



# Effets iatrogènes des conservateurs dans le traitement du glaucome

Pr Antoine Labbé  
Pr Christophe Baudouin

Centre du Glaucome de l'AP-HP,  
Hôpital Ambroise Paré (AP-HP),  
Boulogne-Billancourt.

Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie  
des Quinze-Vingts, Paris.

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines,  
Institut de la Vision, INSERM UMRS 968, Paris

# Liens d'intérêts

Alcon

Allergan

Dompe

Novartis

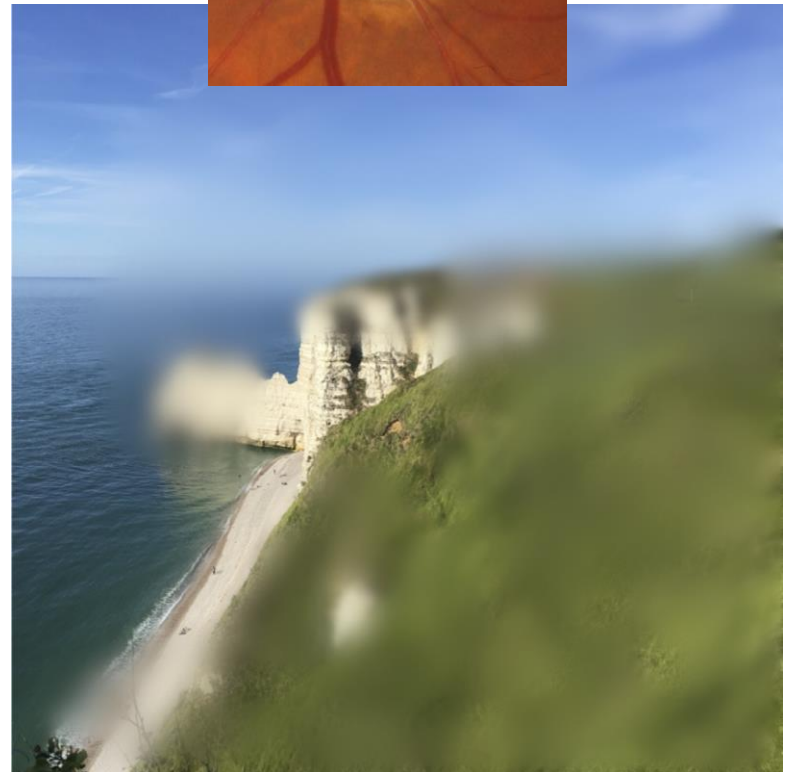
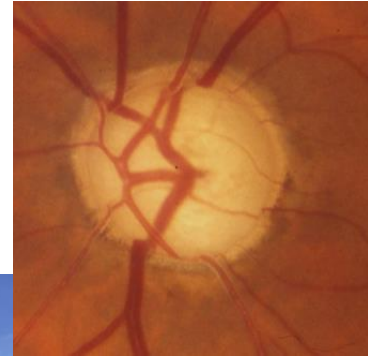
Théa

Shire

# Le glaucome

Famille de maladies du  
nerf optique:

- Mort progressive des  
cellules du nerf optique
- Anomalies de la papille
- Atteinte du champ visuel



# Le glaucome

2<sup>ème</sup> cause de cécité  
irréversible dans le monde

20 % des cas de cécité en  
Europe

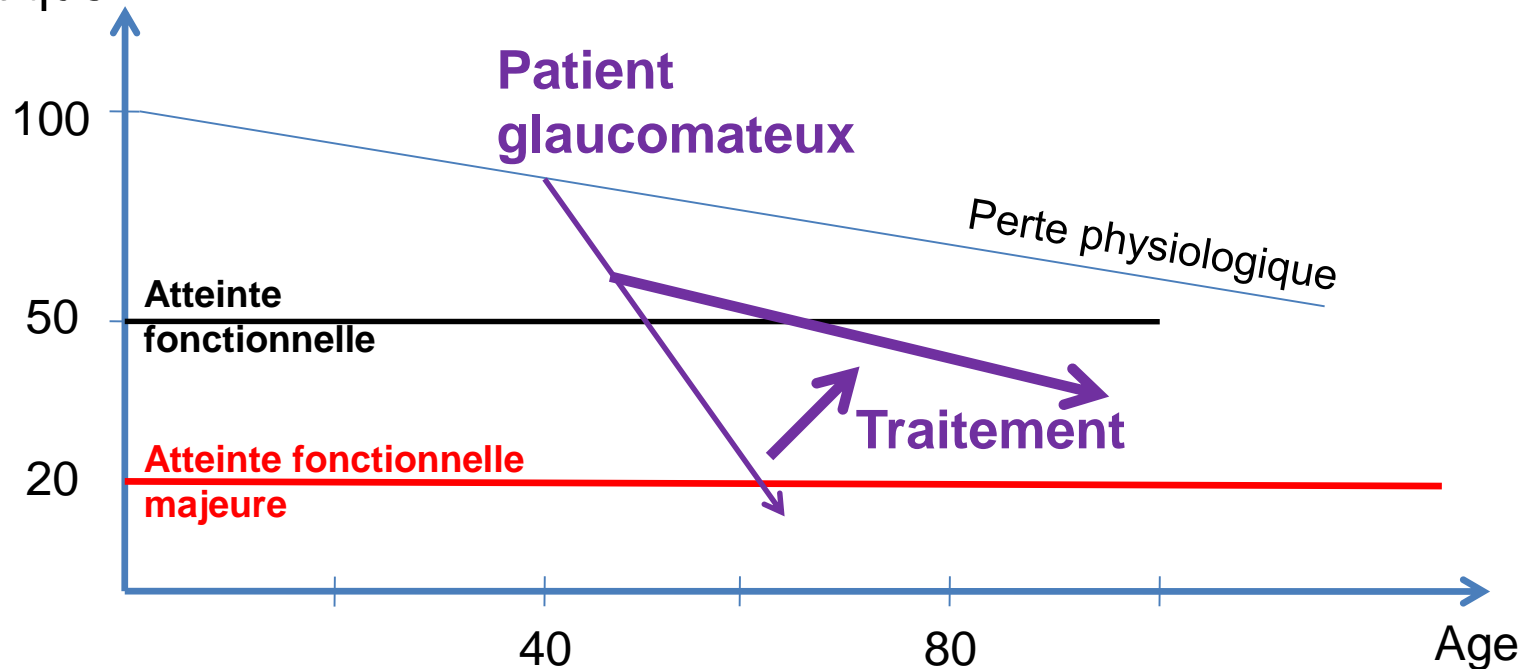
Estimations en 2020:

