

Thérapeutiques anti-glaucomeuses et surface oculaire

Anti glaucomatous treatments and ocular surface

Houda Lajmi, Wady Ben Jalel, Wassim Hmaied, Amin Zahaf, Besma Ben Achour, Lamia El Fekih

Service d'ophtalmologie - hôpital des forces de sécurité interne, La Marsa, Tunis

R É S U M É

Introduction : les traitements anti glaucomateux interagissent avec la surface oculaire et peuvent induire son altération pouvant affecter les résultats thérapeutiques

But : décrire les interactions entre la surface oculaire et les anti-glaucomeuses et proposer des conduites pratiques permettant de prévenir et gérer ce problème.

Méthodes : étude rétrospective portant sur 100 patients atteints d'un glaucome primitif à angle ouvert traités par des collyres anti-glaucomeux avec conservateurs. Nous avons procédé à un interrogatoire minutieux avec un examen des annexes et de la surface oculaire. Tous nos patients ont eu un test de Schirmer I et une évaluation du break up time.

Résultats : Nous avons eu recours à une monothérapie dans 46% , une bithérapie dans 36% , une trithérapie dans 11% et à une quadrithérapie chez 7% des patients. Les bêta bloquants étaient statistiquement liés à la survenue d'hyperhémie conjonctivale ($p=0.014$), à l'altération du BUT ($p=0.001$) et à un test de Schirmer ≤ 5 mm ($p=0.0001$). Les analogues de prostaglandines sont statistiquement liés à un test de Schirmer ≤ 5 mm ($p=0.02$). L'utilisation de plus de deux anti glaucomateux était liée à la sévérité des signes.

Conclusions : les anti glaucomateux agissent sur la surface oculaire par plusieurs mécanismes : réaction allergique, toxicité directe et indirecte de leurs principes actifs et par le biais des conservateurs. Ces effets sont majorés par les anomalies préalables et entraînent une altération de la qualité de vie aboutissant à une mauvaise observance au traitement.

M o t s - c l é s

Glaucome, surface oculaire, médicaments anti glaucomateux, agents conservateurs, chlorure de benzalkonium.

S U M M A R Y

Background: the antiglaucomatous treatments interact with the ocular surface and can induce its alteration which may affect the therapeutic results

Aim : to describe the interactions between the ocular surface and anti-glaucoma medications and to propose practical attitudes to prevent and manage this issue.

Methods: a retrospective study about 100 patients with a primary opened angle glaucoma treated with anti-glaucomeous drops containing preservatives. We performed an exhaustive examination of the ocular surface with fluorescein instillation to search superficial punctate keratitis and to evaluate the break up time. All patients had a Schirmer test I.

Results: our patients were under monotherapy in 46% , two medications in 36%, three medications in 11% and four medications in 7% . Beta-blockers were statistically related to the conjunctival hyperaemia ($p = 0.014$), BUT alteration ($p = 0.001$) and Schirmer test ≤ 5 mm ($p = 0.0001$). Prostaglandin analogues were statistically related to a Schirmer test ≤ 5 mm ($p = 0.02$). The use of more than two anti-glaucomeous medications was linked to the severity of the clinical signs.

Conclusions: anti glaucoma drops affect the ocular surface through several mechanisms: allergic reaction, direct and indirect toxicity of the active agents as well as their preservatives. The risk is increased by the prior ocular surface abnormalities in these patients. This disease influences the quality of life and leads to poor adherence to treatment.

Key - w o r d s

Glaucoma, ocular surface, antiglaucoma medications, preservative agents, benzalkonium chloride

Le glaucome est une maladie chronique qui constitue la troisième cause de cécité dans les pays développés après la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la rétinopathie diabétique (1).

Le traitement médical est le plus souvent indiqué de première intention. Il est susceptible de provoquer une véritable maladie de la surface oculaire. Les facteurs de risque de cette atteinte sont essentiellement la durée prolongée du traitement, les associations médicamenteuses, la présence de conservateurs et l'âge souvent avancé des patients ayant fréquemment une atteinte préalable de la surface oculaire.

La gêne ressentie par le patient retentit sur sa qualité de vie et son observance au traitement. En effet, l'intolérance locale représenterait la 3ème cause de mauvaise observance (1,2).

