

Pathologie iatrogène de la conjonctive et de la cornée

C. Baudouin*

Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, 28, rue de Charenton, 75571 Paris cedex 12, France

Résumé

La toxicologie oculaire connaît de profonds développements, tant sur le plan physiopathologique que thérapeutique. Une meilleure connaissance des mécanismes de l'allergie médicamenteuse, la mise en évidence d'effets toxiques, parfois très discrets mais susceptibles d'entraîner des complications tardives sévères, et surtout le développement progressif de collyres sans conservateurs sont des progrès indéniables dans un domaine jusqu'à présent marginalisé aux quelques cas d'allergie de contact. L'utilisation de collyres réellement non toxiques est devenue un enjeu pharmacologique essentiel, notamment avec le développement de molécules de plus en plus efficaces, susceptibles d'être instillées pendant des années sur des surfaces oculaires très sensibles, mais aussi redoutablement réactives. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie / collyres / conjonctive / cornée / glaucome

Les progrès de la pharmacologie oculaire moderne ont mis à la disposition des ophtalmologistes un grand nombre de médicaments topiques efficaces et bien tolérés, éliminant progressivement les produits les plus toxiques ou allergisants. Il est vrai qu'à l'exception de quelques cas d'allergie aiguë, survenant dans les heures ou les jours suivant l'instauration d'un traitement, la plupart des médicaments de l'ophtalmologie moderne sont apparemment bien tolérés, même en utilisation prolongée. Des accidents aigus peuvent survenir chez n'importe quel patient, avec n'importe quel produit. Même en utilisation chronique, comme c'est le cas dans les sécheresses oculaires, les allergies ou le glaucome, les picotements, brûlures ou autres signes d'intolérance sont souvent mis sur le compte de la maladie initiale, ou jugés trop accessibles pour faire reconsidérer le traitement.

Pourtant, pour peu que l'on y prête plus d'attention ou que l'on utilise des outils d'évaluation plus fins, la surface oculaire, et par là-même le confort des patients, sont souvent beaucoup plus touchés par

les traitements locaux. Outre les simples problèmes de confort, des anomalies graves peuvent se développer à bas bruit et ne se manifester que très tardivement, parfois de manière totalement inattendue. Comment établir le lien entre une fibrose progressive de la surface oculaire et un traitement local banal et bien toléré, entrepris 15 années auparavant ? Que faut-il penser du rôle des traitements antiglaucomateux dans le développement des échecs de la chirurgie du glaucome par fibrose du site de filtration ? Ces quelques exemples soulèvent de nouveaux problèmes pharmacologiques, notamment sur l'identification des composants responsables (qui ne sont pas obligatoirement les médicaments eux-mêmes) et sur le développement d'alternatives plus sûres à long terme (*tableau I et II*).

Nous n'aborderons ici que les problèmes iatrogènes posés au niveau de la surface oculaire par l'administration de produits topiques, en excluant les problèmes liés aux lentilles de contact, les thésaurismes cornéennes dues à des traitements généraux et les complications cornéennes de l'injection intraoculaire de médicaments.

*Correspondance et tirés à part.

Tableau I. Complications locales des collyres.

| |
|---|
| Allergies aiguës, subaiguës ou chroniques immédiates ou retardées |
| Pseudopemphigoïdes |
| Fibrose sous-conjonctivale |
| Échec de la chirurgie filtrante |
| Irritations chroniques |
| Rupture du film lacrymal |
| Sécheresse oculaire quantitative ou qualitative |
| Infiltrats inflammatoires conjonctivaux |
| Modifications de la flore microbienne |
| Sténose des voies lacrymales |
| Thésaurismoses et dépôts cornéoconjonctivaux |

Tableau II. Principaux conservateurs des collyres.

| |
|---|
| Ammoniums quaternaires : chlorure de benzalkonium, céri- mide, bromure de benzododécinium... |
| Amidines : digluconate de chlorhexidine |
| Alcools : chlorobutanol |
| Dérivés mercuriels : sels de phénylmercure |
| Chélateurs calciques (potentialiseurs des ammoniums quater- naires) : EDTA |

PRINCIPAUX MÉCANISMES DES INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES

Mécanismes immunologiques oculaires

Les réactions d'intolérance aux médicaments ayant un substrat immunologique représentent en moyenne 3 à 10 % des prescriptions, mais le mécanisme immunologique est souvent très difficile à identifier, car il peut être primitif ou secondaire, et souvent indiscernable d'une réponse inflammatoire non spécifique. Malgré le terme d'allergie habituellement utilisé, ces réactions répondent rarement à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate de type I, mais plutôt à celui d'une hypersensibilité retardée de type IV, même si des combinaisons entre les différents mécanismes peuvent exister [1].