- 80 millions de patients
- >11 millions de patients:  
cécité bilatérale



# Le glaucome

% axones  
fonctionnels au  
niveau du nerf  
optique



# Le traitement du glaucome

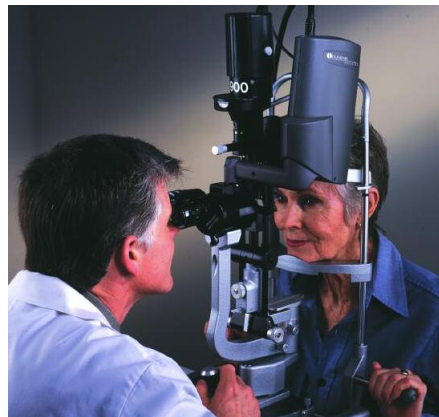
Seul traitement  
cliniquement efficace

↳ **Pression intraoculaire (PIO)**

Collyres



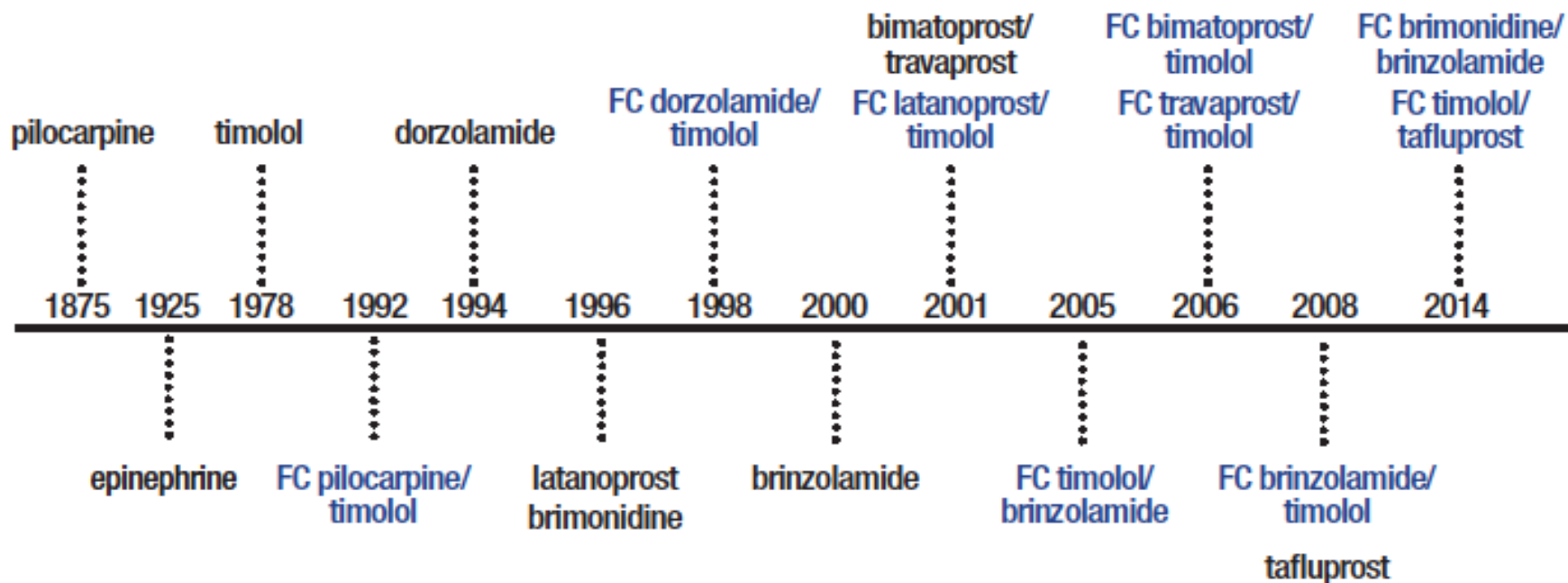
Traitements  
physiques



Traitements  
chirurgicaux



# Le traitement du glaucome

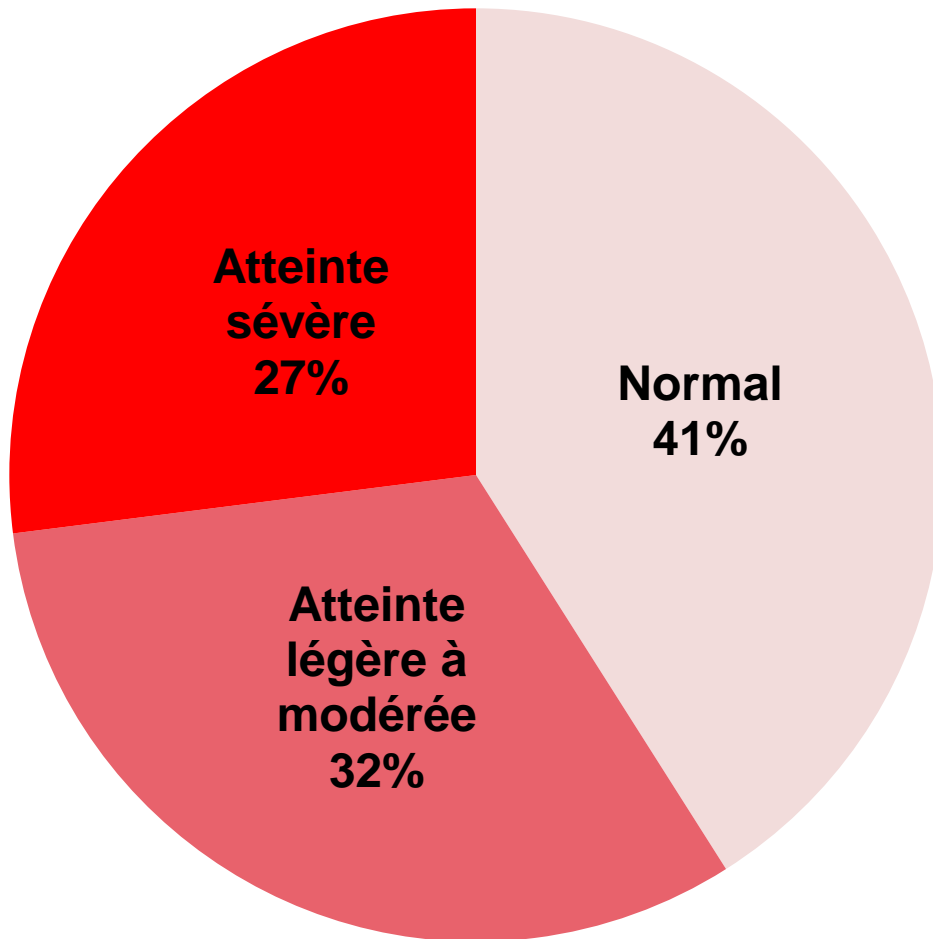


# La surface oculaire





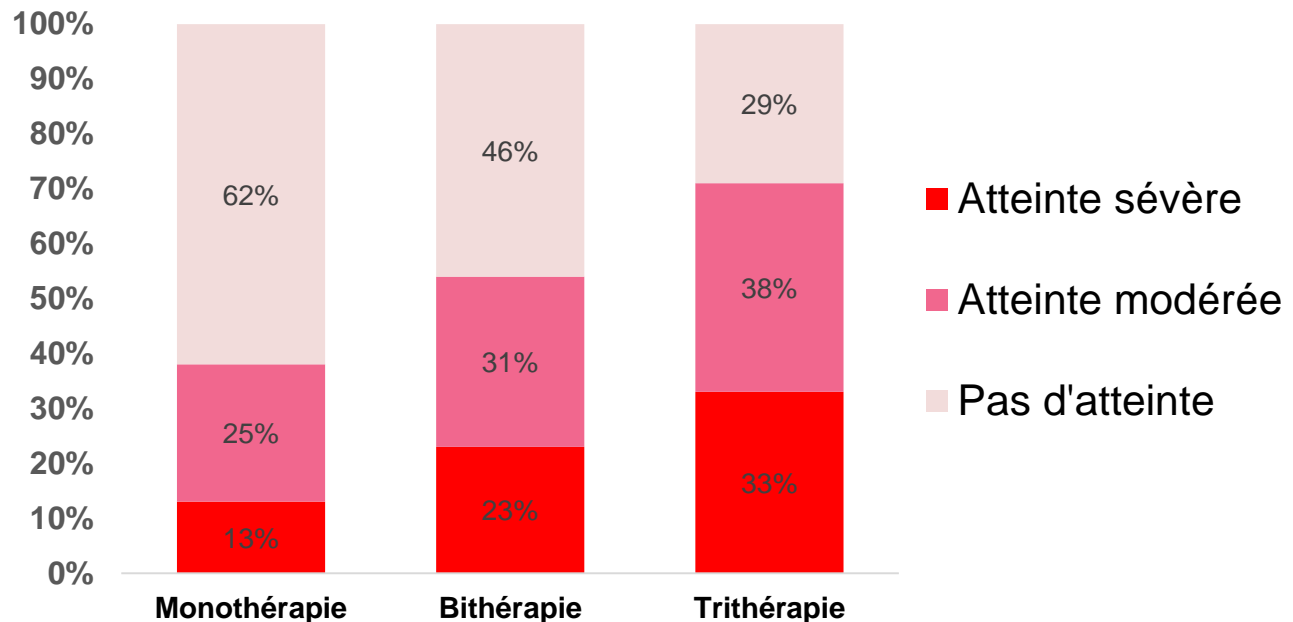
# Glaucome et surface oculaire



Prévalence de l'atteinte  
de la surface oculaire  
Glaucome ou HTO

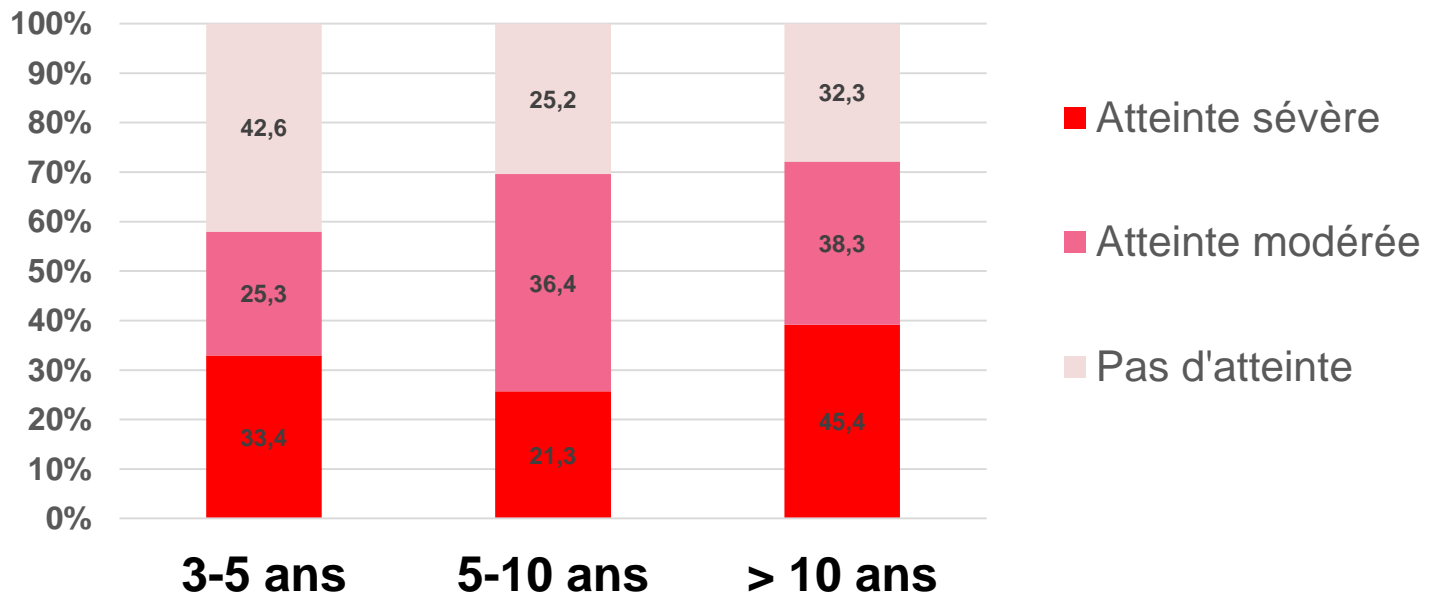