Le but de notre travail est d'étudier les interactions entre la surface oculaire et les anti-glaucomeux et de proposer des conduites pratiques permettant de prévenir et de gérer ce problème.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 100 patients porteurs d'un glaucome primitif à angle ouvert, traités par des collyres anti-glaucomeux contenant des conservateurs colligés au service d'ophtalmologie de l'hôpital des forces de sécurité intérieure.

Nous avons procédé à un interrogatoire minutieux inspiré du questionnaire de l'Ocular Surface Disease Index (OSDI) à la recherche de signes en faveur d'une maladie de la surface oculaire et préciser leur sévérité.

L'examen des annexes et de la surface oculaire a compris l'évaluation de l'état des paupières, de la fonction meibomienne, du degré d'hyperhémie conjonctivale et la recherche de plis conjonctivaux classés selon la classification de Lipcof.

Nous avons procédé à l'instillation de fluorescéine chez tous nos patients à la recherche d'une kératite ponctuée superficielle (KPS) classée selon l'échelle d'Oxford, et afin d'évaluer le break up time (BUT).

Tous nos patients ont également bénéficié d'un test de Schirmer I. L'obtention au test de Schirmer d'un résultat ≤ 5 mm après 5 min, l'existence de KPS et de plis de la conjonctive constituent des signes de sévérité du syndrome sec.

L'étude statistique a été réalisée par le logiciel SPSS (version 21). Toutes les données quantitatives ont été exprimées en moyenne et les variables qualitatives en pourcentages analysés en utilisant le test de Chi-2. Les comparaisons des moyens ont été effectuées en utilisant le test t de Student.

La corrélation entre les variables continues a été analysée à l'aide de l'analyse de Pearson. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives

RÉSULTATS

L'âge moyen des patients a été de 63 ans variant entre 56 ans et 82 ans avec un sex ratio de 1.94 (66 hommes et 34 femmes). 55% de nos patients étaient hypertendus et 32% diabétiques. Les antécédents de blépharite ont été notés dans 13% des cas. La durée moyenne d'évolution du glaucome primitif à angle ouvert était de 6 ans. 46 % des patients étaient sous monothérapie, 36% sous bithérapie, 11% sous trithérapie et 7% sous quadrithérapie. Les molécules utilisées sont résumées dans le tableau 1. 30% des malades recevaient des agents mouillants.

Tableau 1 : répartition des patients selon le traitement médical

Nombre de molécules	Pourcentage	Type de molécule	Pourcentage
Monothérapie	46%	BB	12%
		PG	32%
		IAC	2%
Bithérapie	36%	BB+PG	16%
		PG+IAC	10%
		BB+IAC	7%
		PG+ALPHA2	2%
		BB+ALPHA2	1%
Trithérapie	11%	PG+IAC+BB	8%
		ALPHA2+IAC+BB	1%
		PG+IAC+ALPHA2	1%
		BB+PG+ALPHA2	1%
Quadrithérapie	7%	BB+PG+ALPHA2+IAC	7%

BB : Béta-bloquants

PG : Analogues de prostaglandine

IAC : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

ALPHA2 : Analogues de l'alpha 2 mimétiques

L'interrogatoire a révélé des signes irritatifs dans 5% des cas et intermittents dans 16% des cas et absent dans 79% des cas.

L'examen des paupières a retrouvé une blépharite dans 17% des cas. Le pli conjonctival a été classé Lipcof 1 dans 97% des cas et Lipcof 2 dans 3% des cas avec une hyperhémie conjonctivale chez 27% des patients. La présence d'une KPS a été notée dans 25% des cas et classée selon Oxford I dans 92% des cas.

Le BUT était altéré dans 45% des cas. Le test de Schirmer est pathologique dans 100% des cas, il est supérieur à 5 mm à 5 min pour 37.3% et inférieur ou égal à 5mm dans 62.7% des patients.

