GENERAL REVIEW

TOLERANCE LOCALE DES MEDICATIONS ANTIGLAUCOMATEUSES UN PROBLEME SOUS-ESTIME

*BRESSON-DUMONT H.**

RESUME

Depuis 20 ans, le panel des collyres hypotonisants a révolutionné la prise en charge thérapeutique du glaucome. Les indications chirurgicales ont diminué de façon importante. De nombreux patients sont stabilisés par un traitement médical seul. Pourtant, les études rapportent des intolérances locales dans près de 50% des cas, dont 10% sont sévères. Ces problèmes de tolérance retentissent très souvent sur l'observance. L'intolérance locale est secondaire à un mécanisme immunologique, une toxicité directe ou indirecte. Le substrat immunologique ou allergique est sous-tendu par une hypersensibilité de type I ou IV et ne représente que 3% à 10% des intolérances. L'effet toxique peut être un effet toxique direct : effet cytotoxique pur, pH acide, osmolarité de la solution, photosensibilisation, avec une réaction inflammatoire qui entraîne une réponse cicatricielle au long cours. Cet effet toxique peut être aggravé par un syndrome sec ou une rosacée. Le mécanisme toxique peut être indirect avec une modification de la flore microbienne conjonctivale ou une altération du film lacrymal. Parfois, s'ajoute une obstruction mécanique ou inflammatoire des voies lacrymales. Ces mécanismes sont de mieux en mieux étudiés par l'analyse histologique après empreintes conjonctivales et plus récemment grâce au HRT confocal qui permet une analyse in vivo de la surface oculaire. Il est indispensable de reconnaître ces intolérances afin d'adapter en conséquence la prise en charge thérapeutique, la première piste étant basée sur la diminution ou les suppression des agents conservateurs, les combinaisons fixes, la diminution du nombre des instillations, et le traitement de la surface oculaire en amont.

.....

* *Clinique Sourdille, Nantes*

ABSTRACT

OCULAR INTOLERANCE TO ANTIGLAUCOMA MEDICATIONS IS UNDERESTIMATED

Since about 20 years, the large panel of the antiglaucoma eyedrops has drastically changed the management of glaucoma. Indications for filtering surgery had decreased in frequency. A great number of patients are controlled only by medications. However ocular intolerance and side effects have been reported until in 50% of the cases with 10% of severe manifestations of intolerance. Ocular side effects to topical medications may very often alter compliance. Ocular intolerance had been shown to be secondary to immunological mechanisms and direct or indirect toxicity. The immunological or allergic mechanisms are induced by a type I or IV hypersensibility and only represent 3% to 10% of all the side effects induced by topical medications. Toxic effect can be a direct through different mechanisms: pure toxic effect, acid pH, osmolarity of the solution, photosensibilisation. This will induce inflammatory reaction that will produce fibrosis in the long term. This toxic effect can be worsened by eye dryness or rosacea. Toxicity can also be indirect through an alteration of the conjunctival microbial flora and/or the lacrymal secretion. Concomitant obstruction of the lacrymal ducts may also contribute to this effect. These mechanisms could have been elucidated thank to histological studies from conjunctival mark, and more recently with confocal HRT, which gives an analysis of the ocular surface in vivo. Appropriate and early detection of intolerance to antiglaucoma medications is mandatory to adjust management strategies accordingly. These are based on the suppression or the reduction of conservative agents whenever possible, the use of fixed combinations, the reduction of the number of the instillations and the associated treatment of the ocular surface.

MOTS-CLES

Glaucome, médications antiglaucomateuses, effets secondaires, observance, agents conservateurs, chlorure de benzalkonium, maladies de la surface oculaire

KEY WORDS

Glaucoma, antiglaucoma medications, side effects, compliance, preservative agents, benzlakonium chloride, ocular surface diseases.

Ce manuscrit a fait l'objet d'une communication lors du Symposium organisé par la Société belge d'Ophtalmologie (section francophone) le 26 novembre 2009 sur le thème «Le suivi du patient glaucomateux».

