



Conservateurs et surface oculaire : où en est-on ?

Georges Azar¹, Aurore Muselier-Mathieu²

Les conservateurs restent encore aujourd'hui des molécules largement retrouvées dans les traitements ophtalmologiques. Ils sont pourtant potentiellement à l'origine d'altérations des structures de la surface oculaire et doivent être si possible évités surtout en cas de pathologie chronique ophtalmologique.

Tout patient qui présente des symptômes d'atteinte de la surface oculaire devra bénéficier d'un examen clinique permettant d'éliminer une cause iatrogène. L'émergence des produits unidoses ou des systèmes ABAK dans notre pharmacopée aide le praticien dans ses choix thérapeutiques.

La famille des conservateurs est composée de multiples formulations que sont les ammoniums quaternaires, les dérivés organo-mercuriels, les parabens, les amidines, les complexes oxychlorés, les alcools... Ces substances sont antiseptiques (en application sur les tissus vivants) et ont des propriétés antibactériennes, antivirales, antifongiques et antiparasitaires. Grâce à ces caractéristiques, les conservateurs sont utilisés dans de nombreux collyres en ophtalmologie. De plus, certains d'entre eux (chlorhexidine, ammoniums quaternaires dont le chlorure de benzalkonium) sont aussi très efficaces en tant que désinfectants (en application sur les objets inertes) grâce à leurs propriétés cytotoxiques et tensioactives (c'est-à-dire détergentes) et cela même à très faibles concentrations, de l'ordre de celles utilisées en ophtalmologie.

Pourquoi les conservateurs ont-ils émergé ?

Les règlements de pharmacovigilance imposent aux laboratoires pharmaceutiques d'inclure dans les préparations ophtalmiques topiques multidoses des produits conservateurs ayant des propriétés pharmacocinétiques

et dynamiques spécifiques [1,2]. Ces produits conservateurs doivent inhiber la prolifération bactérienne locale, prévenir la biodégradation et, surtout, maintenir l'efficacité du principe actif le plus longtemps possible [3].

Plusieurs études se sont donc intéressées à l'émergence d'un conservateur ayant ces propriétés. Le chlorure de benzalkonium (BAK) est le conservateur le plus souvent retrouvé dans les préparations ophtalmiques topiques multidoses. Ainsi, il est désormais prouvé que le BAK possède une excellente propriété inhibitrice de la croissance bactérienne, présente une relativement bonne tolérance locale avec peu de réaction allergique et augmente la pénétration du principe actif en chambre antérieure [4]. De plus, et comme certains autres conservateurs, il permet une stimulation ou une inhibition sélective de certains récepteurs spécifiques, et ceci en augmentant localement la concentration du principe actif [3].

Cependant, la chronicité d'usage de certains collyres multidoses contenant des produits conservateurs n'est pas exempte de complications, notamment chez des patients atteints de pathologies ophtalmologiques chroniques comme le glaucome. Selon les études, la prévalence de pathologies de la surface oculaire chez les patients glaucomeux utilisant des collyres contenant des produits conservateurs varie de 40 % à 59 % [5]. En effet, l'application prolongée de conservateurs est associée à une toxicité oculaire pouvant se traduire par une atteinte de la surface oculaire [6]. Cette dernière concerne toutes les couches et les composantes de la surface oculaire et implique des mécanismes physiopathogéniques divers.

1. Service d'ophtalmologie, hôpital Eye&Ear, université St-Joseph, Beyrouth.

2. Service d'ophtalmologie, centre hospitalier universitaire de Dijon

Effets des conservateurs et implications cliniques sur la surface oculaire

L'application de conservateurs sur le film lacrymal entraîne le plus souvent son instabilité

Il en résulte un syndrome sec, qui est classiquement retrouvé en pratique clinique et qui a déjà été démontré lors d'essais chez des lapins après des instillations prolongées. L'atteinte touche toutes les composantes du film lacrymal. Tout d'abord au niveau de la couche lipidique, l'effet détergent du conservateur conduit à une déstabilisation des lipides polaires et apolaires dont les esters simples, les phospholipides et les glycolipides, ainsi que des protéines intercalées. Concernant la phase aqueuse du film lacrymal, cette dernière serait atteinte secondairement à une augmentation de l'évaporation par atteinte directe de la composante aqueuse. De plus, une diminution de la sécrétion lacrymale de base est retrouvée après usage chronique de BAK. Enfin, la couche muqueuse est altérée par une action sur des mucines membranaires dont principalement le MUC5AC, MUC2 ou MUC7. Ces conséquences se traduisent du point de vue immuno-histochimique par une augmentation de l'expression de facteurs apoptotiques, eux-mêmes responsables de la perte de l'intégrité des cellules épithéliales et de la perméabilité des barrières kérato-conjonctivales.

Cliniquement, cette instabilité du film lacrymal se traduit par une diminution du temps de rupture du film lacrymal (BUT). Ce dernier peut être effondré à une seconde dans les cas les plus sévères. Parfois, la réalisation d'un test de Schirmer I montre une valeur inférieure à 5 mm à 5 minutes ainsi qu'une rivière lacrymale abaissée.