Chez nos patients, le syndrome sec a été observé surtout avec les bêta-bloquants, les analogues des prostaglandines et lors d'associations médicamenteuses. En effet, en ce qui concerne les patients sous prostaglandine, la symptomatologie a été souvent

intermittente (76%), le pli conjonctival a été Lipcof 1 dans 97% des cas, le BUT a été altéré dans 22% des cas et la KPS essentiellement Oxford I a été retrouvée dans 16% des cas. Sous beta bloquants, le pli conjonctival a été Lipcof 1 dans 100% des cas, le BUT a été altéré dans 45% des cas et la KPS a été classée Oxford I dans 18% des cas. Pour nos patients sous inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les anomalies de surface ont rarement été mises en évidence alors qu'en association avec les bêta-bloquants, il y a eu une aggravation du syndrome sec (tableau 2).

Les signes fonctionnels n'étaient pas significativement associés au type de la monothérapie. Les bêta bloquants étaient statistiquement liées à la survenue d'hyperhémie conjonctivale ($p=0.014$), à l'altération du BUT ($p=0.001$) et à un test de Schirmer ≤ 5 mm ($p=0.0001$). Les analogues de prostaglandines étaient statistiquement liés à un test de Schirmer ≤ 5 mm ($p=0.02$). L'utilisation des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique n'est liée à aucun signe clinique.

En cas de trithérapie et de quadrithérapie, les anomalies de la surface oculaire étaient souvent présents et sévères (tableau 2). Leur utilisation est statistiquement liée à la présence de signes de sévérité du syndrome sec ($p=0.001$).

DISCUSSION

Les anomalies de la surface oculaire constituent un problème courant chez les patients traité par des anti-glaucomeux. En effet, pour plusieurs auteurs, elles seraient présentes dans plus de 40 % des cas (tableau 3) (2-6). Ces anomalies varient de quelques altérations du film lacrymal ou inconfort oculaire jusqu'à une véritable sclérose post-inflammatoire.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes ont été décrits (7,8). L'hypersensibilité retardée de type IV, rarement l'hypersensibilité immédiate de type I sont

impliquées dans 3 à 10% des atteintes (7). Elles donnent des symptômes difficiles à relier à la médication instillée et peuvent survenir après plusieurs mois d'utilisation alors que le produit était bien supporté jusqu'alors.

Tableau 3 : incidence des anomalies de la surface oculaire chez les patients traités par des anti-glaucomeux

Auteurs	Incidence
Leung et al[3]	59%
Fechtner et al [4]	48.4%
Garcia-Feijoo et al[5]	59.2%

Les lésions provoquées sont essentiellement palpébrales à type de blépharites et d'eczéma de contact.

Le deuxième mécanisme est la toxicité qui résulte des propriétés cytotoxiques pures de ces traitements, de leur pH, de leur osmolarité ou même après leur photosensibilisation (2). Ces phénomènes aboutissent à une nécrose des cellules cornéo-conjonctivales ou à une dégénérescence par apoptose donnant une infiltration permanente de la conjonctive par des cellules inflammatoires et des fibroblastes (2).

La symptomatologie qui s'en suit peut apparaître dès le premier contact, à la différence des réactions immunologiques qui demandent une sensibilisation préalable. Cependant, le plus souvent, les signes apparaissent après une dose cumulée, plusieurs semaines, mois ou même années d'utilisation. Ils peuvent également n'apparaître que sur des surfaces oculaires déjà altérées.

Les agents conservateurs constituent un autre élément déterminant dans la physiopathologie (2,8). Ces molécules empêchent la contamination microbienne d'un flacon après son ouverture et évitent la dégradation du produit actif.

Tableau 2 : répartition des symptômes et des données de l'examen clinique selon le traitement médical en cours

Classe thérapeutique	Symptômes permanents	Schirmer ≤ 5 mm	Hyperhémie conjonctivale	BUT altéré	KPS
BB	9%	77%	27%	45%	18%
PG	9%	37%	22%	22%	16%
IAC	0%	0%	0%	0%	0%
BB+PG	6%	62%	37%	31%	0%
BB+IAC	0%	66%	57%	71%	43%
BB+ALPHA2	0%	0%	0%	0%	0%
PG+ALPHA2	0%	0%	0%	50%	50%
PG+IAC+BB	12%	90%	25%	75%	62%
ALPHA2+IAC+BB	0%	100%	66%	100%	100%
PG+IAC+ALPHA2	0%	20%	0%	0%	0%
BB+PG+ALPHA2	14%	5%	0%	0%	0%
BB+PG+ALPHA2+IAC	14%	100%	43%	85%	71%