Le glaucome est une neuropathie optique chronique progressive secondaire à une maladie du trabéculum qui nécessite un traitement hypotonisant au long cours.
Parce que les thérapeutiques employées dans ce but sont principalement locales, elles vont modifier progressivement la surface oculaire, alors qu'il existe parfois déjà une pathologie sous jacente de cette surface oculaire. Les modifications locales de la conjonctive peuvent entraîner des intolérances locales, source de mauvaise observance et d'échec d'une éventuelle chirurgie filtrante, qui peuvent donc retentir sur la prise en charge des patients au long cours.
Les études cliniques actuellement disponibles montrent que les traitements hypotonisants sont efficaces et bien tolérés, mais ces études sont généralement effectuées sur de courtes durées allant de quelques mois à 2 ans, alors qu'on oublie souvent que le traitement du glaucome est un traitement de longue durée portant fréquemment sur 2 ou 3 décennies et plus. En outre, comme l'ont montré les grandes études cliniques, il est souvent nécessaire d'associer plusieurs collyres. Ainsi, dans l'OHTS, 40% des patients reçoivent plus d'un collyre au bout de 5 ans de traitement et 9% reçoivent au moins 3 molécules. Dans la CIGTS, 75% des patients glaucomateux ont besoin de plus de deux traitements après deux ans.
Parallèlement, des problèmes de sècheresse oculaire ou une autre maladie de la surface oculaire sont présents chez 15 % à 25% des sujets de plus de 65 ans, indépendamment de tout traitement topique à visée antiglaucomateuse.

EFFETS LES PLUS COURANTS DES COLLYRES: L'ALLERGIE ET LES PHENOMENES TOXIQUES

L'allergie

Tous les collyres peuvent provoquer après quelques jours, une allergie parfois spectaculaire, se présentant sous la forme d'un eczéma de contact, facile à identifier. Ces allergies sont provoquées par une quantité très faible de produit.
On peut aussi rencontrer des réactions moins faciles à identifier, telles que des blépharites,

des inflammations conjonctivales, des réactions discrètes, liées aux médicaments. Celles-ci sont difficiles à relier en pratique courante à la médication instillée, car elles peuvent survenir après plusieurs mois d'utilisation alors que le produit était bien supporté jusqu'à lors. Il peut encore exister des réactions authentiques d'allergie ou d'intolérance après de nombreuses années d'utilisation.
L'allergie peut aussi parfois ne se limiter qu'aux téguments très fins de la partie supérieure des paupières, comme dans l'eczéma de contact.

Les phénomènes toxiques

Les phénomènes toxiques sont plus fréquents, plus discrets et évoluent à bas bruit. La toxicité proprement dite augmente avec le temps et la dose utilisée (contrairement au phénomène allergique qui ne nécessite qu'une faible quantité d'allergène). Les manifestations fonctionnelles en sont variées et sont parfois discrètes : irritation, sensation de brûlures, sensation d'oeil sec, instabilité lacrymale qui simule une sécheresse oculaire.
Sur le plan clinique, on peut retrouver une conjonctivite aspécifique parfois folliculaire, une hyperhémie conjonctivale, une kératite ponctuée superficielle, une blépharite modérée, une atteinte du film lacrymal et éventuellement de la cornée, une rupture précoce du break-up time, une altération du film lacrymal très fréquente avec diminution de la sécrétion lacrymale au test de Shirmer.
Le film lacrymal est particulièrement sensible aux traitements locaux au long cours, en particulier aux agents conservateurs.
Il est plus rare qu'on observe des phénomènes plus graves représentés par des fibroses conjonctivales du cul-de-sac voire un aspect pseudo-pempigoïde, stade ultime d'une réaction inflammatoire importante (1).