# Glaucome et surface oculaire

Evaluation de l'atteinte de la surface oculaire  
chez 516 patients traités  
pour un glaucome ou une HTO

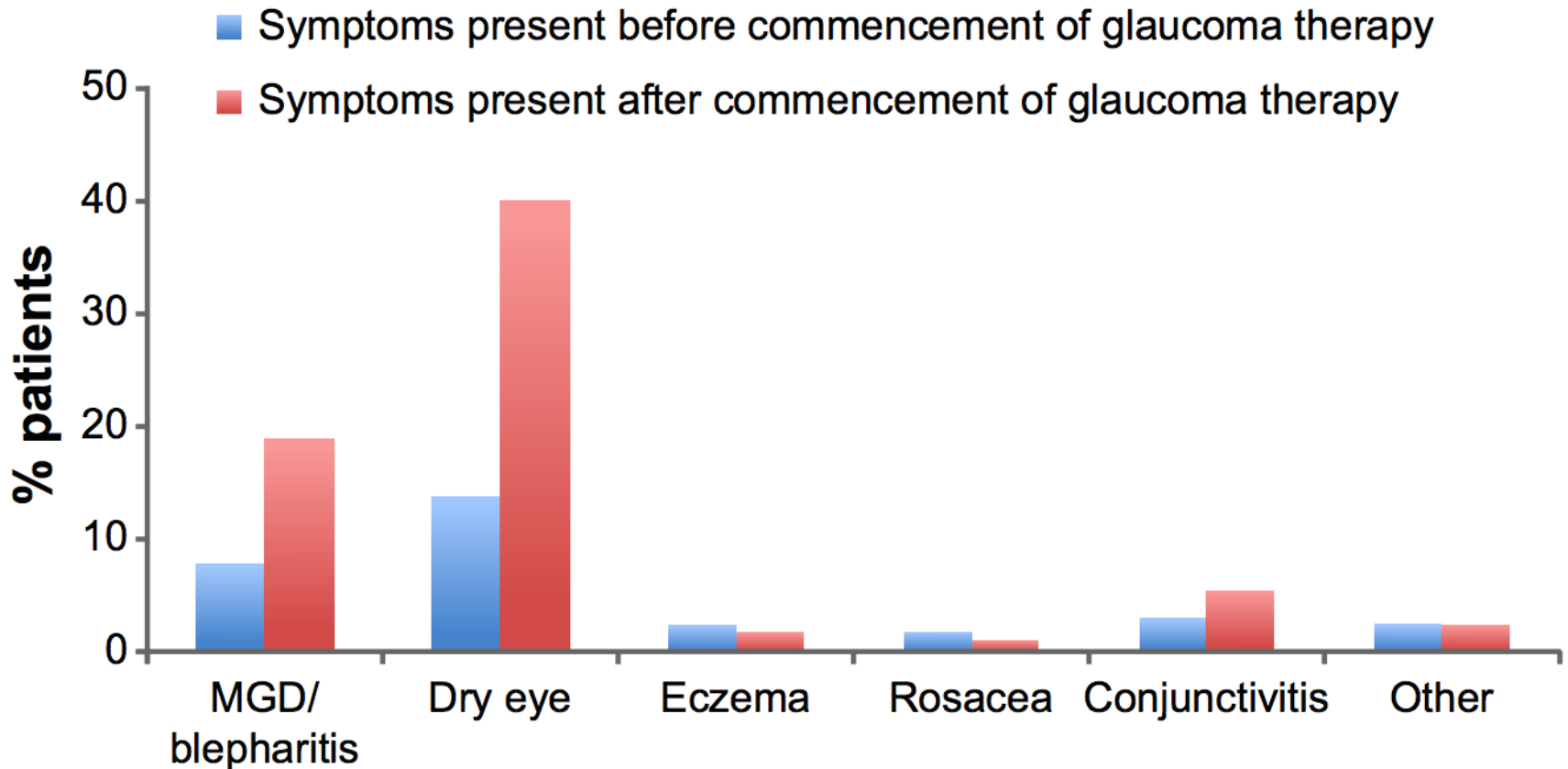


# Glaucome et surface oculaire

Evaluation de l'atteinte de la surface oculaire  
chez 516 patients traités  
pour un glaucome ou une HTO



# Glaucome et surface oculaire



# Qui est responsable ?



- 1) Molécule active
- 2) Conservateur
- 3) Autres

# Les conservateurs

## Rôle:

- Préserver la stérilité
- Stabiliser le composé actif
- Améliorer la pénétration

## Principales classes de conservateurs:

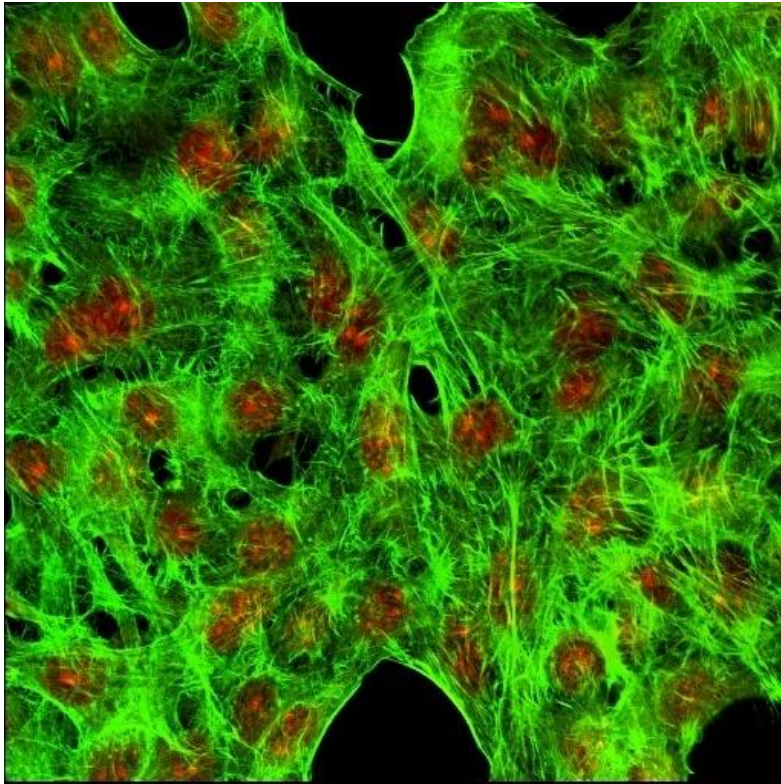
- Ammoniums quaternaires (BAC, Polyquad®)
- Chlorexidine, paraben et dérivés alcooliques