BB : Béta-bloquants
 PG : Analogues de prostaglandine
 IAC : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
 ALPHA2 : Analogues de l'alpha 2 mimétiques

Cependant, même à de faibles concentrations, ces conservateurs ne sont pas anodins et peuvent être responsables de modifications cellulaires conjonctivales. Les ammoniums quaternaires et en particulier le chlorure de benzalkonium (BAC) sont les conservateurs les plus utilisés dans les collyres. Le BAC entre dans la composition de la quasi-totalité des collyres anti-glaucomeux et est directement cytotoxique pour les cellules épithéliales. De plus, à cause de ses propriétés de surfactant, il entraîne une sécheresse oculaire qualitative.

Les collyres hypotonisants sont souvent très longtemps tolérés par les patients malgré les altérations cliniques importantes de la surface oculaire. La diminution de la sensibilité cornéenne due à ces traitements contenant des conservateurs pourrait expliquer en partie cette discordance entre l'absence de symptômes et les altérations tissulaires (9). Le BAC est directement incriminé dans l'altération de la sensibilité cornéenne en bloquant la fonction du canal calcique présent à la surface de l'axone. De même, Baratz et Martone ont démontré, grâce à des études morphologiques, une diminution significative du nombre et de la densité des plexus nerveux cornéens sous-épithéliaux chez les patients traités avec des collyres contenant des conservateurs (10,11).

Tous ces mécanismes sont incriminés dans la survenue de modifications au niveau de la cellule conjonctivale à type de surexpression de marqueurs inflammatoires ou de leurs récepteurs, de diminution de l'activité des cellules à mucus ou encore de production de radicaux libres entraînant l'apoptose (12,13).

D'autre part, La population des patients glaucomeux est prédisposée à développer une pathologie de surface indépendamment de la toxicité médicamenteuse car il s'agit souvent de sujets âgés avec des troubles de la surface oculaire préexistants. En effet, après 65 ans, environ 14.4% des patients ont un syndrome sec oculaire (14). D'ailleurs, dans notre série, nous avons trouvé des antécédents de blépharite dans 13% des cas avec un syndrome sec dans 15% des cas.

D'autre part, la qualité de la surface oculaire interfère avec le traitement du glaucome. En effet, La symptomatologie du syndrome sec altère la qualité de vie de ces patients et aboutit à une mauvaise observance du traitement (3ème cause) (2,15-17), la perte de son efficacité et donc sa modification. Ceci a été le cas chez 38% des patients, selon Van Went et al (1). Dans notre série, nous avons été amenés à modifier le traitement dans 15 cas avec un changement de collyre dans 4 cas, indication d'un traitement par laser dans 6 cas et d'un traitement chirurgical dans 5 cas. D'autre part, les anti-glaucomeux et leurs conservateurs, surtout en cas de multi-thérapies, peuvent influencer les résultats du traitement chirurgical par l'inflammation conjonctivale chronique et la réponse cicatricielle augmentée

aboutissant à une fibrose de la bulle de filtration et donc à un échec de la chirurgie filtrante (2,15,16).

Alors quelles recommandations découlent de l'étude de l'interaction complexe entre le traitement anti-glaucomeux et la surface oculaire ?

- D'abord, l'évaluation minutieuse et systématique de la surface oculaire est indispensable avant la mise sous traitement et pendant le suivi de tout patient glaucomeux.

- Dans le choix du traitement, il faut opter pour les conservateurs les moins toxiques (Purite®, SofZia®, Polyquad®)(18) ou mieux les collyres sans conservateurs (monodose ou flacons spéciaux) dont le nombre ne cesse d'augmenter (19).

- Il faut également préférer les collyres efficaces sur 24 heures ou encore les associations fixes qui permettent de réduire cette exposition toxique.