QUELLE EN EST LA CAUSE? LES MECANISMES D'INTOLERANCE MEDICAMENTEUSE

1 - Mécanismes immunologiques

Les mécanismes immunologiques représentent 3 à 10 % des réactions d'intolérance ; ils sont souvent très difficiles à identifier car il peuvent être primitifs ou secondaires, souvent indiscernables d'une réaction inflammatoire non spécifique.
Ces mécanismes répondent rarement à un mécanisme d'hypersensibilité immédiat de type 1, mais plutôt à celui d'une hypersensibilité retardée de type 4, avec des combinaisons possibles entre les deux mécanismes.
Les médicaments ont un faible poids moléculaire et ne sont pas immunogènes directement. Pour le devenir, ils doivent former avec les protéines du sujet, des conjugués stables qui seront alors sensibilisants ; ils se comportent comme des haptènes. Parfois c'est un métabolique ou un produit de dégradation voire une impureté qui constitue l'haptène.
Les manifestations en sont essentiellement palpébrales prenant le masque de blépharites sévères.

2 - Irritation et effet toxique

Certains médicaments sont uniquement irritants par un effet cytotoxique pur ou lié à leur PH, à l'osmolarité de la solution ou même à une photo sensibilisation. D'autres substances peuvent être allergisantes à faible concentration et irritantes à fortes doses (2,3).
La toxicité du produit peut entraîner la nécrose des cellules cornéo-conjonctivales ou induire une cascade de mécanismes actifs aboutissant à leur dégénérescence par apoptose. Il s'ensuit une réaction inflammatoire réactionnelle se traduisant sur un mode cicatriciel plutôt qu'immunologique. Le mode souvent chronique de ces effets irritatifs conduit à long terme à une infiltration permanente par des cellules inflammatoires et des fibroblastes.
Les effets toxiques peuvent se manifester dès le premier contact, mais ils apparaissent cependant le plus souvent après une dose cumulée de plusieurs semaines voire années ou n'apparaître que sur une surface oculaire déjà altérée.

3 - Mécanisme de toxicité indirecte

Il peut exister une toxicité indirecte qui se développe par le biais d'une modification de la flore microbienne conjonctivo-palpébrale et qui est surtout retrouvée avec les antibiotiques, les

antiviraux ou les corticoïdes. Ces molécules favorisent les infections bactériennes ou mycotiques en sélectionnant les germes ou en abaissant les défenses immunitaires locales. On retrouve alors des blépharites et des conjonctivites. Certains effets passent par une altération du film lacrymal qui perturbe indirectement la surface oculaire.
Plus rarement, ces mécanismes de toxicité indirecte engendrent une obstruction des voies lacrymales par un mécanisme inflammatoire ou immunologique qui lui même induit des modifications du drainage lacrymal et de la flore microbienne.

4 - Les agents conservateurs

Les agents conservateurs sont utiles pour lutter contre la contamination des flacons par des germes pathogènes mais, à ces concentrations bactériostatiques, ils sont aussi toxiques pour la surface oculaire.
Les deux grandes classes d'agents conservateurs actuellement employés sont les dérivés mercuriels et les ammoniums quaternaires, et plus accessoirement la chlorhexidine, le parahydroxy benzoate de Méthyle (PARABEN) ou les dérivés alcooliques. Les dérivés mercuriels sont maintenant abandonnés.
La très grande majorité des collyres employés aujourd'hui sont conservés avec un ammonium quaternaire. Le chef de file en est le chlorure de benzalkonium (BAC) qui est utilisé à des concentrations variant de 0.004% à 0.02% suivant les collyres. Les effets toxiques des ammoniums quaternaires sont les mieux étudiés ; il sont d'ailleurs connus depuis très longtemps (1941 pour le BAK).
Le chlorure de benzalkonium est capable d'induire des phénomènes allergiques, toxiques directs sur les cellules épithéliales et les cellules à mucus (goblet cells) de la surface oculaire, même à très faible concentration et d'engendrer secondairement des réactions inflammatoires et une toxicité indirecte sur le film lacrymal par un effet détergent. Le BAC possède en effet des propriétés surfactantes par le biais desquelles il dissout la phase lipidique du film lacrymal et induit une sécheresse oculaire qualitative (4,5).
De nombreuses études histologiques ont mis en évidence la toxicité du BAC.
Sur une culture de cellules de conjonctive normale que l'on imprègne pendant 15 minutes de BAC 0,01%, qui est la concentration de la plupart des collyres employés, on observe après quelques minutes seulement, une rétraction de toutes les cellules associée à une rupture de toutes les jonctions intercellulaires qui aboutit à la mort des cellules en quelques heures (6,7). Ceci provoque au long cours une réaction inflammatoire importante avec une stimulation et un renouvellement des cellules en permanence caractérisant l'inflammation chronique.