La plupart des médicaments ont un poids moléculaire faible, compris entre 500 et 1 000 Da, 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 ainsi comme des haptènes. Parfois, c'est un métabolite ou un produit de dégradation du médicament, voire une impureté, qui constituent l'haptène sensibilisant.

La notion de sensibilisation antérieure ne donne que peu d'indications sur le mécanisme mis en jeu. Celle-ci peut être passée inaperçue, en cas de réaction croisée, de solvant commun avec un autre médicament ou même de sensibilisation par l'alimentation. L'administration antérieure d'un médicament, bien toléré même de manière répétée, ne prémunit pas contre une réaction immunologique ultérieure. En outre, le terrain immunitaire semble importer relativement peu. Les atopiques constituent classiquement un terrain à risque, mais celui-ci est en fait très relatif. Ils réagiraient plus violemment, mais pas plus souvent que les sujets immunologiquement normaux.

Les réactions allergiques immédiates, résultant de la dégranulation des mastocytes, sont relativement rares. Elles se manifestent par un prurit intense, de l'urticaire et un chémosis, quelques secondes ou quelques minutes après l'instillation. Elles ont été décrites essentiellement avec des anesthésiques de contact ou des mydriatiques, notamment la phényléphrine. Les réactions d'hypersensibilité immédiate ont aussi une phase retardée, 24 à 48 heures après, et lors d'instillations répétées, une chronicisation peut s'installer. Toutefois, les mécanismes encore mal connus d'activation du système TH2, avec sécrétion d'IgE, peuvent également apparaître avec une chronologie retardée, en tout point comparable à celle des réactions immunologiques à médiation cellulaire.

La réaction d'hypersensibilité retardée passe par un processus de sensibilisation de 10 à 14 jours, mais se déclenche ensuite dès la huitième heure avec un maximum vers la 48–72^e heure. Ce stade est alors marqué par un important œdème épithélial et sous-épithélial, et des infiltrats de cellules de Langerhans et de lymphocytes CD4, avec parfois quelques mastocytes et basophiles. Cette réaction type, rencontrée avec des agents fortement sensibilisants, nécessite parfois de longues durées de sensibilisation, se comptant en mois ou même en années, pour des allergènes moins puissants. Une telle chronologie rend compte des difficultés diagnostiques souvent rencontrées.

Irritations et effets toxiques

Certains médicaments sont seulement irritants [1-3], par un effet cytotoxique pur, leur pH, l'osmolarité de la solution ou même une photosensibilisation. Certaines substances peuvent être allergisantes à faible concentration et irritantes à fortes doses. La toxicité

du produit peut entraîner la nécrose des cellules cornéoconjonctivales ou induire une cascade de mécanismes actifs aboutissant à leur dégénérescence par apoptose [4, 5]. Dans les deux cas, les tissus de la surface oculaire ainsi agressés vont induire des réactions inflammatoires réactionnelles, sur un mode de réponse cicatricielle plutôt qu'immunologique. Les médiateurs de l'inflammation sont cependant très similaires, quel qu'en soit le mode de déclenchement, et les infiltrats inflammatoires sont peu différents. Toutefois, le mode souvent chronique de ces effets irritatifs conduit à long terme à une infiltration permanente par des cellules inflammatoires et des fibroblastes.

Théoriquement, à la différence des réactions immunologiques qui demandent une sensibilisation préalable, les effets toxiques peuvent se manifester dès le premier contact. Bien souvent, cependant, ils n'apparaissent qu'après une dose cumulée, ce qui peut demander plusieurs semaines, mois ou même années.

Mécanismes indirects de toxicité

La toxicité de certains médicaments peut s'exercer de manière indirecte [1]. C'est le cas, par exemple, des antibiotiques, des antiviraux et des corticoïdes qui entraînent une modification de la flore microbienne conjonctivopalpebrale. Ces agents favorisent ainsi les infections bactériennes ou mycotiques en sélectionnant des germes résistants et en abaissant (pour les corticoïdes et certains antiviraux) les défenses immunitaires locales. Des conjonctivites ou des blépharites chroniques peuvent en résulter.