- Il faut guetter et traiter précocement une pathologie de surface associée par l'utilisation de substituts lacrymaux permettant une compensation du manque ou de la mauvaise qualité des larmes et une dilution des facteurs inflammatoires. Les insuffisances meibomiennes et les blépharites peuvent être gérées dans un premier temps par l'hygiène palpébrale et les lubrifiants contenant éventuellement des lipides.

- En cas d'inefficacité ou de forme sévère, un traitement antibiotique local voire général (des cyclines par voie orale) peut être utile.

- Grâce au progrès dans la compréhension de la physiopathologie des pathologies de surface, le rôle primordial de l'inflammation est actuellement bien établi. Le traitement des formes sévères fait appel aux collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens sans conservateurs, corticoïdes à faible pénétration intraoculaire ou ciclosporine A.

- Les réactions allergiques aiguës parfois spectaculaires et les phénomènes allergiques chroniques participant à l'entretien du cercle vicieux inflammatoire et doivent également être traités (2).

- On peut avoir recours aux IAC par voie orale pour passer un cap difficile d'atteinte sévère de la surface oculaire.

- Le laser est une autre alternative intéressante pour réduire la part médicamenteuse de l'atteinte de la surface oculaire (20).

- La préparation de la surface oculaire à la chirurgie filtrante est un élément clé dans le succès de la chirurgie. On préconise l'arrêt des collyres conservés avec un relais par un traitement hypotonisant per os et l'association d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien voire stéroïdien afin de réduire l'inflammation de la surface oculaire en préopératoire. Cette chirurgie s'effectuera au mieux à l'aide d'antimétabolites (Mitomycine C) surtout en cas de multi-thérapie.

Les traitements anti-glaucomeux engendrent des altérations variables de la surface oculaire et cette

dernière influence la prise en charge thérapeutique du glaucome. Malgré ces interactions complexes, La préservation de la surface oculaire est possible dans la prise en charge au long cours du glaucome, moyennant une bonne gestion des bénéfices et des risques des différents traitements.

Nous devons donc retenir que l'appréciation de la surface oculaire fait partie intégrante de l'examen du glaucomeux.

Références

1. Van went C, Brasnua E, Hamard AP, Baudouin C, Labbe A. Influence des pathologies de la surface oculaire sur le traitement du glaucome. *J Fr Ophtalmol* 2011 ;34 :230-7
2. Labbe A, Baudouin C. Le traitement du glaucome chez les patients atteints de syndrome sec oculaire. *J Fr Ophtalmol* 2010 ;33 : 285-90
3. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17: 350-5.
4. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart J, Stewart W, Jasek M. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010 ; 29 : 618-21.
5. Garcia-Feijoo J, Sampaolesi JR .A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2012;6 :441-6
6. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1593-601
7. Bresson-Dumont H. Tolérance locale des médicaments anti glaucomeux un problème sous-estimé. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2010;315:47-53
8. Aydin Kunka S, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, Sengor T, Olcaysu OO. The effects of topical anti glaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study. *J Ophthalmol* 2014; 2014:1-8
9. Van went C , Alalwania H, Brasnua E, et al. Évaluation de la sensibilité cornéenne chez les patients traités médicalement pour un glaucome ou une hypertension oculaire. *J Fr Ophtalmol* 2011; 34: 684- 90
10. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical anti glaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147:725-35
11. Baratz K H, Nau CB, Winter EJ, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea* 2006;25:1046-52.
12. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops : implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008 ; 86 : 716-26.
13. Debbasch C, Pisella PJ, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Évaluation de la production radicalaire sur empreintes conjonctivales de patients traités au long cours par des collyres antiglaucomeux ou porteurs de lentilles de contact. *J Fr Ophtalmol* 2000 ; 23 : 239-44.
14. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
15. Chawla A, MC Galliard JN, Batterbury M. Use of eyedrops in glaucoma: how can we help to reduce non-compliance? *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:464.
16. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1446-54.
17. Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health qual life outcomes* 2003; 1 : 75
18. Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea* 2008 ;27:339-4
19. Katz G, Springs CL, Craven ER, Montecchi-Palmer M. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost .*Clin Ophthalmol* 2010 ;4 : 1253-61
20. Realini T. Selective laser trabeculoplasty :a review. *J Glaucoma* 2008; 17: 497-502