

d'Ophthalmologie



Les sympos
2017

Une nouvelle génération de patients « sans conservateur » mythe ou réalité ?

Compte rendu rédigé par Laura Eid, CHU de Bordeaux

Le symposium organisé par les Laboratoires Théa fait le point sur les avancées récentes dans la connaissance des conséquences cliniques liées à la toxicité des conservateurs contenus dans les collyres antiglaucomateux dans une première partie, puis sur les nouveaux concepts à prendre en compte pour une efficacité maximale du traitement dans une seconde partie.

Avancées récentes dans la connaissance des conséquences cliniques liées à la toxicité des conservateurs contenus dans les collyres antiglaucomeux

Modération : Pr Jean-Paul Renard

Que nous disent ces nouveaux travaux de recherche ?

D'après l'intervention du Pr Christophe Baudouin

Le chlorure de benzalkonium (BAK) rompt le film lipidique par ses propriétés tensio-actives et provoque la destruction des cellules à mucus. Le conservateur potentialise les effets de la sécheresse oculaire et crée des conditions d'aggravation de sa propre toxicité, car plus l'œil devient sec plus le produit devient toxique. Ce syndrome sec pourra ne pas être symptomatique du fait de la toxicité du BAK sur les nerfs cornéens.

Des études ont retrouvé une diffusion étendue du conservateur à l'ensemble des tissus oculaires (cristallin, trabéculum et segment postérieur) de par son caractère lipophile.

Que nous disent les hautes autorités de santé ?

D'après l'intervention du Dr Éric Sellem

D'après la pharmacopée européenne, les collyres utilisés dans le cadre des procédures chirurgicales ne doivent pas contenir de conservateur.

L'EMA, l'agence européenne des médicaments, coordonne le développement des nouveaux médicaments à usages humain et vétérinaire. Son autorité s'exerce en France sous le nom d'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ancienne AFSSAPS). Celle-ci précise : « Des collyres sans conservateur sont nécessaires pour les patients ne tolérant pas les conservateurs. Pour les traitements à long terme, les formulations sans conservateur représentent une alternative précieuse. Les laboratoires pharmaceutiques sont incités à développer des traitements sans conservateur. » [1]

En 2007, le *Report of the international dry eye workshop* (DEWS) dit : « L'avancée la plus significative dans le traitement de l'œil sec a été la suppression de conservateur tel que le chlorure de benzalkonium dans les lubrifiants oculaires. »

Selon la *Haute Autorité de Santé* (HAS) : « Les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité pour la surface oculaire. L'utilisation de collyres sans conservateur est à privilégier, particulièrement, pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une pathologie de la surface oculaire. »

La dernière édition de 2014 de l'*European glaucoma society* (EGS) précise : « Les antiglaucomeux topiques

peuvent provoquer ou exacerber sur le long terme une pathologie de la surface oculaire, un dysfonctionnement des glandes de meibomius ou des allergies chroniques dont la prévalence chez les glaucomeux est plus élevée. Le BAK est le conservateur le plus fréquemment utilisé et son utilisation est corrélée aux signes et symptômes des pathologies de surface oculaire. Ces signes peuvent diminuer si les collyres antiglaucomeux sont remplacés par des produits sans conservateur. L'utilisation du chlorure de benzalkonium peut diminuer le taux de réussite de la chirurgie filtrante. »

La *Société Française du Glaucome* soutient ces arguments et présente des fiches de recommandations disponibles sur le site de la SFO appuyant les recommandations des sociétés savantes évoquées.

Ainsi, l'utilisation de collyres sans conservateur est consensuelle chez les patients souffrant d'une pathologie de la surface oculaire, devant subir une chirurgie et chez les patients glaucomeux.

Stratégies d'addition ou de soustraction

D'après l'intervention du Pr Antoine Labbé

Plus on utilise de collyres, plus la prévalence de l'atteinte de surface est importante. Ainsi devant des patients sous quadrithérapie marqués par une hyperhémie conjonctivale chronique et un syndrome sec, la meilleure stratégie est celle de la soustraction visant à réduire au maximum le nombre de collyres administrés.

Les résultats de la vaste étude observationnelle GOSS [2] nous montrent que plus les glaucomes sont sévères plus il y a des problèmes de sécheresse. La prévalence de la pathologie de surface augmente avec la durée de traitement, la sévérité du glaucome. 1/3 des patients ont une atteinte minime, 1/3 une atteinte modérée et 1/3 une atteinte sévère.

Ainsi, la suppression des conservateurs améliore les symptômes et diminue les signes cliniques notamment conjonctivaux de 50% et de kératite de 20%.

Enfin, les principales causes d'intolérance médicamenteuse aux collyres sont liées à des mécanismes d'irritation et d'effets toxiques des conservateurs. Il existe une toxicité directe cellulaire et indirecte par effet détergent sur le film lacrymal. Il est donc nécessaire de retirer au maximum les éléments toxiques. Les mécanismes immunologiques de type I ou IV sont en fait très

[1] EMA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009.