Certains effets passent par une altération du film lacrymal qui va indirectement perturber la surface oculaire. Une toxicité directe pour les mucocytes conjonctivaux (substances cytotoxiques, conservateurs, antihistaminiques), une diminution de la sécrétion lacrymale aqueuse principale (parasympholytiques, vasoconstricteurs) ou un effet détergent pour la phase lipidique du film (ammoniums quaternaires), essentielle pour retarder son évaporation, sont autant d'effets toxiques très fréquemment rencontrés avec de nombreux médicaments et surtout avec leurs conservateurs. À l'inverse, les corticoïdes et la pilocarpine peuvent stimuler les sécrétions meibomiennes et induire une blépharite séborrhéique.

L'obstruction des voies lacrymales par des mécanismes inflammatoires et/ou immunologiques (antiviraux, dépôts d'adrénochrome) peut également

constituer un mécanisme perturbateur important pour la surface oculaire, avec des modifications du drainage lacrymal et de la flore microbienne. Dans ces conditions, le larmolement induit devient très difficile à interpréter.

Des retards de cicatrisation (corticoïdes) ou les dépôts conjonctivocornéens, moins souvent observés avec l'abandon progressif du mercure et de l'adrénaline, sont enfin des éléments de toxicité iatrogène non négligeables. Les dépôts adrénochromes, produits de l'oxydation de l'adrénaline, peuvent apparaître après un an de traitement, sur l'ensemble de la surface oculaire et même des voies lacrymales, qu'ils peuvent parfois obstruer. Sans danger par eux-mêmes, ils sont néanmoins les témoins des profonds remaniements de la surface oculaire.

Enfin, il ne faut pas oublier toutes les combinaisons possibles entre divers mécanismes, qui rendent extrêmement complexes les tableaux clinicobiologiques et difficiles leur diagnostic et leur traitement. On a même décrit des cas de conjonctivite fibrosante secondaire à la formation de complexes caustiques associant des sels mercuriques délivrés par voie topique, et de l'iode ou du bromure administrés par voie générale [1] !

ASPECTS CLINIQUES DES INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES

Les paupières

L'examen des paupières est indissociable de celui de la conjonctive, du fait de leur contiguïté et de leur rôle protecteur pour la surface oculaire, et de leur participation à la qualité du film lacrymal par l'intermédiaire des sécrétions meibomiennes. La peau des paupières peut même être le siège d'anomalies qui permettront le diagnostic de maladies oculaires de surface cliniquement non spécifiques.

Associés à un prurit aigu après l'instillation d'un collyre, l'urticaire et l'œdème peuvent être des manifestations typiques d'une hypersensibilité de type I. Plus fréquente est l'hypersensibilité de type IV, dont la manifestation cutanée la plus évocatrice est l'eczéma. Celui-ci peut être très caractéristique, surtout lorsqu'il apparaît dans les jours suivant l'instauration du traitement et qu'il s'étend sur toute la région péri-oculaire. Il est parfois beaucoup plus discret et difficile à reconnaître lorsqu'il est retardé ou localisé en petites plaques, masquées par les rides. Chez un

patient présentant une maladie oculaire de surface, sa recherche est essentielle car elle a une réelle valeur diagnostique. Des lésions d'eczéma près du bord palpébral peuvent également se confondre avec une blépharite séborrhéique. Lorsque les croûtes et les squames sont séparées des cils et des orifices des glandes de Meibomius, elles peuvent évoquer une eczématisation et faire rechercher une allergie de contact, par un médicament ou par des substances manipulées. Le diagnostic peut cependant être difficile lorsque, comme nous l'avons vu, le collyre entraîne une dermatite toxique ou aggrave une blépharite par ses effets sur la flore microbienne locale.

La conjonctive

Outre le prurit et le larmolement, le signe conjonctival le plus typique d'allergie est le chémosis, particulièrement net et pur lors des rares allergies de type I, plus discret et masqué par les signes inflammatoires et l'atteinte cutanée en cas d'hypersensibilité retardée. Dans ce dernier type de réaction, souvent plus chronique, surtout lorsqu'elle est méconnue et que le traitement est poursuivi, la conjonctive est volontiers le siège de papilles et d'érosions punctiformes superficielles, visibles lors du test à la fluorescéine ou mieux encore avec le rose Bengale ou le vert de Lissamine, moins douloureux.

La localisation des ponctuations est souvent très évocatrice d'un problème iatrogène, lorsqu'elles prédominent en nasal ou le long de la rivièrè lacrymale, là où est maximal le temps de contact avec le médicament, entre son instillation et son élimination lacrymale. Même en cas de kératoconjonctivite toxique diffuse, ces localisations restent prédominantes. Dans ces cas, elles peuvent concerner également des zones masquées par les paupières, ce qui permet de les différencier des sécheresses oculaires où les lésions sont essentiellement marquées dans l'aire d'ouverture de la fente palpébrale. Toutefois, ces signes ne permettent pas à eux seuls de différencier une conjonctivite immunoallergique d'une forme purement toxique, par irritation chronique. Le prurit, l'eczéma de contact, la chronologie des événements peuvent être des critères diagnostiques précieux, mais aucun n'est réellement spécifique, d'autant que plusieurs mécanismes peuvent être associés.