## Toxicité du BAC et des ammoniums quaternaires:

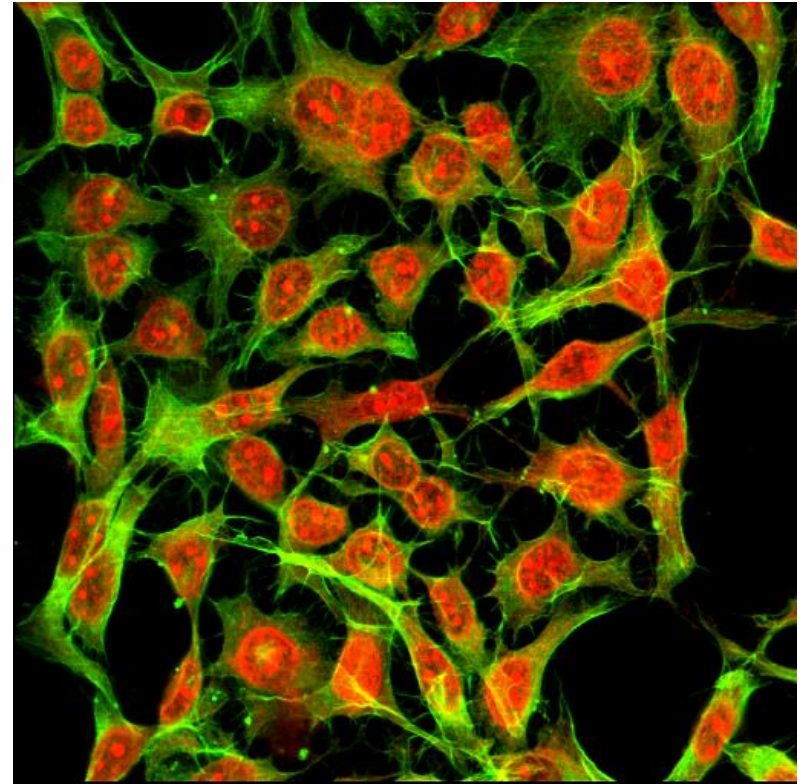
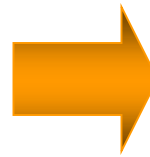
- Directe
- Indirecte

# Toxicité des conservateurs

*In vitro*



Témoin

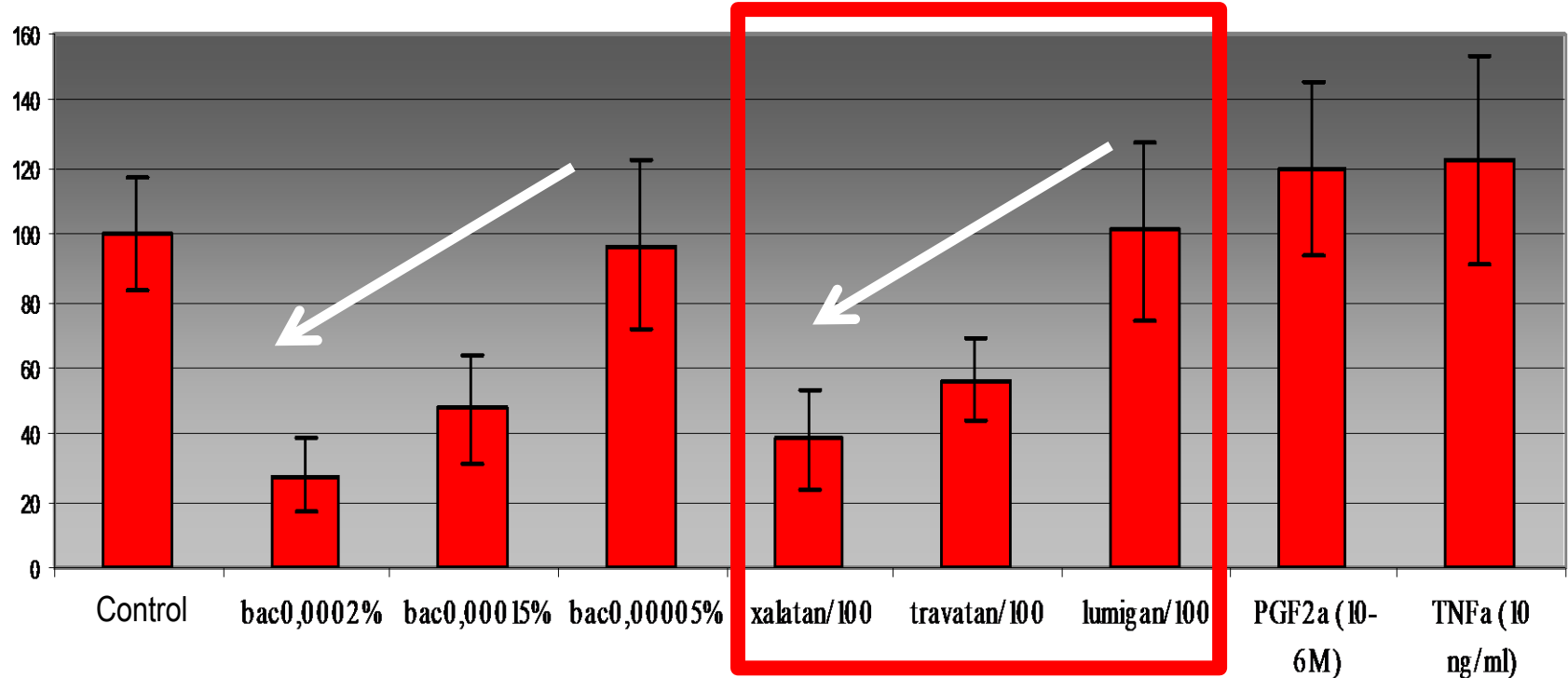


Effets du BAC 0.02% à 15 min

# Toxicité des conservateurs

## *In vitro*

**Cellules conjonctivales humaines**  
**Test de viabilité cellulaire à 24 heures**

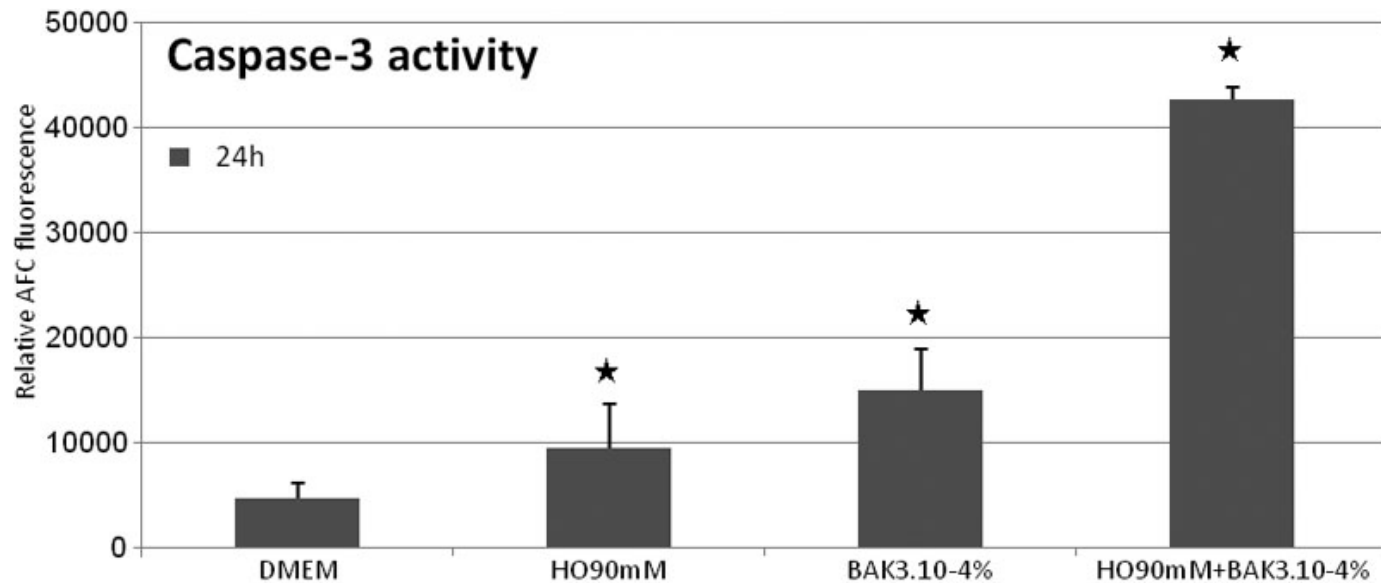





# Toxicité des conservateurs

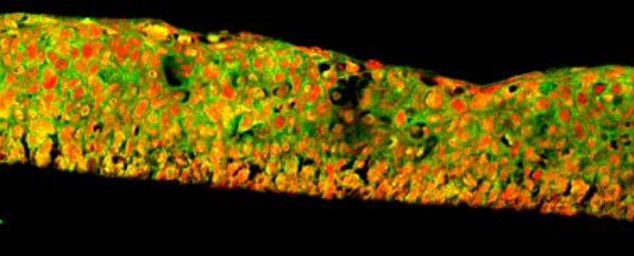
## *In vitro*

Hyperosmolarité: augmente les effets du BAC

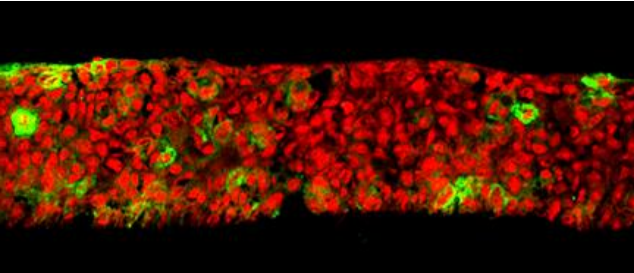


A fluorescence micrograph showing a cross-section of Skinethic® in vitro corneal epithelium. The tissue exhibits a stratified structure with multiple layers of cells. The cells are stained with two different dyes: a bright green dye that highlights the cell membranes and some internal structures, and a red dye that primarily stains the nuclei. The overall appearance is that of a dense, multi-layered epithelial tissue.

