 24 Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29(6):618-21.
- 25 Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23.
- 26 Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-49.
- 27 Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, Benson WH, Chao GM. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992;99:197e202.
- 28 Lemp MA, Zimmerman LE. Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. *Am J Ophthalmol* 1988;105(6):670-3.
- 29 Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111(1):45-52.
- 30 Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandriani A, Pichierri P, Balestrazzi A, Motolese PA, Motolese I, Motolese E. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147(4):725-735.e1.

- 31 Van Went C, Alalwani H, Brasnu E, Pham J, Hamard P, Baudouin C, Labbé A. [Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension]. *J Fr Ophtalmol*. 2011 Dec;34(10):684-90.
- 32 Labbé A, Alalwani H, Van Went C, Brasnu E, Georgescu D, Baudouin C. The relationship between subbasal nerve morphology and corneal sensation in ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4926-31.
- 33 Yu AL, Fuchshofer R, Kampik A, Welge-Lüssen U. Effects of oxidative stress in trabecular meshwork cells are reduced by prostaglandin analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4872-80.
- 34 Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112(11):1446-54.
- 35 Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma* 2013;22(9):730-5.
- 36 Herman DC, Gordon MO, Beiser JA, Chylack LT Jr, Lamping KA, Schein OD, Soltau JB, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):800-10.
- 37 Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001;119(3):387-94.
- 38 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(9):1800-10.
- 39 Abe RY, Zacchia RS, Santana PR, Costa VP. Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(5):413-8.
- 40 Stevens AM, Kestelyn PA, De Bacquer D, Kestelyn PG. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2012;90(3):e221-4.
- 41 Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:75.
- 42 Skaličky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):1-9.e2.
- 43 Abegão Pinto L, Vandewalle E, Gerlier L, Stalmans I; CosoptUD Switch Study Group. Improvement in glaucoma patient quality of life by therapy switch to preservative-free timolol/dorzolamide fixed combination. *Ophthalmologica* 2014;231(3):166-71.
- 44 Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, Tan J, Margolis J, Shah SN, Kim EE, Zimmerman T, Hahn SR. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5052-7.
- 45 Chawla A, McGalliard JN, Batterbury M. Use of eye drops in glaucoma: how can we help to reduce non-compliance? *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(4):464.
- 46 Reardon G, Kotak S, Schwartz GF. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:441-63.
- 47 Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728-40.
- 48 Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L, Tan H, Kim EE. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(2):145-52.
- 49 Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, Rouland JF, Jeanbat V, Bouée S. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(1):47-54.
- 50 Nordmann JP, Akesbi J. Improve adherence in glaucoma patients: a doctor's duty. *J Fr Ophtalmol* 2011;34(6):403-8.
- 51 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 a preservative] *Therapie* 2004;59(2):259-64.
- 52 Van Went C, Brasnu E, Hamard P, Baudouin C, Labbé A. [The influence of ocular surface diseases in the management of glaucoma]. *J Fr Ophtalmol*.2011;34(4):230-7.
- 53 Rüfer F, Erb C. [Influence of dry eye syndrome on glaucoma diagnostic procedures]. *Ophthalmologe*. 2012;109(11):1082-6.
- 54 Champeau EJ, Edellhauser HF. Effects of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holly F, Lamberts D, Mac Keen D, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*. TX: Lubbock; 1998: 292-302.
- 55 Hopes, M, Broadway D. Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *Eur Ophtalmol Rev* 2010;4:23-8.
- 56 Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, Béchetoille A. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106(3):556-63.
- 57 Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, Vajpayee RB, Crowston JG. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40(7):675-81.
- 58 Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012;31(9):994-9
- 59 Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(3):296-302.
- 60 Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Bianchi PE. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(4):390-4.
- 60 bis Meziani L, Tahiri Joutei Hassani R, El Sanharawi M, Brasnu E, Liang H, Hamard P, Baudouin C, Labbe A. Evaluation of Blebs After Filtering Surgery With En-Face Anterior-Segment Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *J Glaucoma* (In press).