L'application de conservateurs sur la conjonctive peut être à l'origine d'un effet cytotoxique ou encore d'un effet allergisant

Les ammoniums quaternaires, par atteinte directe des cellules caliciformes conjonctivales et des cellules immunocompétentes présentes dans le stroma conjonctival, sont responsables d'une stimulation des cellules immunitaires et de la libération locale non spécifique de médiateurs chimiotactiques, mitogènes ou angiogéniques. Cela peut se traduire par un œdème inflammatoire local, clinique ou infraclinique. De plus, un phénomène d'apoptose locale est retrouvé après instillation d'une quantité aussi minime que 0,005 % d'un produit conservateur. Ces mécanismes apoptotiques ont été retrouvés en microscopie électronique par la présence d'une condensation apoptotique périphérique typique et une fragmentation de chromatine nucléaire [7]. Ces effets inflammatoires et apoptotiques peuvent provenir d'un effet cytotoxique direct,

de la variation locale du pH, de l'osmolarité du produit conservateur ou encore d'un effet photosensibilisant. Par ailleurs, des phénomènes d'allergie peuvent se surajouter avec un effet direct sur la conjonctive. Il s'agit principalement de réactions d'hypersensibilité immédiate (type I) ou retardée (type IV).

Cliniquement, le chémosis est un signe conjonctival typique de l'allergie. Il est souvent accompagné d'une hyperhémie conjonctivale et de la présence de papilles. Des érosions conjonctivales punctiformes peuvent également être visibles lors du test à la fluorescéine ou avec le vert de lissamine. La localisation inférieure le long de la rivière lacrymale ou parfois nasale de ces punctuations est très évocatrice d'un problème iatrogène. La présence simultanée ou isolée de follicules orientée vers une atteinte d'origine toxique par irritation chronique. L'atteinte concomitante toxique et allergique est toujours possible, mais la présence de prurit, la durée de l'instillation ainsi que la présence d'eczéma des paupières sont des éléments d'orientation étiologique à ne pas négliger.

L'application des conservateurs sur la cornée diminue l'épaisseur de l'épithélium, accélère sa dégénérescence et augmente sa perméabilité

Cette augmentation de perméabilité de la barrière épithéliale provient surtout d'une rupture directe des jonctions intercellulaires serrées (molécules d'adhérence cellulaire cadhérines, claudines, occludines transmembranaires) induite par l'effet cytotoxique direct des produits conservateurs. Une des conséquences directes sera une altération de la cicatrisation cornéenne. La perte de l'intégrité de ces protéines transmembranaires, essentielle pour la fonction de barrière contre l'agression majeure et spécifique, peut être accompagnée dans certains cas d'atteintes tissulaires profondes pouvant aller jusqu'à l'apoptose des cellules trabéculaires.

Cliniquement, l'atteinte cornéenne se traduit le plus souvent par une kératite ponctuée superficielle, de localisation préférentiellement inférieure. Des ulcérations toxiques parfois étendues peuvent également être retrouvées. Elles peuvent être accompagnées d'un retard de cicatrisation, entretenu notamment par la présence de produits conservateurs lors du traitement par des agents cicatrisants. Des ulcères marginaux peuvent rarement survenir. Ils peuvent être compliqués d'un pannus et d'une kératinisation. Cette dernière peut d'ailleurs survenir en cas de traitement prolongé.

Les paupières subissent aussi les conséquences d'une application prolongée ou non de conservateurs

Une atteinte directe du bord libre et notamment des glandes de Meibomius peut être retrouvée secondairement

à une inflammation chronique locale. Des mécanismes d'allergie (hypersensibilité retardée) à type de blépharoconjonctivite de contact ont été rapportés à la suite d'application de produits contenant des conservateurs. Les conservateurs les plus fréquemment en cause sont les ammoniums quaternaires, principalement le chlorure de benzalkonium, plus rarement le cétrimide, le cétrimonium ou le cétylpyridinium (figure 1).



Figure 1. Eczéma de contact des paupières après application d'un collyre contenant du chlorure de benzalkonium [courtoisie Dr E. Collet].

Cliniquement, une blépharite postérieure, une blépharite antérieure ou une blépharite mixte peuvent être retrouvées. En cas de blépharoconjonctivite de contact liée aux conservateurs, une atteinte palpébrale et conjonctivale est associée. L'eczéma de contact des paupières est généralement bilatéral. L'atteinte se situe préférentiellement au niveau des paupières supérieures. Une éruption érythémateuse, vésiculeuse et suintante évoluant vers des croûtes et une desquamation par élimination de l'épiderme altéré peuvent être retrouvées. Lorsque l'eczéma devient chronique, la peau prend alors un aspect plus sec, érythémato-squameux, avec une atteinte mal limitée. Les vésicules sont absentes. L'eczéma est souvent plus discret, localisé au niveau du canthus interne ou externe mais le prurit persiste. En cas de prurit intense, un aspect épaissi, quadrillé des paupières peut apparaître [8].

Les conservateurs sont toujours explorés au cours d'un bilan allergologique d'eczéma des paupières. Le passage à une présentation unidose dépourvue de conservateur, lorsqu'il est possible, permet la guérison du patient et la poursuite du principe actif efficace [8].

Bibliographie

1. Horsley MB, Kahook MY. Effects of prostaglandin analog therapy on the ocular surface of glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2009; 3:291-5.
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Rockville, MD, USA, 2008:1-9.
3. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther.* 2001;18(5):205-15.
4. Baudouin C, Labbe A, Liang H *et al.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):312-34.
5. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2008;17(5):350-5.
6. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):418-23.
7. Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ *et al.* Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42 (3):642-52.
8. Muselier-Mathieu A, Creuzot-Garcher C. Allergie de contact oculo-palpébrale. In : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang Xuan T. La surface oculaire. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Masson-Elsevier 2015.