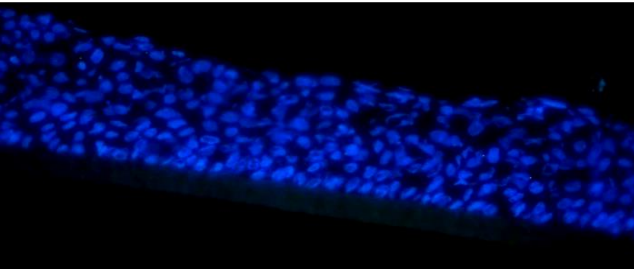
**Skinethic®**  
**Epithélium cornéen *in vitro***



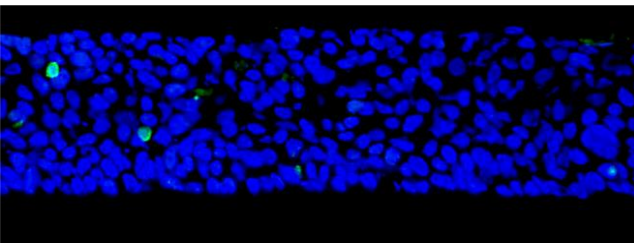
**Jonctions cellulaires  
(Occludin)**



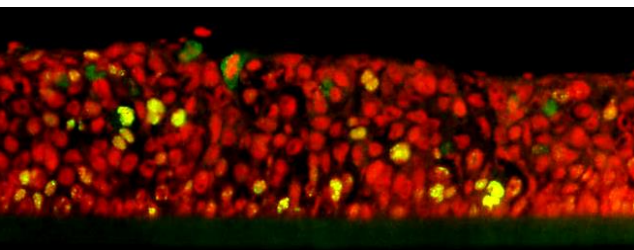
**Inflammation  
(ICAM-1)**



**Apoptose  
(TUNEL)**



**Apoptosis  
(Caspase 3)**



**Prolifération  
(Ki67)**

**Contrôle**

**BAC 0.01%, 24 h**

# Développement d'une plateforme d'exploration

**MODEL :**



**Experimental short- and repeated exposure**

50 $\mu$ l eye drop X 15 times at 5mn-intervals  $\Rightarrow$   
Observation at **4 & 24 hours**

*(Ichijima et al. 1992, Liang et al. 2008, 2009)*

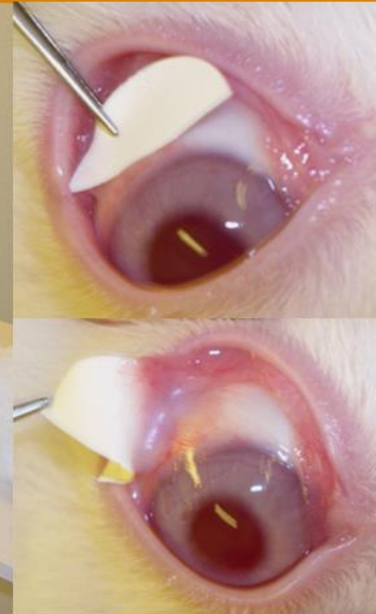
**TOOLS**



**Clinical  
evaluation &  
Draize test**



**In Vivo Confocal Microscopy (IVCM)  
HRT II (Cornea Module)  
Heidelberg Tomography**



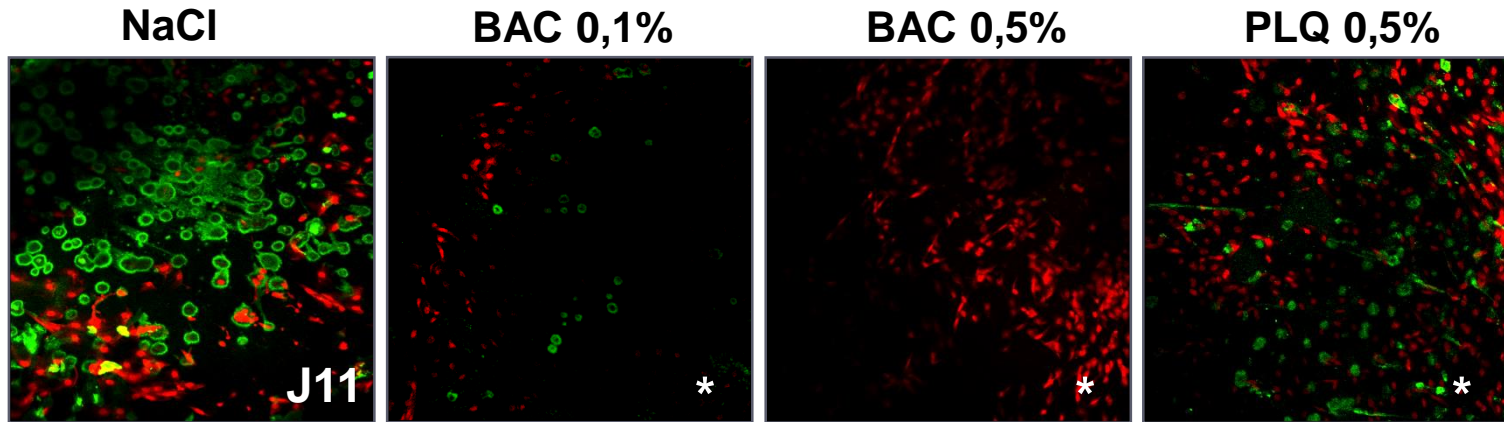
**Impression  
Cytology**



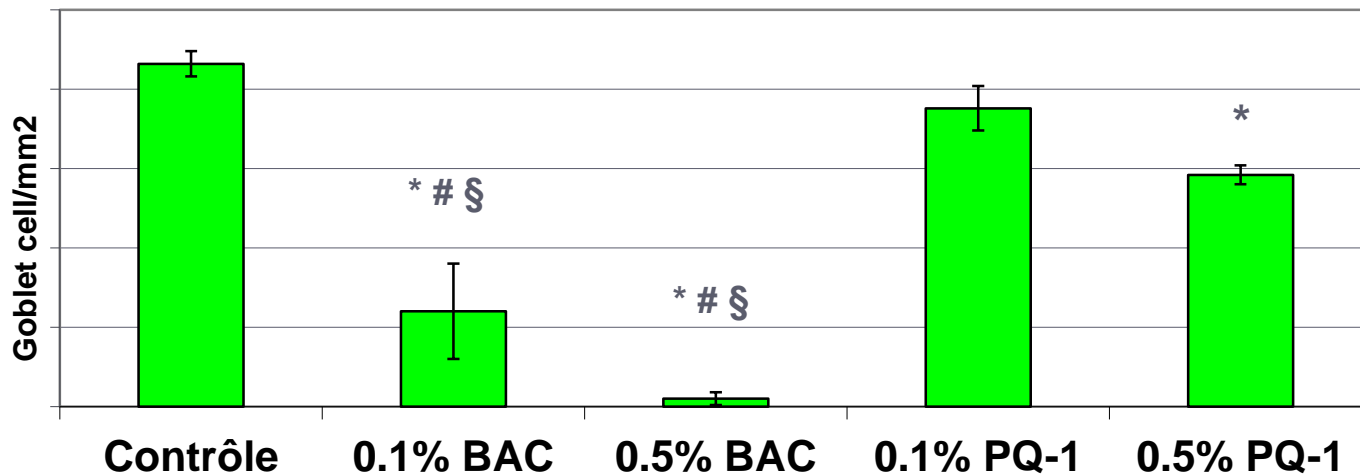
**Cryosection**

# Toxicité des conservateurs

*In vivo*

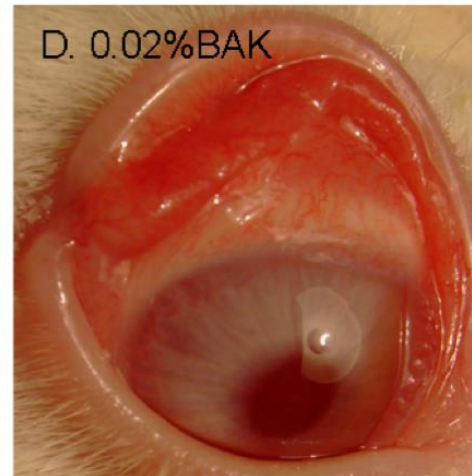
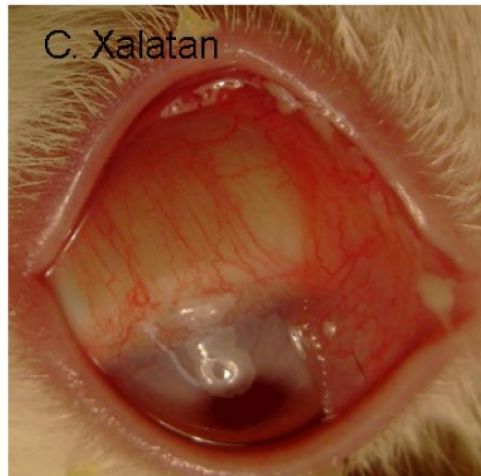
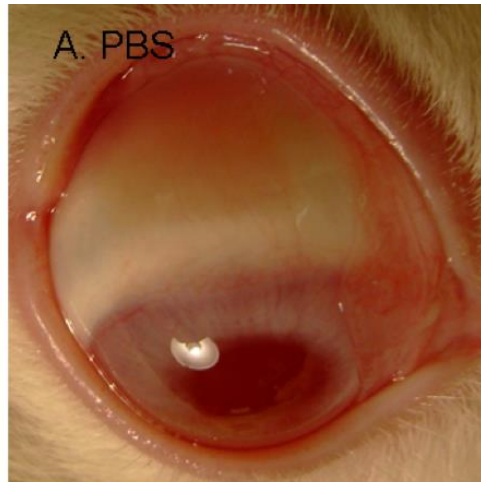