Les agents conservateurs améliorent la pénétration des collyres en raison de la rupture des membranes intercellulaires de la cornée. Ils ont donc un effet pharmacocinétique sur la pénétration des molécules dans la chambre antérieure, mais cet effet n'améliore cependant pas l'efficacité de la molécule instillée sur la pression intra-oculaire car il n'augmente pas la saturation des récepteurs. Il a été prouvé d'ailleurs que les collyres avec et sans agent conservateur avaient une efficacité comparable.
Les agents conservateurs peuvent donc être évités et n'altéreront pas l'efficacité du collyre.

CONSEQUENCES DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE

De nombreuses études ont montré que *l'observance* était beaucoup plus faible que l'on ne pensait dans les maladies chroniques. La pathologie glaucomateuse n'échappe pas à cette règle (8). Au regard des différentes études, l'observance aux médications antiglaucomateuses ne serait en effet que de 50 à 75%. Or la tolérance médicamenteuse est un des grands facteurs qui retentissent sur l'observance. Il a été montré, d'ailleurs que la détérioration du nerf optique était plus importante et la maladie plus évolutive, en cas d'effets secondaires plus importants, phénomène certainement lié à une mauvaise observance (9). En outre, les effets secondaires des collyres diminuent la qualité de vie des patients.

La chirurgie du glaucome chez des patients multitraités par collyres donne actuellement de moins bons résultats qu'il y a quelques années,

lorsque les patients étaient moins traités et opérés plus tôt. Le rôle des collyres antiglaucomateux a été prouvé. Le risque d'échec est plus important après 4 ans de traitement en cas de monothérapie et de 1 an seulement si 2 collyres ou plus ont été utilisés (6).
En effet, l'inflammation chronique due aux collyres aboutit à une fibrose des bulles de filtration qui sont plus aplaties, moins fonctionnelles, encapsulées ; ces phénomènes sont liés aux dépôts de bandes de collagène dans la conjonctive, lequel collagène mature est imperméable à l'humeur aqueuse (10).
Ces phénomènes de fibrose sont directement liés à l'état inflammatoire qui a préexisté à la chirurgie.
Il a été montré que la richesse en infiltrats inflammatoires et le niveau d'inflammation sont proportionnels la quantité de traitement, à la quantité de conservateurs ainsi qu' à la durée du traitement (11). En immuno-marquage, on retrouve un fort pourcentage de cellules exprimant les antigènes HLADR, qui sont des marqueurs de l'inflammation conjonctivale sur les yeux multitraités, par rapport aux contrôles ou aux patients sous monothérapie (12).

En bref...

Les mécanismes sont intriqués : allergie, toxicité, kératite, œil sec, inflammation conjonctivale chronique.
La sensibilité aux conservateurs est variable suivant les patients, les patients les plus sensibles étant ceux qu présentent déjà une symptomatologie de sécheresse oculaire. Certains développent une intolérance très rapide, d'autres plus tardive, en fonction de la quantité de produit, du temps d'exposition et de la sensibilité initiale. Les effets toxiques des collyres peuvent donc avoir des conséquences importantes sur les yeux et la qualité de vie des patients.

COMMENT PEUT-ON Y REMEDIER ?

Il est désormais possible de limiter au maximum l'utilisation des conservateurs, de traiter le facteur sécheresse oculaire et de préparer la conjonctive avant une chirurgie du glaucome.
L'effet des **conservateurs** est variable d'un patient à l'autre, principalement en rapport avec la quantité et la durée du traitement mais aussi surtout en fonction de l'état antérieur.