Des conjonctivites folliculaires, non ou peu prurigineuses, associées ou non à une kératite superficielle,

sont également fréquemment observées. Elles sont dans ce cas plutôt d'origine toxique qu'immunoallergique.

La cornée

Les atteintes cornéennes d'origine médicamenteuse sont le plus souvent des kératites ponctuées superficielles dont la localisation préférentielle inférieure et/ou nasale est souvent évocatrice [6]. Des ulcères marginaux immunoallergiques sont plus rares. Ils peuvent répondre favorablement aux corticoïdes, contrairement aux ulcérations toxiques, qui peuvent être très étendues ou prendre des formes trompeuses, pseudodendritiques. Une kératinisation en est parfois le terme ultime, lorsque le traitement se prolonge. En cas d'ulcération cornéenne sur un œil traité de manière chronique par certains collyres, des retards de cicatrisation cornéenne peuvent aussi survenir ou même être aggravés par l'utilisation de certains collyres réputés « cicatrisants », mais en fait souvent toxiques, notamment par leurs conservateurs.

Des kératites toxiques en bandelettes ont également été décrites, en particulier lors de traitements chroniques avec des collyres conservés avec des dérivés mercuriels [7]. Il s'agirait d'un effet toxique pur du mercure qui, en dénaturant les protéines cornéennes, entraînerait des dépôts calciques. Ces dépôts sont le plus souvent proches du limbe et occupent rarement l'aire pupillaire.

Pseudopemphigoïdes oculaires iatrogènes

Des atteintes sévères de la surface oculaire peuvent survenir à la suite de traitements au long cours, notamment par des collyres antiglaucomateux (dans 25 à 30 % des cas) ou avec des antiviraux locaux. Ces complications comprennent une obstruction lacrymale, une fibrose sous-conjonctivale, des symblépharons, une néovascularisation cornéenne et finalement une kératinisation de toute la surface oculaire, en tous points semblables aux pemphigoïdes oculaires d'origine immunitaire. Le délai d'apparition peut être très long, en moyenne 15 ans après l'instauration du traitement, ce qui rend compte des difficultés diagnostiques [8]. La biopsie ne retrouve qu'une réaction inflammatoire non spécifique, sans les dépôts d'autoanticorps caractéristiques des conjonctivites auto-immunes.

PRINCIPALES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

Anesthésiques de contact

Compte tenu du grand nombre de patients recevant au moins une fois dans leur vie une instillation d'anesthésique local, le pourcentage de réactions toxiques reste extrêmement bas. Cela est essentiellement dû aux faibles quantités de collyres utilisées. Il n'en est pas de même lors d'utilisations répétées, soit par erreur, en cas de maladie oculaire douloureuse automédiquée, soit avec le développement des anesthésies topiques dans la chirurgie du segment antérieur. Dans le premier cas, et plus accessoirement dans le second, des réactions toxiques peuvent être observées, notamment au niveau de l'épithélium cornéen. Des kératites ponctuées superficielles sont très fréquentes, même après une seule instillation. Elles sont au moins en partie dues à la diminution du clignement, à une instabilité du film lacrymal liée à la perte des microvillosités épithéliales et à la dessiccation cornéenne [9]. Des kératopathies plus profondes peuvent cependant apparaître, surtout en cas de maladie préexistante ou d'utilisation abusive.

La prescription d'un anesthésique local pour une maladie douloureuse conduit à une automédication dangereuse, pendant plusieurs jours ou parfois même semaines, et constitue une faute grave qui a entraîné de très sévères complications cornéennes, parfois irrémédiables [10]. L'anesthésique de contact, lorsqu'il est instillé de manière répétée, exerce ses effets toxiques, entraîne une hypoesthésie cornéenne et retarde la cicatrisation des lésions épithéliales initiales ou secondaires. Il en résulte rapidement une véritable kératite neuroparalytique, avec des atteintes cornéennes profondes, pouvant conduire à une opacification définitive, parfois néovascularisée. L'effet anesthésique s'amenuisant au fur et à mesure de son utilisation, la douleur réapparaît de plus en plus vite et de plus en plus violemment et un cercle vicieux s'établit avec aggravation des lésions cornéennes et intensification de l'automédication.

