



Les conservateurs dans le glaucome : Leur rôle dans la tolérance et/ou la toxicité d'un traitement pour le glaucome.

Les non-conservés : pourquoi, pour qui et quand ?

Entretien avec le Pr Christophe Baudouin

Nous avons eu le plaisir et le privilège d'aborder avec le Pr Christophe Baudouin ce sujet qui a constitué l'un de ses principaux axes de recherche depuis plus de vingt ans. Il a en effet été l'un des premiers à publier les effets délétères des conservateurs sur la surface oculaire. Cependant, stérilité du produit en flacons multidoses ou prévention des infections oculaires, les conservateurs sont incontournables. Devant la multitude de traitement antiglaucomeux à notre disposition, il nous paraissait indispensable d'avoir son expertise sur les effets potentiels des conservateurs et les conséquences que cela pouvait impliquer sur notre pratique clinique.

Les effets toxiques des conservateurs

Aujourd'hui, on entend beaucoup parler des notions de tolérance, de toxicité, d'allergie, voire de sensibilité des patients. Le Pr Baudouin nous rappelle les différences entre ces notions qui vont avoir un impact sur notre prescription.

La tolérance représente avant tout les signes fonctionnels ressentis par le patient

Il est indispensable d'interroger le patient sur les signes fonctionnels immédiats après l'instillation, mais il ne faut pas oublier les signes fonctionnels présents au cours de la journée. L'intolérance des collyres antiglaucomeux est fréquente. Dans une étude publiée dans l'*European Journal of Ophthalmology*, une intolérance aux collyres antiglaucomeux a été mise en évidence chez plus de 40% des patients traités [1], laquelle augmentait avec le nombre d'instillations. Un tiers des patients présentaient des signes fonctionnels avec une monothérapie et plus de deux tiers avec une multithérapie.

L'hyperhémie conjonctivale était le principal signe d'intolérance. Elle était principalement liée au principe actif du médicament et donc à la classe thérapeutique.

CHNO des Quinze-Vingts, Paris



Figure 1. Eczéma de contact.

Elle n'est donc pas systématiquement causée par la toxicité du traitement.

La toxicité représente la notion d'altération de la surface oculaire

Le chlorure de benzalkonium (BAK) peut avoir un effet toxique en induisant une sécheresse oculaire par la destruction de cellules à mucus et la déstabilisation du film lacrymal.

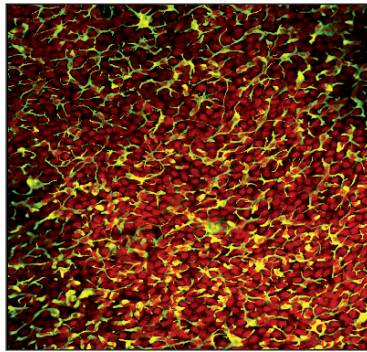


Figure 2. Infiltration de la conjonctive par des cellules inflammatoires.

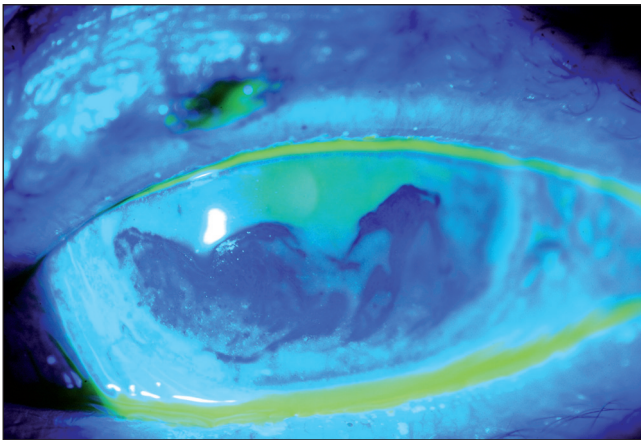


Figure 3. Instabilité lacrymale.

Il entraîne ainsi un cercle vicieux entre sécheresse et inflammation de la surface oculaire, bien identifié par le Pr Baudouin depuis plusieurs années. Il insiste sur les trois principaux facteurs liés à la toxicité des conservateurs :

- la dose : des effets délétères apparaissent lorsque le seuil de toxicité est dépassé ;
- le temps : il existe un effet cumulatif du traitement ;
- la sensibilité individuelle : nous ne sommes pas tous égaux devant les conservateurs. Il existe une prédisposition individuelle qui sera modulée par certaines pathologies comme l'allergie, la sécheresse oculaire, les meibomites... Cette variabilité de la toxicité du traitement en fonction des conditions locales a été modélisée par C. Clouzeau dans un article dans *Molecular Vision* [2] : la toxicité in vitro du BAK est augmentée lorsque les cellules sont soumises à un stress osmotique, ce qui illustre expérimentalement le fait bien connu que les patients aux yeux secs sont particulièrement sensibles aux conservateurs.

Contrairement à la tolérance, signe d'une réaction immédiate dont la principale cause est le principe actif du médicament, la toxicité est le résultat d'un effet au long

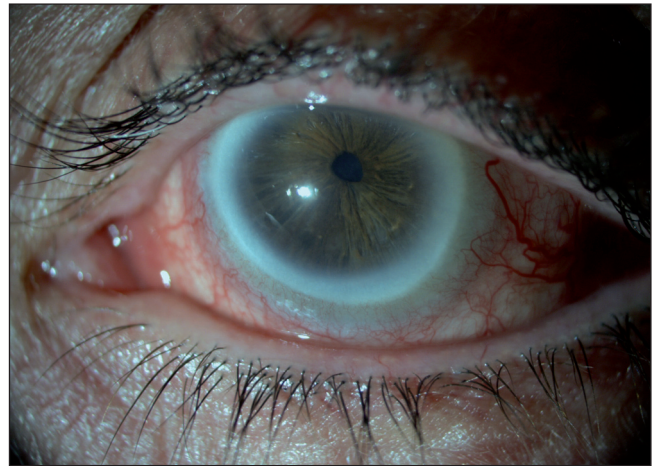


Figure 4. Inflammation chronique liée à l'accumulation de médicaments antiglaucomeux.

cours qui va altérer la surface oculaire et dont la principale cause est le conservateur.