Une récente étude conduite en France sur un large échantillonnage de patients glaucomateux (5000 patients) traités par des collyres sans conservateurs ou des collyres avec conservateurs, a révélé que tous les symptômes étaient significativement augmentés lorsqu'un agent conservateur était utilisé et se traduisaient par des picotements, une sensation de sécheresse, un larmoiement, un prurit, une hyperhémie conjonctivale, etc... Outres les signes fonctionnels, l'examen objectif montrait aussi une augmentation significativement plus importante d'hyperhémie conjonctivale, de follicules conjonctivaux, et de lésions de kératite ponctuée superficielle. Les symptômes étaient en outre nettement corrélés au nombre de traitements instillés (13).

Une autre étude européenne réalisée sur 9658 patients est venue corroborer ces résultats tant au niveau de la surface oculaire que sur les paupières. Jeanen et coll retrouvaient de la même façon une nette prévalence de troubles de la surface oculaire chez les patients traités par collyres conservés, et le caractère réversible, au moins partiellement de cette toxicité, allant de paire avec une amélioration clinique et fonctionnelle lors d'un changement pour une formulation sans conservateur (14).

En utilisant un score basé sur les symptômes ressentis par les patients, une étude américaine conduite sur 101 patients glaucomateux traités par des collyres anti-glaucomateux a montré que 59% d'entre eux présentaient des symptômes en rapport avec une atteinte de la surface oculaire. Non seulement, l'altération du break-up time était constante et proportionnelle aux symptômes, mais aussi les signes étaient d'autant plus marqués que les patients instillaient plus de collyres (15).

Les conservateurs sont donc très clairement responsables cliniquement de nombreux signes fonctionnels. Leur éviction est donc préférable toutes les fois où cela est possible. Malheureusement, encore trop peu de molécules sont disponibles aujourd'hui en formulation non conservée, à l'exception des bêta bloquants et d'une association fixe (Cosopt®). Une autre piste de recherche repose sur l'utilisation de combinaisons fixes.

De plus en plus de combinaison fixes sont à notre disposition et pratiquement toutes ont comme base le timolol. La concentration de conservateur dans les associations fixes est identique à la concentration en BAC de la molécule additionnée au timolol, ce qui fait une économie de 0,01% de BAC. Cette économie n'est pas négligeable comme on l'a vu précédemment avec les résultats du BAC en culture cellulaire. Pour plusieurs combinaisons fixes, la tolérance est meilleure dans les études cliniques que la molécule seule sans timolol (16). Quoiqu'il en soit, la tolérance des combinaisons fixes est rarement moins bonne, ce qui est un bon atout pour améliorer la compliance au traitement.
On a vu précédemment que les collyres aggravaient la sécheresse oculaire, principalement en raison de l'effet du BAC, alors que la sécheresse oculaire augmente déjà avec l'âge de 1 à 33% en fonction de la population étudiée.

Il faut donc prendre en compte tous les symptômes préexistants chez un patient avant de le traiter pour son glaucome : une sécheresse oculaire, une blépharite, une allergie sont les signes d'une inflammation infra clinique préexistante et doivent être prises en compte. Pour améliorer les résultats de la **chirurgie filtrante,** on sait maintenant qu'il faut préparer la surface oculaire avant la chirurgie, pour diminuer l'inflammation locale préexistante. Il a été démontré que la diminution des collyres conservés (avec ajoute si nécessaire d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale) et la prescription de fluorométholone pendant 15 jours à 1 mois avant la chirurgie, diminuait de façon significative les risques d'obstacle externe (17). On peut ainsi diminuer significativement l'inflammation conjonctivale, en particulier le pourcentage des cellules exprimant les antigènes de HLADR.
En post opératoire, il faut être très vigilant sur l'aspect de la conjonctive en regard de la bulle de filtration. La présence d'une hyperhémie importante, d'un aspect de double vascularisation, de vaisseaux en tire-bouchon, de signes de prolifération fibroblastique nécessite un traitement anti-inflammatoire renforcé pour éviter la création d'un obstacle externe à la filtration.

Dans les années à venir, on peut espérer que davantage de collyres non conservés seront mis sur le marché, comme ce sera le cas d'une prostaglandine sans agent conservateur qui sera sous peu disponible en Europe.
Des recherches sont aussi en cours pour utiliser d'autres agents conservateurs comme l'émulsion cationique qui serait mieux tolérée (18).

