

---

# LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE CERTAINS COLLYRES SUR LA SURFACE OCULAIRE

RAVET O.\*

---

## ABSTRACT

Most ocular solutions enter the eye through the corneal epithelial barrier. In order to pass through this barrier, these hydrosoluble drugs require to be associated with a detergent agent to increase topical efficiency. Although these agents have a preservative action, it was recently demonstrated that, after short or long term use, toxic side effects on the ocular surface will occur.

## RÉSUMÉ

La barrière épithéliale cornéenne est la principale voie d'entrée des collyres dans les tissus oculaires, or la plupart des molécules actives passent difficilement cette barrière en raison de leur hydrosolubilité. Il faut donc les associer à des agents mouillants dotés de propriétés détergentes pour augmenter leur efficacité. Ces agents permettent également la conservation de la stérilité des collyres pour des durées plus ou moins longues. Ces dernières années, il a été démontré que l'utilisation au long cours de ces agents conservateurs dans les collyres présentait un certain danger pour la surface oculaire.

## KEY WORDS :

Benzalkonium chloride, ocular toxicity, conjunctiva, preservatives, eye drops.

## MOTS-CLÉS :

Chlorure de benzalkonium, toxicité oculaire, conjonctive, conservateur, collyre.

.....

\* Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles

## INTRODUCTION

La toxicité des collyres dans la pharmacopée ophtalmologique est principalement liée à la toxicité des conservateurs présents en solution avec le principe actif.

Les conservateurs de collyre exercent leur toxicité en raison d'une forte rémanence locale, le chlorure de benzalkonium (BAK) notamment peut encore être retrouvé entre 48 heures et 9 jours (10) dans les tissus oculaires après instillation d'une seule goutte de collyre et cela en raison d'une demi-vie particulièrement longue (11 heures dans la conjonctive et 20 heures dans l'épithélium cornéen).

En revanche, le principe actif, rarement toxique en solution dans le collyre est fragile et labile, ce qui conduit, pour avoir un effet thérapeutique, à des instillations fréquentes (6).

Les propriétés physico-chimiques des collyres entrent aussi en compte dans la tolérance oculaire et doivent être adaptées; des valeurs de tonicité, de PH et d'osmolarité éloignées des constantes physiologiques des larmes peuvent être source d'irritation.

Une large population de patients ophtalmologiques devant être traités au long cours est concernée par les effets délétères des collyres contenant des conservateurs.

Tout d'abord, les patients présentant un syndrome sec, car moins le collyre est dilué par les larmes, plus il est concentré et toxique. Ensuite, les patients glaucomateux à angle ouvert qui sont soumis à des traitements longs cumulant parfois différents collyres en instillations quotidiennes. Enfin, les porteurs de lentille de contact chez qui il existe un phénomène de "trapping" ou rétention du conservateur sous la lentille.

Par ailleurs tous les patients présentant une pathologie sous jacente de la surface oculaire seront également susceptibles de voir leur état s'aggraver, qu'il s'agisse d'ulcères cornéens, de troubles trophiques et/ ou d'inflammation oculaire chronique (conjonctivite, sclérite...).

## LES CONSERVATEURS DE COLLYRE

Un grand nombre de conservateurs est actuellement présent en association avec un ou plusieurs principes actifs sur le marché pharmaceutique. Les plus utilisés étant:

- Les Ammoniums quaternaires (Chlorure de benzalkonium 0,01%, Polyquad)
- Les sels de Mercure (Thiomersal 0,004%) pouvant provoquer une toxicité épithéliale et des réactions allergiques retardées dans 13 à 47% des cas. (10)
- Les Alcools: Chlorambutanol 0,5% présentant une faible toxicité épithéliale, ils sont dépourvus d'action détergente
- Les Esthers d'acide parahydroxybenzoïques: Méthyl parahydroxybenzoate 0,003%
- Les Amidines: Chlorhexidine
- Les Complexes Hydrochlorés Stabilisés: Purite®

### CHLORURE DE BENZALKONIUM 0,001% (BAK)

Ce conservateur mérite qu'on s'y attarde plus longuement car il est actuellement le conservateur le plus largement utilisé, il est aussi le plus toxique (10). On le retrouve dans la plupart des collyres (Tableau 1). Il s'agit d'un ammonium quaternaire présentant une fonction hydrophile  $NH_4^+$  et une chaîne lipophile permettant de s'intégrer dans les membranes lipidiques des cellules. Le BAK a une action bactéricide et fongicide très efficace par rupture de la membrane externe des microorganismes via une diminution de la tension superficielle; il affecte également la phase de synthèse de l'ADN à 37°C (11).

Grâce à sa structure polaire, le BAK possède une action détergente. En diminuant la tension superficielle à la surface des cellules, il permet d'augmenter la perméabilité de la surface oculaire à l'égard des substances actives auxquelles il est associé dans le collyre. Cette pénétration est encore accrue par une rupture des jonctions intercellulaires de l'épithélium cornéen ainsi que par une altération de la perméabilité vasculaire.