Le Pr Baudouin nous rappelle que la sécheresse oculaire est une pathologie dont la fréquence augmente chez les patients glaucomeux. A. Labbé a démontré que l'osmolarité des larmes augmentait avec le nombre de collyres conservés utilisés [3]. Dans cette étude, près de 50% des patients glaucomeux présentait une sécheresse oculaire, ce qui tend à démontrer l'effet cumulatif du conservateur au long cours.

Comment intégrer alors la notion de conservateur dans la prise en charge du patient glaucomeux ?

Traiter un patient glaucomeux, c'est en premier lieu préserver son champ visuel. Il est donc indispensable d'atteindre la PIO cible pour chaque patient selon les recommandations de la European Glaucoma Society (EGS). Pour cela, chaque mmHg compte. Cependant, il faut toujours garder à l'esprit que ces patients vont avoir des collyres au long cours et que, suivant l'évolution du glaucome, une chirurgie filtrante pourra être indiquée à plus ou moins long terme.

La surface oculaire des patients glaucomeux doit donc être l'objet d'une surveillance attentive.

Le Pr Baudouin insiste sur la notion de compromis entre tonus oculaire bas et protection de la surface oculaire. Lorsque plusieurs traitements sont nécessaires, il recommande donc de privilégier les associations fixes permettant ainsi de diminuer la dose de conservateur et d'améliorer l'observance.

Y a-t-il des profils de patients pour lesquels un traitement non conservé paraît le plus approprié ?

D'après le Pr Baudouin, il est primordial de différencier les patients sans antécédent ophtalmologique de ceux présentant une fragilité de la surface oculaire : allergie, sécheresse, rosacée ou meibomite. Ces derniers représentent environ 20 % des patients et seront traités en première intention par des collyres non conservés. Pour les autres patients en monothérapie (80 %), la concentration en conservateur est secondaire dans le choix du traitement. En revanche, la surveillance de la surface oculaire du patient traité doit faire partie du suivi au même titre que l'évolution du glaucome. Les signes survenant à l'introduction d'un traitement devront particulièrement être recherchés, mais il ne faudra pas négliger tous les signes pouvant survenir au décours d'un traitement, même plusieurs années après la mise en place du traitement.

La pratique actuelle est une stratégie d'addition dans la majorité des cas. Ainsi à chaque nouveau symptôme, un nouveau traitement est instauré. En cas de sécheresse oculaire, des larmes artificielles sont prescrites ; en cas d'allergie, des collyres anti-allergiques... Le Pr Baudouin privilégie au contraire une stratégie de soustraction. Il faut en priorité trouver et supprimer la cause du symptôme. La sécheresse oculaire ou d'autres anomalies de la surface oculaire sont souvent causées par des conservateurs qu'il faudra supprimer. Il est indispensable, recommande le Pr Baudouin, de réduire la quantité de conservateur jusqu'à un seuil tolérable car même si un traitement est bien supporté pendant longtemps, il peut être responsable d'effets secondaires à long terme. L'efficacité même du traitement peut être diminuée en raison de la toxicité et le Pr Baudouin évoque le cas de plusieurs de ses patients dont l'évolution du tonus oculaire après l'ajout ou le retrait d'un traitement ne correspondait pas au tonus qu'il était « prévisible » d'obtenir.

Suivi du patient : quels conseils pratiques ?

Le Pr Baudouin nous rappelle les trois points clés de l'examen permettant d'évaluer la surface oculaire :

- L'interrogatoire permet souvent de comprendre et d'évaluer l'intolérance des collyres. Il faut donc écouter le patient en notant les signes fonctionnels lors de l'instillation des gouttes mais également au cours de la journée. Il est important d'interroger le patient sur tous les traitements associés pouvant masquer les symptômes.
- L'examen à l'œil nu permet également de diagnostiquer rapidement une blépharite, une rosacée ou un eczéma de contact.
- L'examen à la lampe à fente après instillation d'une goutte de fluorescéine permet d'affiner l'examen en évaluant la stabilité du film lacrymal par la mesure du *Break Up Time* (BUT), en recherchant une éventuelle KPS ou une prise de fluo au niveau de la conjonctive.

En conclusion

Le Pr Baudouin insiste sur l'importance de la notion de tolérance. Ce n'est pas juste de l'inconfort que le médecin peut négliger. Elle peut avoir des conséquences sur l'observance, l'efficacité d'un traitement et la qualité de vie des patients. Bien que le contrôle de la PIO reste l'objectif principal du traitement du glaucome afin de préserver les fonctions visuelles du patient, l'ophtalmologiste est également responsable de la protection de la surface oculaire. L'évolution des collyres va vers la simplification des traitements et retarde la chirurgie. Néanmoins, certains patients doivent être identifiés pour leur faire bénéficier de cette nouvelle approche sans conservateur.

Propos recueillis par Thomas Gaujoux

Références

1. 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*. 2012 Jun 11;0
2. 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.

3. Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012 Sep;31(9):994-9.