[2] Baudouin C *et al.* Prevalance and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2013.

rare concernant les traitements antiglaucomateux en rappelant que le BAK est finalement très peu allergisant.

À l'heure de la chirurgie : la PIO remonte en postopératoire et la bulle s'enkyste, que faire ?

D'après l'intervention du Dr Yves Lachkar

La cicatrisation postopératoire de la conjonctive débute par une prolifération fibroblastique maximale à 5 jours puis diminue progressivement sur 10 semaines et sa durée totale peut aller jusqu'à 1 an postopératoire. Il est donc primordial, dans les premières semaines postopératoires de poursuivre le traitement anti-inflammatoire, au mieux sans conservateur sur une durée minimale de 2-3 mois afin d'éviter l'enkystement de la bulle de filtration.

Les facteurs de risque d'échec de chirurgie de glaucome sont représentés le plus souvent par : l'âge (cicatrisation importante des sujets jeunes), l'inflammation

intraoculaire, les antécédents de chirurgie de la conjonctive et l'instillation de collyres conservés au long cours.

Les différentes options utilisées en postopératoire :

- la révision à l'aiguille avec utilisation d'antimétabolites (dans 25% des cas). Une étude allemande a montré l'importance d'un traitement intensif de la bulle en postopératoire, augmentant de 25% le taux de succès de la chirurgie,
- la section d'une suture du volet scléral par laser Argon via la partie triangulaire du verre à indentation en cas de trabéculéctomie permettant ainsi de majorer la filtration,
- la réalisation d'une gonio puncture en cas de sclérectomie profonde,
- en cas d'échec de ces mesures : réintroduction d'un traitement antiglaucomateux local, héli-laser SLT en inférieur, reprise chirurgicale associant un antimétabolite et technique de cyclo-affaiblissement peuvent être proposés.

De nouveaux concepts à prendre en compte pour une efficacité maximale du traitement

Modération : Pr Jean-Philippe Nordmann

Comment optimiser l'observance des patients glaucomeux ?

D'après l'intervention du Pr Florent Aptel

On distingue l'observance, signifiant la prise des médicaments en conformité avec la prescription, de la persistance correspondant à la poursuite au long terme du traitement. Ces deux entités sont les éléments clés du contrôle de la maladie et dans ce contexte 3 questions doivent se poser au praticien.

Les patients glaucomeux sont-ils observants ?

Trois études montrent qu'ils ne le sont pas :

- La 1^{re} étude est fondée sur les dires de 100 patients glaucomeux au sein d'un centre hospitalier universitaire en Europe. Les résultats ont montré que 44% des patients étaient non-observants (oubli du traitement plus de 2 fois par semaine). Les raisons évoquées étaient l'absence de symptômes liés à la maladie, l'oubli, les effets indésirables, l'impossibilité de se procurer le traitement et l'incapacité à instiller le traitement [3].
- La 2^e étude se base sur des données américaines où la prise des traitements a été retracée via les données enregistrées par les pharmacies. Les résultats ont montré que les traitements pris en pharmacie par les patients ne couvraient que 75% du temps de traitement [4].
- La 3^e étude a enregistré la fréquence d'instillations des collyres pour le traitement du glaucome via l'intégration de mouchard électronique fixé au flacon. Il a été

retrouvé 70% de bonne observance sous monothérapie et environ 5% d'observance quasi nulle [5].

En conclusion, 30 à 50% des glaucomeux sont non-observants.

Peut-on estimer l'observance en consultation ? [6,7,8]

La 1^{re} méthode consiste à poser la question aux patients. Cette méthode est loin d'être parfaite, comme nous le montre cette étude réalisée sur 184 patients glaucomeux : 97% des patients disent prendre leur traitement lorsque la question est posée à l'oral alors que le chiffre atteint 87% lorsque celle-ci est posée par écrit et cette valeur atteint en réalité 78% par enregistrement de l'instillation par un mouchard électronique.

Le patient surestime son observance réelle et on ne retrouve pas de relation entre la prédiction faite par le médecin et l'observance réelle, ni de relation entre l'ancienneté du suivi et l'estimation de l'observance.

Les méthodes indirectes par l'évaluation de la tolérance clinique et l'apparition des effets secondaires ou de l'examen de l'ordonnance (tampon du pharmacien, nombre de flacons délivrés).

Les dosages biologiques et le monitoring électronique de l'utilisation des flacons ne sont actuellement pas faits en pratique courante.

[3] Konstas AG *et al.* Compliance and viewpoint of glaucoma patients in Greece. *Eye*. 2000;14:752-6. [4] Wilensky J *et al.* Measurement of persistence and adherence to regimens of IOP-lowering glaucoma medications using pharmacy claims data. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:S28-33.

[5] Robin AL *et al.* Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:533-40. [6] Kass MA *et al.* Compliance with topical pilocarpine treatment. *Am J Ophthalmol*. 1986;101:515-23. [7] Kass MA *et al.* Compliance with topical timolol treatment. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:188-93. [8] Kass MA *et al.* Can ophthalmologists correctly identify patients defaulting from pilocarpine therapy? *Am J Ophthalmol*. 1986;101:524-30.