Tableau 1 : Concentration en BAK des collyres.

COLLYRES	CONCENTRATION EN BAK
ALPHAGAN®	0,005%
BETAGAN®	0,005%
COSOPT®	0,0075%
TRUSOPT®	0,0075%
AZOPT®	0,01%
BETOPTIC S®	0,01%
TIMOPTOL®	0,01%
TRAVATAN®	0,02%
LUMIGAN®	0,02%
XALATAN®	0,02%

Le BAK présente une toxicité directe sur les cellules, un effet détergent et hypersensibilisant. La toxicité directe du BAK se manifeste par des phénomènes d'apoptose (avec production de radicaux libres) et/ou de nécrose cellulaire selon la concentration (9) à laquelle les cellules sont exposées. On observe donc une diminution de la densité de cellules de l'épithélium conjonctival et cornéen ainsi que des modifications de l'aspect morphologique de celles-ci (métaplasie) (12). La densité des cellules à mucus est également en diminution ce qui accroît l'instabilité du film lacrymal et aggrave le syndrome sec souvent présent au départ (13).

L'effet détergent se manifeste par la perte des microvillosités épithéliales (5) avec élargissement des espaces extracellulaires ce qui conduit à la perte de l'ancrage des cellules aboutissant à une totale désorganisation de l'épithélium. Une altération de la phase lipidique du film lacrymal par formation de micelles se surajoute ou aggrave le syndrome sec (2).

L'effet hypersensibilisant a été mis en évidence par la migration de cellules inflammatoires dans la conjonctive sous l'action de cytokines (7) ainsi que par la présence de divers marqueurs de l'inflammation à la surface de cellules épithéliales conjonctivales chez des patients sous traitement antiglaucomeux (13). Ces effets sont doses dépendant et augmentent avec la fréquence des instillations (3).

La composante inflammatoire parfois sévère conduit à la prolifération de fibroblastes conjonctivaux et sous-ténoniens produisant un tissu cicatriciel et des phénomènes de kératinisation avec épaissement conjonctival.

## TABLEAU CLINIQUE

Les effets secondaires liés à la toxicité des conservateurs de collyres sont souvent méconnus ou ignorés en raison d'un diagnostic différentiel parfois difficile.

Les phénomènes inflammatoires parfois infra-cliniques conduisent à des réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardées dont la gravité est variable.

On retrouve dans les cas d'hypersensibilité bénigne des signes atypiques comme un syndrome sec avec ou sans larmoiement et break-up time diminué, une simple hyperhémie conjonctivale, une blépharite chronique. On observera souvent une kératite ponctuée superficielle inférieure, une conjonctive fluo-positif surtout en nasal (zone où s'accumule le collyre).

Dans les cas d'hypersensibilité modérée on peut retrouver des conjonctivites allergiques papillaires ou géantopapillaires d'apparition rapide ou retardée.

Enfin dans les cas d'hypersensibilité grave après des traitements prolongés, la toxicité des conservateurs peut conduire à des ulcères cornéens inférieurs ou le plus souvent en inféro-nasal. Certains auteurs ont décrit une toxicité endothéliale (4) avec œdème cornéen.

Des cas de conjonctivite cicatricielle auto-immune ont également été rapportés de même que des pseudopemphigoïdes oculaires (1) après plusieurs années de traitement. L'instillation de

Tableau 2: Fréquence des symptômes et signes oculaires relevés par les patients sous collyres antiglaucomeux avec conservateur (3.469 patients) ou sans conservateur (552 patients) lors de leur première visite (14)

	Collyres sans conservateur	Collyres avec conservateur
<b>Symptômes</b>		
Inconfort lors instillation	17%	43%
Sensation corps étranger	14%	31%
Sensation de brûlure	22%	40%
Sensation d'oeil sec	14%	23%
Larmoiements	14%	21%
Prurit palpébral	10%	18%
Inconfort entre les instillations	36%	61%
<b>Signes</b>		
Rougeur conjonctivale	20%	41%
Follicules conjonctivaux	11%	22%
Keratite ponctuée superficielle	9%	19%
Blépharite antérieure	7%	16%
Meibomite	3%	7%
Eczema palpébral	1%	6%

collyres antiglaucomeux contenant des conservateurs étant la première cause de ce type de lésion s'il existe un terrain génétique prédisposant.

## INCIDENCE DE LA TOXICITÉ OCULAIRE CHEZ LES PATIENTS GLAUCOMATEUX

La fréquence des signes et des symptômes est directement liée au nombre de collyres avec conservateurs utilisés, à la fréquence d'instillation et à la durée du traitement topique. Pisella et coll. (14) ont repris dans une étude prospective sur 4107 patients les principaux signes et symptômes retrouvés suite à l'utilisation chronique de collyres antiglaucomeux contenant des conservateurs par rapport à des collyres sans conservateur (Tableau 2). Il ressort de cette étude entre les deux groupes une nette augmentation des troubles liés à la présence de conservateurs, ces troubles étant majoritairement réversibles après retour à un traitement sans conservateur.