Très facile lorsque la prise d'anesthésique est reconnue, le diagnostic peut être beaucoup plus délicat si le patient le cache, d'autant qu'une réaction inflammatoire apparaît progressivement et rend le tableau clinique très complexe. Un signe précoce assez caractéristique est l'existence d'un anneau stromal entourant la lésion initiale. Son mécanisme n'en

est pas clair : une origine immunoallergique a été proposée, dans la mesure où cette opacité ressemble à l'anneau de Wessely, mais elle n'a pas été confirmée.

La gravité de ces lésions, qui a pu nécessiter une kératoplastie, justifie la règle absolue de ne jamais prescrire (ou donner) un collyre anesthésique, même lorsque le patient qui en a senti l'effet bénéfique lors de l'examen ophtalmologique, le réclame avec insistance.

Mydriatiques et cycloplégiques

Outre ses fréquents effets sensibilisants, la phényléphrine est toxique pour la cornée, tout particulièrement en cas de dénudement épithélial, qui fait courir un risque de souffrance endothéliale. La phényléphrine exerce en outre un puissant effet vasoconstricteur et entraîne la libération de pigments de mélanine dans la chambre antérieure. Les propriétés vasoconstrictrices sont responsables d'une hypoxie marquée du segment antérieur de l'œil [11]. En cas d'utilisation prolongée, cet effet s'estompe pour laisser place à une vasodilatation secondaire qui tend à devenir plus ou moins permanente. Les autres collyres mydriatiques ou cycloplégiques peuvent entraîner, outre le risque de fermeture de l'angle iridocornéen, des réactions d'irritation ou d'allergie locales sans particularités.

Antibiotiques

Toutes les réactions allergiques déjà décrites peuvent être déclenchées par l'instillation d'un antibiotique local. Dans certains cas, c'est le conservateur qui est directement en cause. Toutefois, la plupart des antibiotiques locaux présente une toxicité propre, qui peut s'exercer vis-à-vis de la conjonctive, notamment en cas d'injection sous-conjonctivale ou d'utilisation à forte concentration (collyres renforcés), de la cornée, sous la forme de kératites ponctuées superficielles, ou de la rétine en cas d'injection intraoculaire [12]. Les aminosides sont les antibiotiques les plus souvent responsables de phénomènes toxiques. Des cas de nécrose conjonctivale ont été décrits avec des collyres renforcés à la gentamycine [13]. Des dépôts blanchâtres ont été observés après administration répétée de ciprofloxacine sur des ulcères cornéens, mais dans l'ensemble la tolérance locale des fluoroquinolones est très bonne [14].

L'isothionate de propamide (Brolène®), commercialisé en Grande-Bretagne comme simple antiseptique, est un traitement très spécifique des kératites amibiennes. En utilisation prolongée, il induit des kératites toxiques, avec parfois des inclusions intraépithéliales, qui peuvent rendre très difficile la distinction avec l'infection amibienne initiale. Dans le doute, il ne faut pas hésiter à interrompre le traitement, mais des récidives amibiennes ont été décrites plusieurs mois après l'arrêt du traitement, insuffisamment efficace.

Antiviraux

Outre les habituelles réactions d'hypersensibilité, les antiviraux peuvent exercer des effets toxiques d'autant plus marqués que la molécule est peu spécifique des cellules infectées par le virus. C'est le cas notamment des antiviraux de premières générations, comme l'idoxuridine (IDU), la vidarabine ou, dans une moindre mesure, la trifluorothymidine, qui peuvent entraîner des kératites stromales importantes, des retards de cicatrisation ou même des occlusions des points lacrymaux. Les lésions cornéennes toxiques peuvent être difficiles à différencier de la maladie initiale, et la persistance d'une kératite dendritique ou l'apparition d'opacités stromales sont difficiles à interpréter. Des fibroses conjonctivales dues aux antiviraux ont aussi été décrites.

Corticoïdes et anti-inflammatoires

Les corticoïdes exercent essentiellement des effets secondaires intraoculaires, souvent graves, dominés par l'augmentation de la pression intraoculaire et une cataractogénèse discutée. Les complications cornéonjonctivales sont en général plus mineures. Toutefois, les corticoïdes peuvent aggraver les infections herpétiques et fongiques superficielles et retarder significativement (jusqu'à 30 %) la cicatrisation épithéliale cornéenne [15]. Quelques cas de kératite chronique, allant jusqu'à des dépôts calciques et à des kératites en bandelettes ont été décrits avec les corticoïdes locaux. Enfin, un effet rebond est fréquent avec les corticoïdes en utilisation topique pour une maladie inflammatoire. Cet effet peut aboutir à une chronicisation de la maladie, parfois difficile à différencier de récidives de la maladie initiale.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas tous ces inconvénients, mais ils peuvent entraîner des

kératites ponctuées superficielles en utilisation prolongée. Parfois sévères, ces kératites sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Médicaments antiglaucomateux