Densité des cellules à mucus



# Toxicité des conservateurs

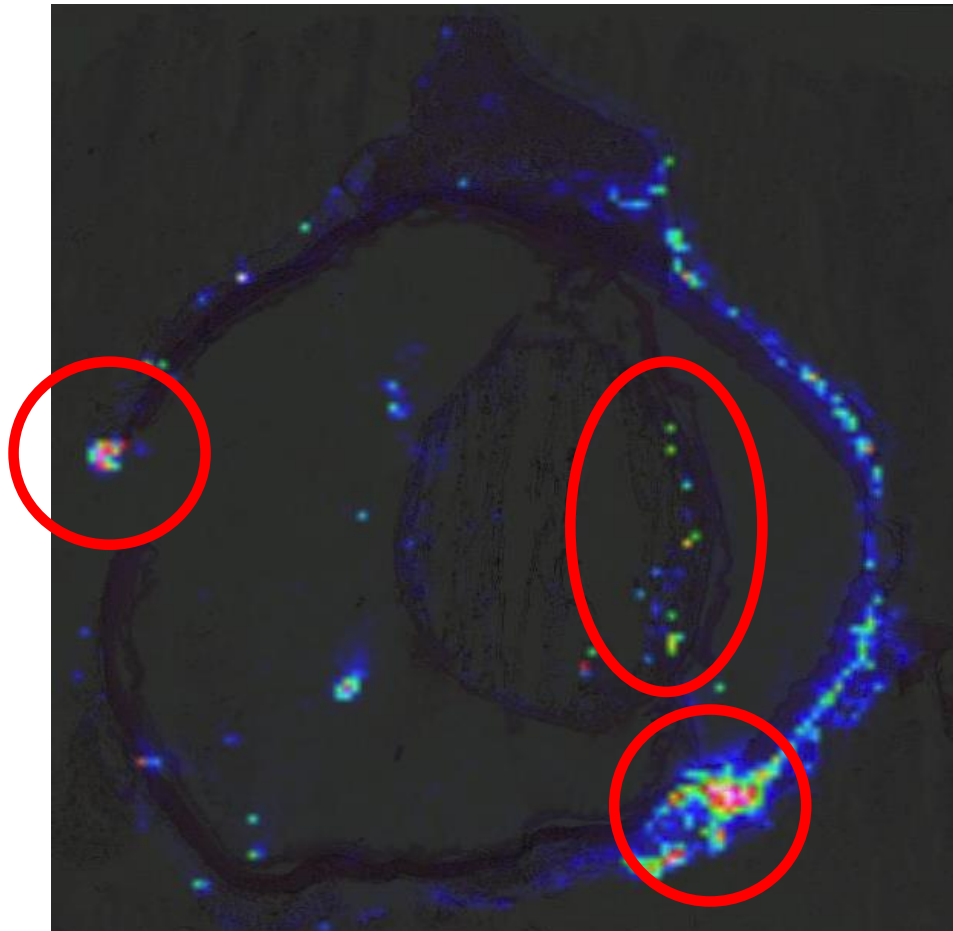
## *In vivo*



PBS – phosphate buffered saline  
PF – Preservative free

# Toxicité des conservateurs

Présence du BAC dans les structures oculaires profondes



# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

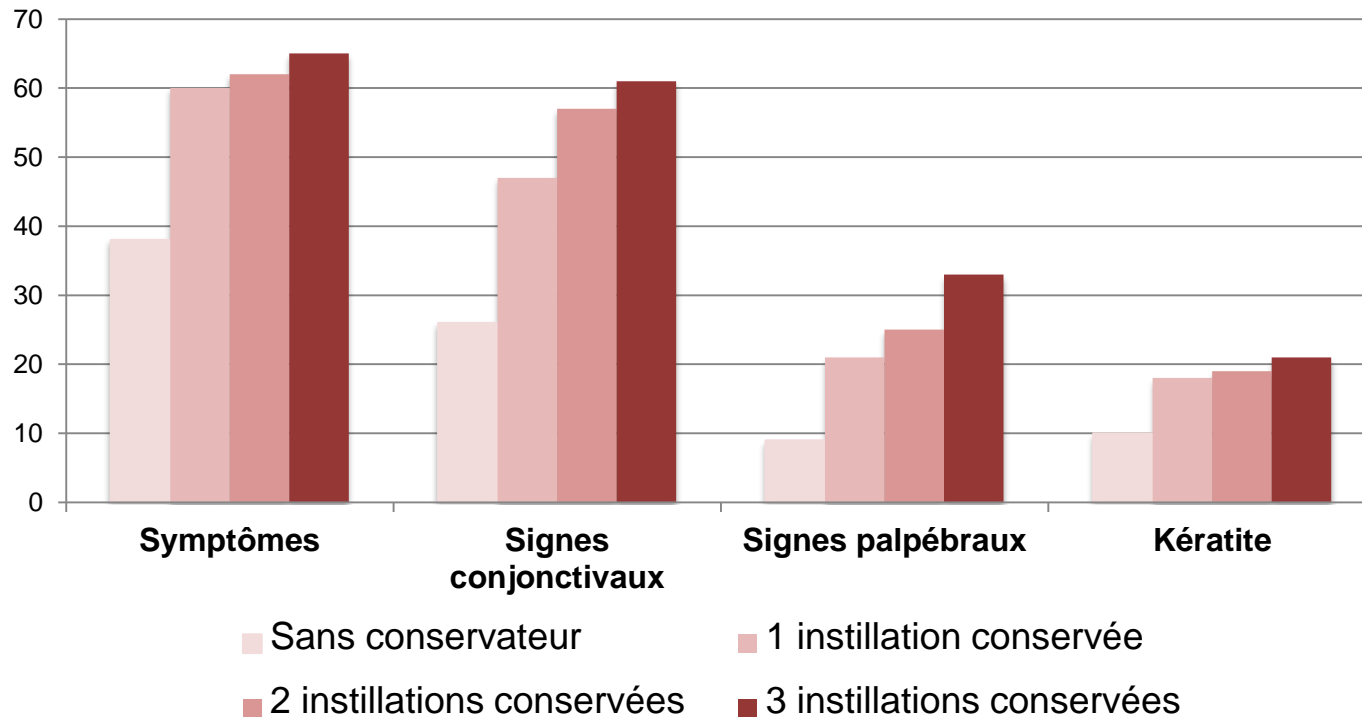




# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

Signes et symptômes  
en fonction du nombre de collyres conservés

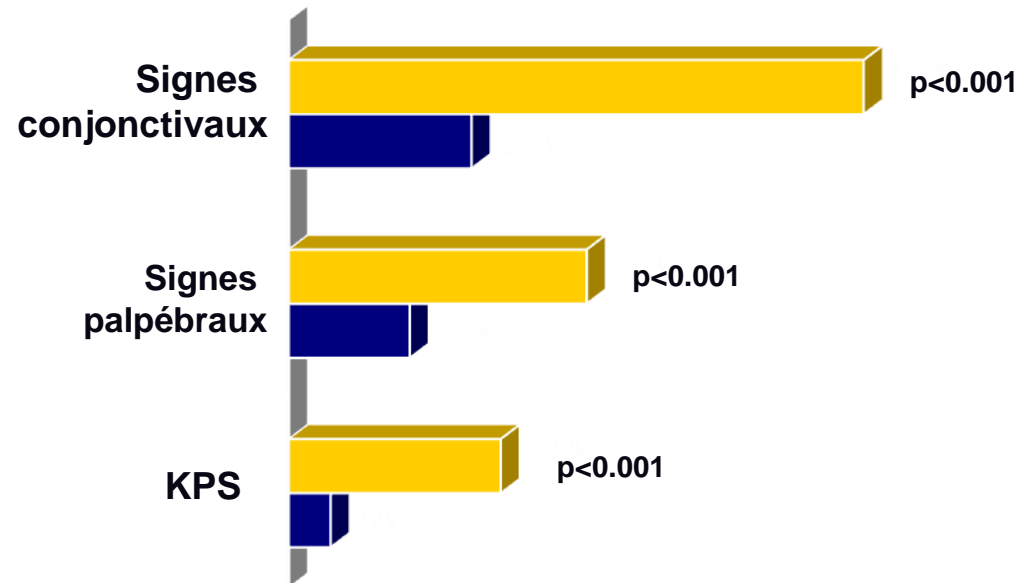
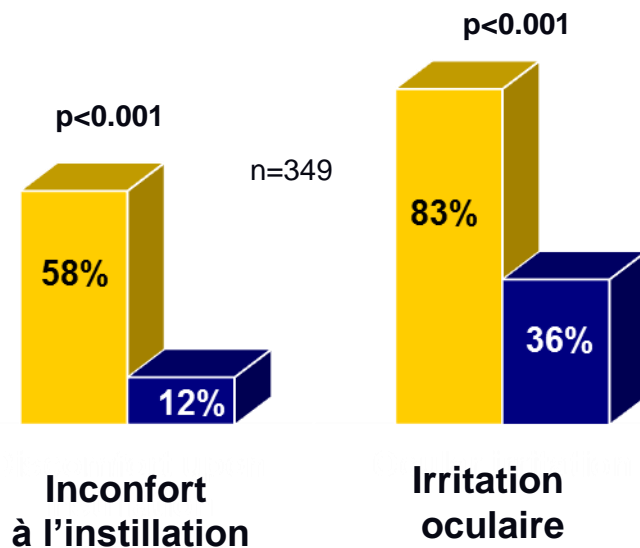


# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

Changer le traitement  
pour un traitement sans conservateur

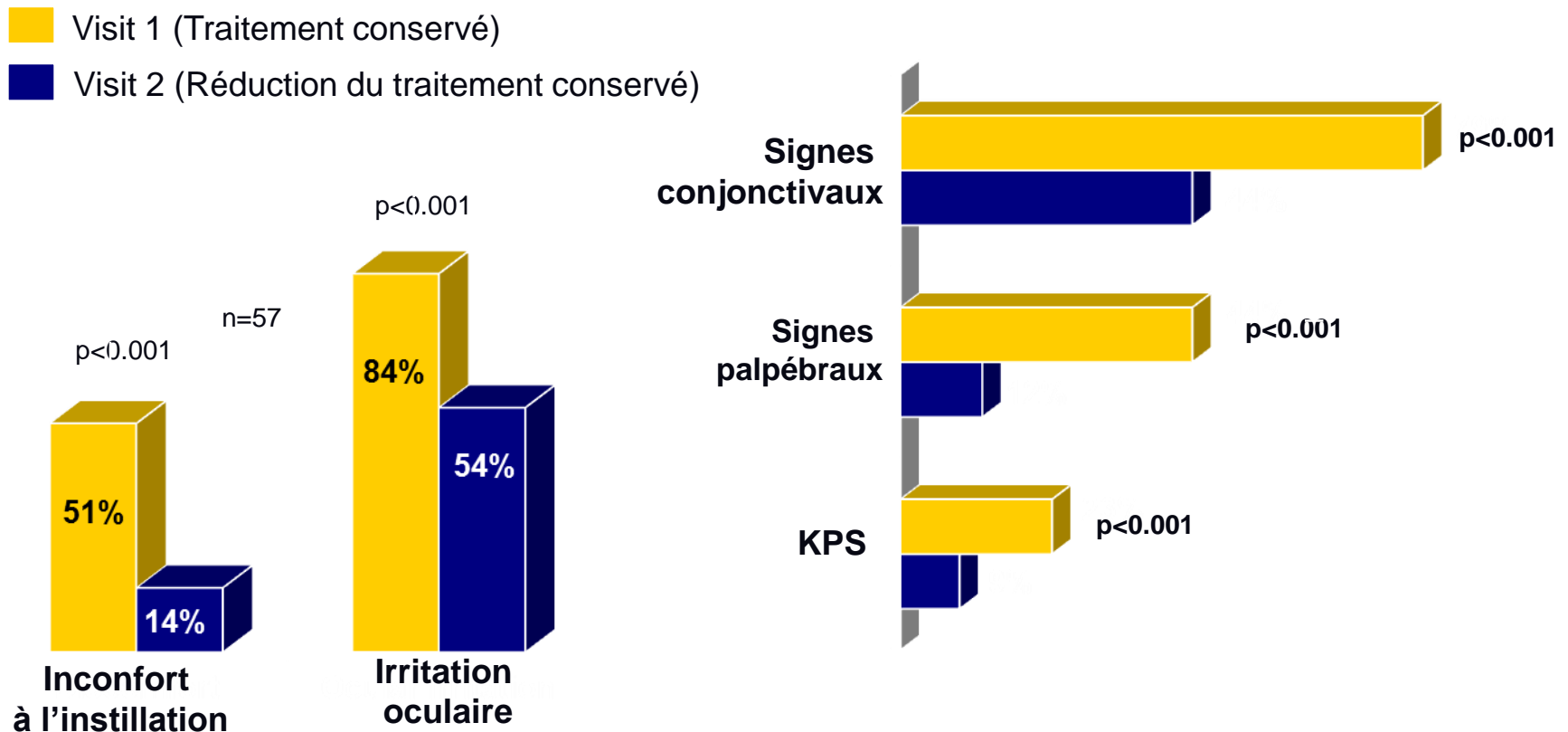
■ Visit 1 (Traitement conservé)  
■ Visit 2 (Traitement sans conservateur)



# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

Réduire le nombre de traitements conservés



# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

Observance: problème essentiel du glaucome

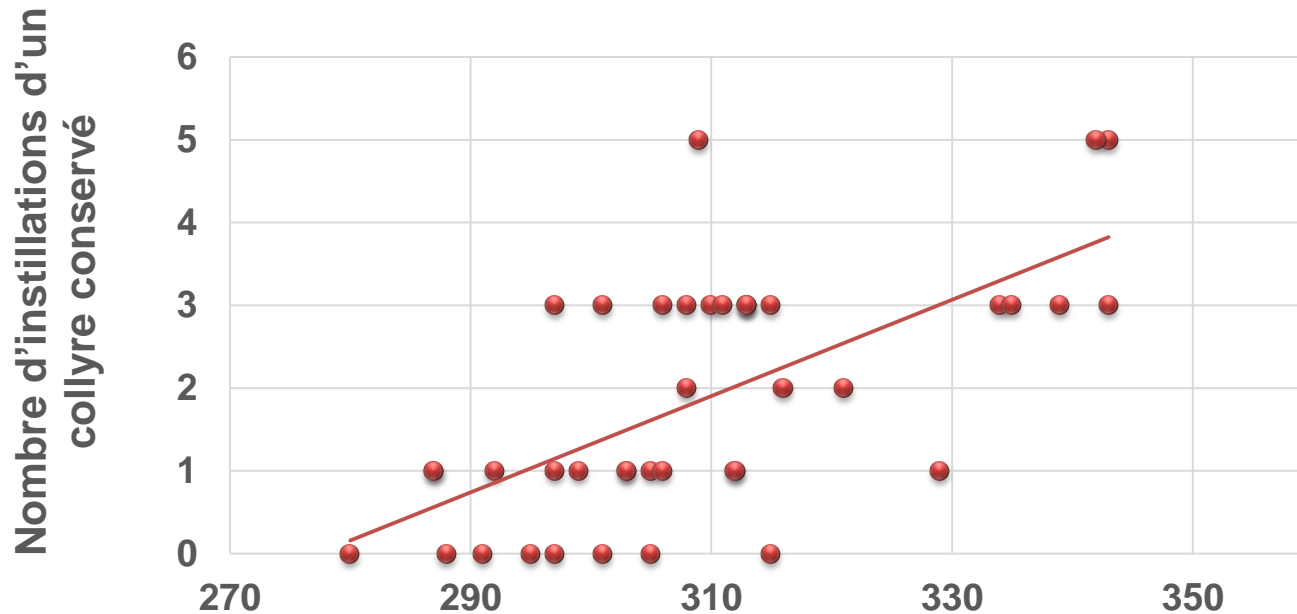
Problèmes de tolérance: 3<sup>ème</sup> facteur responsable d'une mauvaise observance.