CONCLUSION

Les effets secondaires des collyres hypotonisants restent largement sous-estimés et contribuent à la mauvaise tolérance des traitements. Un large éventail d'effets secondaires a été décrit allant de l'inflammation conjonctivale infra clinique à la réaction immédiate impressionnante. La toxicité des collyres semble principalement liée à la concentration de BAC, agent conservateur utilisé dans pratiquement tous les collyres hypotonisants. Les études histologiques ont confirmé leurs effets toxiques sur la surface cornéo-conjonctivale et le développement d'une inflammation chronique, comme en témoignent les modifications immunologiques et les infiltrats inflammatoires dans les yeux multi traités.
Les conséquences en sont une mauvaise compliance, une diminution potentielle de la qualité de vie et une augmentation du risque d'échec de la chirurgie filtrante.
Ces effets doivent être reconnus pour être pris en charge. Ils peuvent être significativement diminués par l'utilisation de collyres non conservés et de combinaisons fixes. Le traitement des maladies de la surface oculaire sous jacentes reste ben entendu indispensable.

REFERENCES

(1) SCHWAB I.R., LINBERG J.V., GIOIA V.M., BENSON W.H., CHAO G.M. – Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. Ophthalmology 1992; 99:197-202
(2) WILSON F.M. – Adverse external ocular effects of topical opthtalmic medications. Surv Ophthalmol 1979; 24: 57-88
(3) BARLETT J.D., JAANUS S.D. – Clinical ocular pharmacology. Washington : Elsevier, 1995
(4) GOBBELS M., SPITZNAS M. – Influence of artificial tears on corneal epithelium in dry-eye syndrome. Graefes. Arch Clin Exp Ophthalmol 1989;227:139-41.

(5) BAUDOUIN C. – Allergic reaction to topical eyedrops. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5:459-63.
(6) 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; 112:1446-54.
(7) PISELLA P.J., DEBBASCH C., HAMARD P., CREUZOT-GARCHER C., RAT P., BRIGNOLE F., BAUDOUIN C. – Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45:1360-8.
(8) KASS M.A., MELTZER D.W., GOREDON M. – A miniature compliance monitor for eyedrop medication. Arch Ophthalmol. 1984;;102:1550-4.
(9) DENIS P. – Medical outcomes of glaucoma therapy from a nation-wide representative survey. Clin Drug Invest 2004;24:343-52.
(10) LABBE A., DUPAS B., HAMARD P., BAUDOUIN C. – In vivo confocal microscopy study of blebs after filtering surgery. Ophthalmology. 2005; 112:1979.
(11) BAUDOUIN C., GARCHER C., HAOUAT N., BRON A., GASRAUD P. – Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. Ophthalmology. 1994; 10:454-60.
(12) BAUDOUIN C., LIANG H., BREMOND-GIGNAC D., et al. – CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/ T(H)2 in ocular surface disorders. J Allergy Clin Immunol. 2005 ;116: 614-9.
(13) PISELLA P.J., POULIQUEN P., BAUDOUIN C. – Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. Br J Ophthalmol. 2002; 86:418-23.
(14) 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; 17:341-9.
(15) LEUNG E.W., MEDEIROS F.A., WEINREB R.N. – Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J Glaucoma. 2008;17:350-5.
(16) HOMMER A. – Ganfort investigator group. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. Eur J Ophthalmol 2007; 17:53-62
(17) BAUDOUIN C., NORDMANN J.P., DENIS P., CREUZOT-GARCHER C., ALLAIRE C., TRINQUAND C. – Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002; 240:929-35.
(18) LIANG H., BAUDOUIN C., FAURE M.O., LAMBERT G., BRIGNOLE-BAUDOUIN F. – Comparison of the ocular tolerability of a latanoprost cationic emulsion versus conventional formulations of prostaglandins: an in vivo toxicity assay. Mol Vis. 2009; 15:1690-9.

.....

Correspondance et tirés-à-part
Dr Hélène BRESSON-DUMONT
Clinique Sourdille
8, rue Camille Flammarion
44000 NANTES
France
Email: h.bd@free.fr