De nombreuses manifestations oculaires de surface ont été décrites avec l'utilisation de médicaments au long cours. Le domaine le mieux étudié est certainement celui du glaucome chronique à angle ouvert puisqu'il nécessite des traitements souvent multiples, prolongés pendant de nombreuses années, et qu'il peut entraîner, sur des conjonctives initialement vierges et normales, des manifestations inflammatoires sévères dont le terme sera parfois une complication grave, totalement inattendue [2, 16, 17].

Comme n'importe quel collyre, les médicaments du glaucome peuvent déclencher des réactions allergiques rapides, quelques jours après l'instillation, avec des manifestations parfois très violentes. L'arrêt du traitement est indispensable, mais le pronostic généralement bon. Ces accidents se produisent dans 3 à 5 % des cas et leur reconnaissance est souvent facile. Toutefois, il existe certaines manifestations subaiguës ou retardées qui, pour des raisons encore mal connues, n'apparaissent qu'au bout de quelques mois de traitement. Ces réactions subaiguës sont souvent moins violentes, leur chronologie peu évocatrice d'une cause iatrogène, et il est essentiel de bien les connaître pour éviter de prolonger un traitement local de plus en plus toxique.

Extrêmement fréquents sont les syndromes d'irritation locale : picotements à l'instillation, sensations de corps étranger, discrète hyperhémie conjonctivale, raccourcissement du temps de rupture des larmes et coloration superficielle par la fluorescéine, le rose Bengale ou le vert de Lissamine. Ces petits signes sont souvent mis sur le compte d'un syndrome sec associé ou aggravé par les médicaments. Le pronostic en est bien évidemment moins sévère que celui de la maladie glaucomateuse, ce qui le fait en général négliger. Un simple traitement par bêtabloquant, en monothérapie, induit une altération importante de la sécrétion muqueuse du film lacrymal, avec notamment une réduction significative de la densité en cellules à mucus, apparaissant dès le premier mois de traitement [18]. La microscopie électronique révèle avec le même traitement des phénomènes de cytotoxicité non négligeables.

La manifestation la plus grave est la pseudopemphigoïde, qui se manifeste par des réactions inflammatoires chroniques, aboutissant à une véritable fibrose de toute la surface cornéoconjonctivale, comparable à celle observée dans des maladies bulleuses d'origine auto-immune [8]. Cette complication très sévère mais heureusement rare survient dans un faible pourcentage de cas, même avec une simple monothérapie, et avec une chronologie très retardée. Le délai moyen d'apparition après le début du traitement peut dépasser 15 ans, ce qui rend extrêmement difficile de reconnaître le lien avec un traitement local jusqu'alors parfaitement toléré par le patient. La pathogénie de la pseudopemphigoïde est toujours inconnue, immunoallergique ou toxique.

Sans atteindre cette gravité, des effets de fibrose conjonctivale sont souvent observés. Il est reconnu que des patients traités au long cours, quels que soient le ou les collyres utilisés, présentent un raccourcissement significatif du cul-de-sac conjonctival inférieur, ce qui traduit une importante fibrose sous-épithéliale [19]. Un des modes de révélation de cette fibrose peut être l'échec de la chirurgie filtrante, par blocage du site de filtration. Plusieurs études concordantes ont dénoncé le rôle direct de l'utilisation au long cours de collyres antiglaucomateux [20, 21]. Il semblerait qu'une bithérapie de plus d'un an, surtout si elle comprend un dérivé de l'adrénaline, ou une monothérapie de plus de trois ans constituent des facteurs de risques significatifs d'échec chirurgical [20, 22]. Cet échec, dû à la fibrose de la bulle de filtration, est favorisé par les réactions inflammatoires et fibroblastiques préexistant à la chirurgie. Là encore, plusieurs études ont très précisément dénoncé le rôle des collyres antiglaucomateux dans leur développement.