L'étude des profils types à risque de non-observance : HTO sans symptôme, glaucome agonique, traitements multiples et/ou mal tolérés, traitements systémiques associés, patients âgés, bas niveau socioculturel, une activité professionnelle intense.

Y a-t-il des méthodes pour observer et améliorer l'observance ?

L'éducation thérapeutique est un outil primordial dans cette pathologie insidieuse et chronique. Des programmes éducatifs sont évalués par plusieurs études et englobent de nombreux moyens de sensibilisation : explications orales des traitements et de la pathologie par le médecin, une infirmière formée ou un psychologue, remise d'informations écrites, questions au patient sur la fréquence de l'oubli de son traitement.

D'autres méthodes peuvent être utilisées telles que l'appel téléphonique mensuel du patient ou l'utilisation d'applications Smartphones, la collecte des flacons vides à 6 mois, la tenue d'un carnet d'observance par le patient, les associations de patients, l'association du traitement à un geste de la vie courante, la simplification du schéma thérapeutique... Il est primordial de ne pas continuer un traitement mal toléré.

Enfin *vérifier la qualité d'instillation des collyres* : une étude a montré que 23% des patients instillaient le traitement dans le cul de sac conjonctival, 30% sur la conjonctive, 26% sur la cornée provoquant un larmoiement

chassant une grande partie du produit et 20% l'instillaient complètement en dehors de l'œil [9].

Les conservateurs sont-ils indispensables à la bonne efficacité des traitements ?

D'après l'intervention du Pr Jean-François Rouland

1 à 5% des principes actifs pénètrent dans l'œil et 80% passe en voie systémique. De ce fait, l'ajout d'un conservateur a été pensé afin d'augmenter la pénétration du collyre par un effet cytotoxique et dissolutif sur le film lacrymal. Ainsi, le transfert transcornéen est largement augmenté par l'altération des cellules épithéliales.

Le collyre antiglaucomeux n'est cependant pas plus efficace par ce biais. Que ce soit pour les bêta-bloquants, les prostaglandines ou les associations fixes, les études montrent l'absence de différence en terme d'efficacité sur la PIO entre les produits sans conservateur et avec conservateur.

La tolérance, l'observance et la qualité de vie sont liées et constituent les éléments clés du contrôle de la maladie. Il est donc nécessaire de limiter les effets toxiques irritants freinant cette association clé tout en conservant une efficacité similaire. Les conservateurs, aujourd'hui, ne sont donc pas indispensables.

[9] Aptel F *et al.* The influence of disease severity on quality of eye-drop administration in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(5):700-1.

Table ronde

Modération : Pr Philippe Denis

Quel type de questions, en pratique, doit-on poser pour savoir si le patient est observant dans un intervalle de 5 minutes ?

Les questions ouvertes sont préférées aux questions fermées afin de ne pas biaiser la réponse, ce qui permet aussi au patient de s'exprimer sur son ressenti. Par exemple, la question : « Combien de fois par semaine/par mois oubliez-vous votre traitement ? » doit être préférée à la question classique : « Oubliez-vous votre traitement ? »

La HAS s'appuie-t-elle sur des travaux de recherche pour définir les recommandations officielles décrites précédemment ?

La HAS a tiré ses recommandations sur de nombreux travaux scientifiques publiés dans des revues de haute qualité, offrant une base de bibliographie très vaste.

Que faut-il faire si la surface est altérée alors que le patient ne s'en plaint pas ?

Dans ce cas où la symptomatologie n'est pas au premier plan, il est conseillé de préserver la surface oculaire d'autant qu'une perte de sensibilité de surface est fréquente chez ces patients polytraités. Enfin, il est important de garder à l'esprit que certaines intolérances peuvent être causées par le principe actif seul, en

particulier de nature allergique (eczéma des paupières, conjonctivite folliculaire allergique).

En dehors de la stratégie d'évitement préconisée, est-il possible de proposer des alternatives de type laser ou chirurgie filtrante dans un contexte d'intolérance aux conservateurs ?

Ces deux options sont une bonne indication dans ce contexte d'intolérance aux collyres, qui favorise d'ailleurs une mauvaise observance thérapeutique. Avant la chirurgie filtrante, il faudra veiller à préparer la conjonctive au préalable afin d'obtenir un environnement tissulaire le moins inflammatoire possible. Ainsi, si la pression oculaire n'est pas trop élevée, il est possible de réaliser une fenêtre thérapeutique sans traitement antiglaucomeux topique associé néanmoins à un traitement de surface par des lubrifiants et une hygiène palpébrale parfaite (soins des paupières). Le recours à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et sur une courte période est aussi une alternative aux traitements topiques. Enfin, certains drains/stents micro-invasifs (MIGS), en s'insérant dans l'espace supra-choroïdien (CyPass®, Novartis) ou dans le trabéculum (iStent®, Glaukos), s'affranchissent de ces phénomènes post-opératoires de cicatrisation sous-conjonctivale.