L'observance au traitement étant un problème majeur dans la prise en charge des patients glaucomeux, une diminution de la tolérance au traitement entraîne un moins bon suivi. Il est donc important d'éviter tant que possible les multithérapies cumulant les effets secondaires locaux et généraux.

Dans des modèles in vitro, le BAK inhibe la prolifération de cellules trabéculaires à des concentrations de 0,00002% (6).

Par ailleurs, il a été démontré une toxicité au niveau du trabéculum de patients glaucomeux traités localement, avec des réactions inflammatoires identiques à celles retrouvées dans la conjonctive ce qui tendrait à aggraver le cours même de la maladie glaucomeuse en diminuant la filtration trabéculaire (3).

Nous avons mentionné plus haut, les phénomènes inflammatoires présents à la surface oculaire conduisant à une fibrose des tissus exposés aux conservateurs. Or, le succès de la chirurgie filtrante du glaucome est largement dépendant de la fibrose conjonctivale postopératoire, c'est à dire des phénomènes d'encapsulation de la bulle de filtration et de cicatrisation conjonctivo-épithéliale du volet scléral (4).

Broadway et coll. (8) ont montré que le taux de réussite de la chirurgie filtrante était directement lié au nombre de collyres utilisés et à la durée du traitement local avec conservateurs. Les patients soumis à des traitements topiques intenses ou de longue durée avec conservateurs constituent donc une nouvelle catégorie de patient à risque d'échec de la chirurgie filtrante.

## CONCLUSIONS

Actuellement, le clinicien dispose de nombreux collyres dont il connaît mieux les effets secondaires locaux et systémiques. Le meilleur moyen de limiter ces complications passe par la prévention via l'utilisation de collyres sans conservateur, en évitant quand cela est possible les multi-thérapies et en préférant les collyres à instillation univoque quotidienne.

Cela devrait permettre d'augmenter le confort du patient, l'observance au traitement et d'assurer l'efficacité de la prise en charge et le succès d'une future chirurgie filtrante.

## RÉFÉRENCES

- (1) ANDERS N., WOLLENSAK J. – Ocular pseudophakic glaucoma after topical drug administration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 205: 61-64.
- (2) BAUDOUIN C., DE LUNARDO C. – Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 39-42.
- (3) BAUDOUIN C., PISELLA P.J., FILLACIER K., GOLDSCHILD M., BECQUET F., DE SAINT JEAN M., BECHETOILLE A. – Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and animal study. *Ophthalmology* 1999; 106: 556-563.
- (4) BAUDOUIN C. – Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7: 80-86.
- (5) BERDY G.J., ABELSON M.B., SMITH L.M., GEORGE M.A. – Preservative free artificial tear preparations. Assessment of corneal epithelial effects. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 528-532.
- (6) BRIGNOLE F., AUZERIE O., BAUDOUIN C. – Apoptose et surface oculaire. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26: 299-306.
- (7) BROADWAY D.C., GRIERSON I., O'BRIEN C., HITCHINGS R.A. – Adverse effects of topical antiglaucoma medication. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1437-1445.
- (8) BROADWAY D.C., GRIERSON I., O'BRIEN C., HITCHINGS R.A. – Adverse effects of topical antiglaucoma medication: II: the outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994, 112: 1446-1454.
- (9) DE SAINT JEAN M., BRIGNOLE F., BRINGUIER A.F., BAUCHET A., FELDMANN G., BAUDOUIN C. – Effects of Benzalkonium chloride on growth and survival of conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 619-630.
- (10) DEBBASCH C., BRIGNOLE F., PISELLA P.-J., WARNET J.M., RAT P., BAUDOUIN C. – Quaternary Ammoniums and other preservatives contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 642-652.
- (11) EUN H., CHUNG J.H., JUNG S.Y., CHO K.Y., KIM K.H. – A comparative study of the cytotoxicity of skin irritants on cultured keratinocytes. *Br J. Dermatol* 1994; 130: 24-28.
- (12) MIETZ H., NIESEN U., KRIEGLSTEIN G.K. – The effect of preservatives and antiglaucomatous medication on histopathology of the conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32: 561-565.
- (13) PISELLA P., LALA E., PARIER V., BRIGNOLE F., BAUDOUIN C. – Retentissement conjonctival des conservateurs: étude comparative de collyres bêta-bloquants conservés et non conservés chez des patients glaucomeux. *J Fr. Ophtalmol* 2003; 26: 675-679.
- (14) PISELLA P.J., POULIQUEN P., BAUDOUIN C. – Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 418-423.

.....

*Correspondance et tirés à part:*

Dr O. RAVET  
Service d'Ophtalmologie  
Hôpital Erasme  
Route de Lennik, 808  
B- 1070 Bruxelles  
Téléphone: 02/555.45.14  
Fax: 02/555.67.37  
E-mail: oliravet@hotmail.com