En effet, en utilisant des outils diagnostiques très fins, comme l'immunohistologie sur biopsie ou empreinte conjonctivale pour détecter des signes d'inflammation au niveau de la conjonctive, on peut retrouver de telles anomalies chez une très grande proportion de patients [16, 22-24]. Sur une soixantaine de patients opérés de glaucome [24], un examen systématique de la conjonctive retrouve des aspects inflammatoires ou fibrotiques chez 63 % des patients traités pendant plus de trois ans en monothérapie et chez 93 % des patients multitraités (deux ou plus de deux médicaments pendant au moins un an). Grâce aux empreintes conjonctivales, des ano-

malies inflammatoires ont également été détectées chez près des deux tiers des patients glaucomateux traités au long cours et/ou multitraités [23].

Peu d'études ont été menées chez l'homme pour comparer la toxicité de collyres avec ou sans leurs conservateurs. Toutes tendent toutefois à prouver que le collyre antiglaucomateux sans son conservateur est significativement moins toxique que la forme conservée [25, 26]. Ces résultats confirment tout un ensemble de données expérimentales sur des cultures cellulaires ou sur des modèles de chirurgie chez l'animal, largement en faveur des formes non conservées [27].

Toutefois, il faut rappeler qu'il existe d'authentiques allergies aux principes actifs, plus souvent avec les dérivés de l'adrénaline ou de la pilocarpine qu'avec les bêtabloquants, et que certains collyres comme l'adrénaline présentent une toxicité propre, indépendante du conservateur même si celui-ci l'amplifie probablement.

Les conservateurs

Les conservateurs sont des substances antiseptiques associées au principe actif des collyres pour en retarder la contamination après ouverture du flacon. Bien qu'utilisés à faibles concentrations, les conservateurs ne sont pas anodins, ni pour le médicament dont ils peuvent modifier les caractéristiques chimiques ou la stabilité ni pour la surface oculaire. Tous les conservateurs montrent un degré significatif de toxicité, signalé depuis très longtemps (dès 1941 pour le chlorure de benzalkonium). Les effets toxiques des ammoniums quaternaires sont les mieux étudiés [3, 11, 28]. Ils sont pourtant souvent négligés, au point que les fiches techniques des médicaments n'en mentionnent pas toujours la concentration, bien que celle-ci soit déterminante pour des substances dont le pouvoir irritatif est dose-dépendant.

Les deux grandes classes de conservateurs sont les dérivés mercuriels et les ammoniums quaternaires, plus accessoirement la chlorhexidine, le parahydroxybenzoate de méthyle (paraben) ou les dérivés alcooliques. Les dérivés mercuriels, souvent utilisés dans les collyres les plus anciens, sont progressivement abandonnés en raison d'une fréquence plus élevée d'allergies et surtout des problèmes écologiques liés à l'industrie du mercure. Le chlorure de benzalkonium entre dans la composition de la quasi-totalité des collyres antiglaucomateux, à une concentration

qui varie entre 0,004 et 0,02 %. C'est une molécule toxique non seulement pour les germes contre lesquels il est chargé de lutter, mais également pour la surface oculaire [3, 28]. Il est non seulement directement cytotoxique pour les cellules épithéliales, même à très faible concentration (celle des collyres actuellement commercialisés), mais il possède également des propriétés surfactantes, par lesquelles il dissout la phase lipidique du film lacrymal et induit donc une sécheresse oculaire qualitative.

In vitro, il induit même à de très faibles concentrations une apoptose cellulaire avec libération de radicaux libres cytotoxiques [4, 5]. À une concentration aussi faible que 0,004 %, il altère significativement le film lacrymal. À 0,005 %, il entraîne une toxicité directe pour les cellules superficielles, avec des érosions épithéliales [28]. À la concentration de 0,007 %, le temps nécessaire pour entraîner la lyse de 50 % de cellules d'une culture d'épithélium conjonctival n'est que de 90 à 100 secondes [29] ! À la concentration de 0,01 %, qui est celle de la plupart des collyres, le chlorure de benzalkonium altère de manière importante l'épithélium, stimule l'infiltration du limbe et de la conjonctive par des cellules inflammatoires et, à 0,02 %, il retarde la cicatrisation cornéenne. Sur des modèles animaux, son instillation entraîne en quelques semaines une infiltration inflammatoire marquée [30-32]. Par voie intracaméculaire ou en instillation à la concentration de 0,1 %, il détruit l'endothélium et cause un œdème cornéen irréversible. Cela a été observé en clinique lors d'instillations multiples chez des patients présentant des ulcères cornéens. Chez l'animal, à des concentrations plus fortes encore (1 à 2 %), le benzalkonium détruit totalement le segment antérieur en moins d'une semaine [11]. Chez l'homme, la toxicité du benzalkonium risque d'être potentialisée par le port de lentilles de contact, notamment en HEMA, matériau pour lequel il possède une forte affinité.