- 61** Asbell PA. Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2149-57.
- 62** Clouzeau C, Godefroy D, Riancho L, Rostène W, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. *Mol Vis* 2012;18:851-63.
- 63** Benitez-Del-Castillo JM. How to promote and preserve eyelid health. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1689-98.
- 64** Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2050-64.
- 65** Movahedan A, Djalilian AR. Cataract surgery in the face of ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(1):68-72.
- 66** DEWS. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):163-78.
- 67** Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(3):239-46.
- 68** Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008;25(2):105-18.
- 69** Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011;28(4):267-82.
- 70** Simmons ST. Benzalkonium chloride and glaucoma management today. *Glaucoma today* 2013. 42-43.
- 71** Batra R, Tailor R, Mohamed S. Ocular surface disease exacerbated glaucoma: optimizing the ocular surface improves intraocular pressure control. *J Glaucoma* 2014;23(1):56-60.
- 72** Tu EY. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28(3):182-7.
- 73** Meloni M, Pauly A, Servi BD, Vartet BL, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro* 2010;24(1):276-85.
- 74** Homer A. Real-world Efficacy and Tolerability of Glaucoma Therapy. *Eur Ophthalmol Rev* 2013;7(2):76-77.
- 75** Baudouin C. Prevalence and Risk Factors for Ocular Surface Disease among Glaucoma Patients The role of preservative-free therapies in the treatment of glaucoma. *Eur Ophthalmol Rev* 2013;7(2):74-75.
- 76** Brasnu E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, Guenoun JM, Warnet JM, Baudouin C. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res* 2008;33(4):303-12.
- 77** Cucherat M, Stalmans I, Rouland JF. Relative efficacy and safety of preservative-free Latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials *Journal of Glaucoma* 2014;23(1):e69-e75.
- 78** Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, Puska P, Palmgren E, Hamacher T, Hofmann G, Petzold G, Richter U, Riedel T, Winter M, Ropo A. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):329-36.
- 79** Iester M, Telani S, Frezzotti P, Motolese I, Figus M, Fogagnolo P, Perdicchi A; Beta-Blocker Study Group. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(6):476-81.
- 80** Aihara M, Otani S, Kozaki J, Unoki K, Takeuchi M, Minami K, Miyata K. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J Glaucoma* 2012;21(1):60-4.
- 81** Delval L, Baudouin C, Gabisson P, Alliot E, Vincent B; Diamant Study Group. Safety and efficacy of unpreserved timolol 0.1% gel in patients controlled by preserved latanoprost with signs of ocular intolerance. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(4):316-23.
- 81 bis** D L Easty, G Nemeth-Wasmer, J-P Vounatsos, B Girard, N Besnainou, P Pouliquen, L Delval, J-F Rouland. Comparison of a non-preserved 0.1% T-Gel eye gel (single dose unit) with a preserved 0.1% T-Gel eye gel (multidose) in ocular hypertension and glaucomatous patients. *Br J Ophthalmol* 2006;90:574-578.
- 82** Aptel F, Denis P, Baudouin C. [Managing treatment side effects: the respective roles of the active ingredient and the preservative]. *J Fr Ophtalmol* 2011 Jun;34(6):409-12.
- 83** Zhivov A, Kraak R, Bergter H, Kundt G, Beck R, Guthoff RF. Influence of benzalkonium chloride on langerhans cells in corneal epithelium and development of dry eye in healthy volunteers. *Curr Eye Res*. 2010 Aug;35(8):762-9.
- 84** Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015;9:785-93.
- 85** National Institute for Health and Care Excellence. CG85 Glaucoma: Diagnosis and Management of Chronic Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. London, UK: National Collaborating Centre for Acute Care; 2009.
- 86** American Optometric Association Original Consensus Panel. Care of the Patient with Open Angle Glaucoma. St Louis, MI, USA: American Optometric Association; 2011.
- 87** European Medicines Agency. EMEA Public Statement on Antimicrobial Preservatives in Ophthalmic Preparations for Human Use (EMA/622721/2009). London, UK: EMEA; 2009.
- 88** European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition). June 2014.



Déjà parus dans la même collection Librairie Médicale Théa :

Vol.1 - Eléments de présomption

Vol.2 - Preuves expérimentales

Vol.3 - Preuves cliniques



Laboratoires Théa - 12 Rue Louis Blériot - ZI du Brézet
63017 Clermont-Ferrand cedex 2 - France
Tél. 04 73 98 14 36 - Fax 04 73 98 14 38
www.laboratoires-thea.com