Parfaitement connue depuis longtemps, la cytotoxicité du chlorure de benzalkonium a toutefois été utilisée sciemment pour améliorer la pénétration du principe actif dans la chambre antérieure. Bien que sur un plan pharmacocinétique, il soit exact que la présence de benzalkonium ait un effet positif sur la pénétration du produit, les études d'efficacité des collyres antiglaucomeux comparant des formes conservées et non conservées ont néanmoins conclu à l'absence de différence significative [33]. La crainte

d'une moindre efficacité des collyres antiglaucomeux sans benzalkonium ne semble donc pas fondée.

RÉFÉRENCES

- 1 Wilson FM. Adverse external ocular effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979 ; 24 : 57-88.
- 2 Baudouin C, Garcher C, Haouat N, Bron A, Gastaud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated glaucoma patients. *Ophthalmology* 1994 ; 101 : 454-60.
- 3 Burnstein NL. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980 ; 25 : 15-30.
- 4 Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, Warnet JM, 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 : 642-52.
- 5 De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000 ; 20 : 85-94.
- 6 Rigal D. L'épithélium cornéen. Paris : Masson ; 1993. p. 391-419.
- 7 Kennedy RE, Roca PD, Landers PH. Atypical band keratopathy in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 1971 ; 72 : 917-22.
- 8 Anders N, Wollensak J. Ocular pseudomphigoid after topical drug administration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994 ; 205 : 61-4.
- 9 Rosenwasser GOD. Complications of topical ocular anesthetics. *Int Ophthalmol Clin* 1989 ; 29 : 153-8.
- 10 Poulighen Y, Beaumont CC. Anesthésiques de contact et cornée. Un perpétuel danger malgré les mises en garde réitérées. *Bull Soc Ophtalmol* 1980 ; 80 : 6-7.
- 11 Gasset AR, Ishii Y, Kaufman HE, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974 ; 78 : 98-105.
- 12 Campochiaro PA, Conway BP. Aminoglycoside toxicity-a survey of retinal specialists. *Arch Ophthalmol* 1991 ; 109 : 946-50.
- 13 Davison CR, Tuft SJ, Dart JKG. Conjunctival necrosis after administration of topical fortified aminoglycosides. *Am J Ophthalmol* 1991 ; 111 : 690-3.
- 14 Leibowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1991 ; 11 (suppl) : 34-47.
- 15 Charap AD. Corticosteroids. In: Duane's Foundations of clinical ophthalmology. In : Tasman W, Jaeger EA, Eds. Philadelphia : JB Lippincott ; 1992.
- 16 Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Adverse effects of topical antiglaucoma medications on the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1993 ; 77 : 590-6.
- 17 Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989 ; 96 : 327-35.
- 18 Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long term treatment with an antiglaucoma drug. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 1082-8.
- 19 Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, Benson WH, Chao GM. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 197-202.
- 20 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.
- 21 Lavin MJ, Wormald RPL, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 1543-50.

- 22 Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994 ; 112 : 1437-45.
- 23 Baudouin C. Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol* 1996 ; 7 : 80-6.
- 24 Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, De Saint Jean M, Becquet F, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and animal studies. *Ophthalmology* 1999 ; 105 : 556-63.
- 25 De Jong C, Stolwijk T, Kuppens E, De Keizer R, Van Best J. Topical timolol with and without benzalkonium chloride : epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 ; 232 : 221-224.
- 26 Kuppens EV, de Jong CA, Stiwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995 ; 79 : 339-42.
- 27 Young TL, Higginbotham EJ, Zou X, Farber MD. Effects of topical glaucoma drugs on fistulized rabbit conjunctiva. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 1423-7.
- 28 Burnstein NL. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980 ; 19 : 308-13.
- 29 Takahashi N. Quantitative cytotoxicity of preservatives evaluated in cell culture with Chang's human conjunctival cells. Effect of temperature on cytotoxicity. *Jpn J Ophthalmol* 1982 ; 26 : 234-8.
- 30 Mietz H, Niesen U, Krieglstein GG. The effect of preservatives and antiglaucomatous medication on the histopathology of the conjunctiva. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 ; 232 : 561-5.
- 31 Palkanis VA, Wolbarscht ML, Landers MB. Phenylephrine-induced anterior chamber hypoxia. *Ann Ophthalmol* 1988 ; 20 : 267-70.
- 32 Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debbasch C, Baudouin C. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res* 2000 ; 32 : 3-8.
- 33 Denis P, Demailly P, Saraux H. Clinical evaluation of betaxolol in ophthalmic suspension with or without preservative agent in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol* 1993 ; 16 : 297-303.