Impact sur la qualité de vie

# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

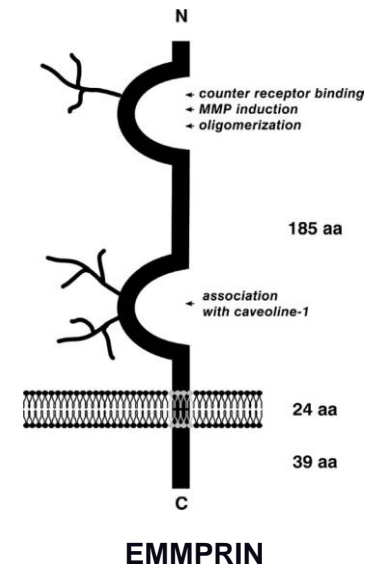
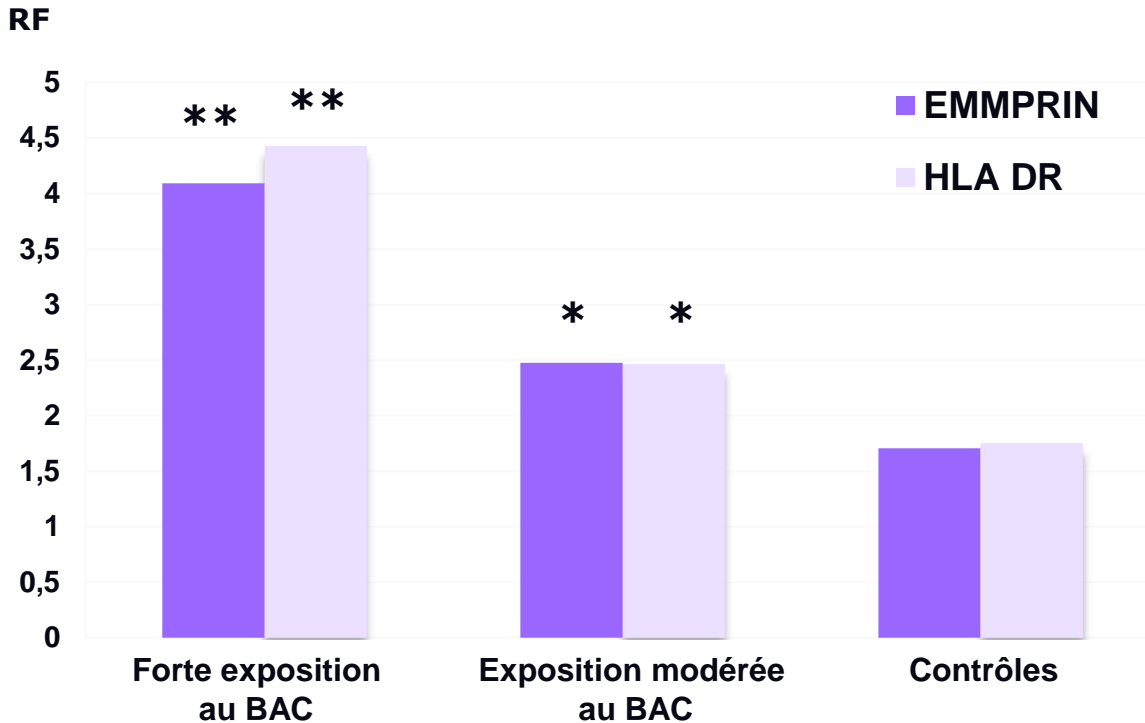
Osmolarité du film lacrymal chez des patients glaucomateux et HTO



# Glaucome et conservateurs

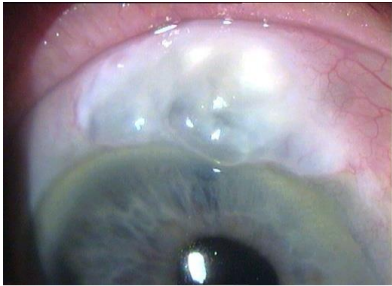
## Etudes cliniques

### MMP et inflammation de la surface oculaire

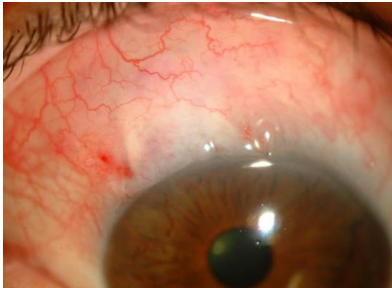


# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques



Inflammation de la surface oculaire:  
Facteur de risque d'échec de la chirurgie



Traitements anti-glaucomateux: Facteur de  
risque d'échec de la chirurgie filtrante

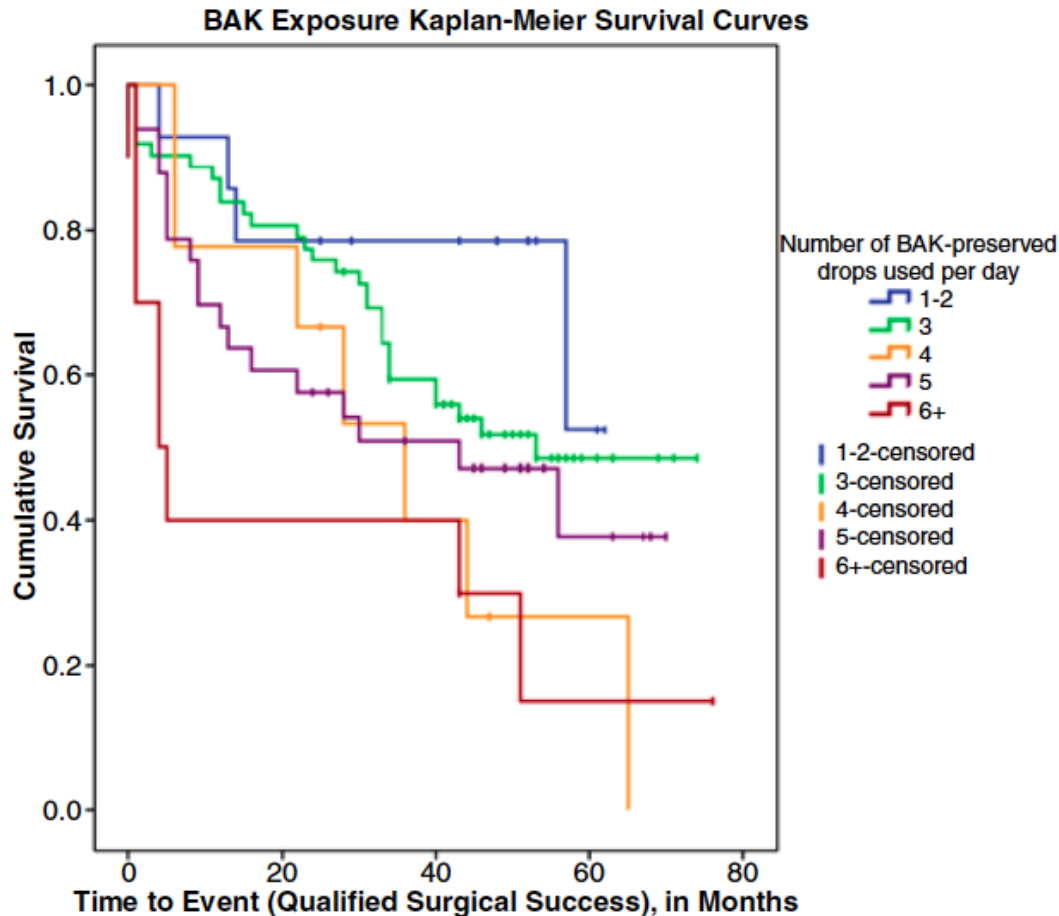
Après 4 ans en monothérapie

Après 1 an avec  $\geq 2$  traitements anti-  
glaucomateux



# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

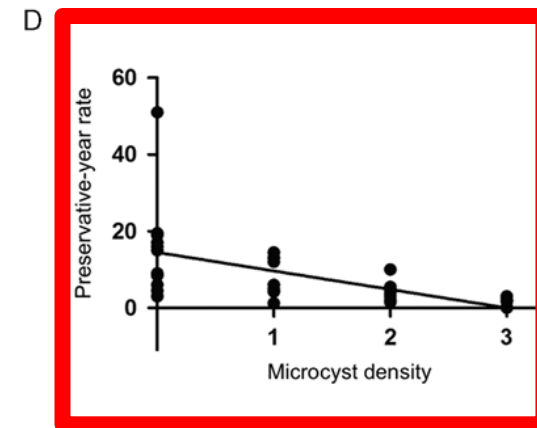
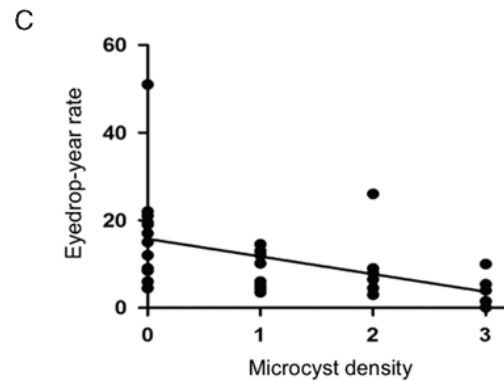
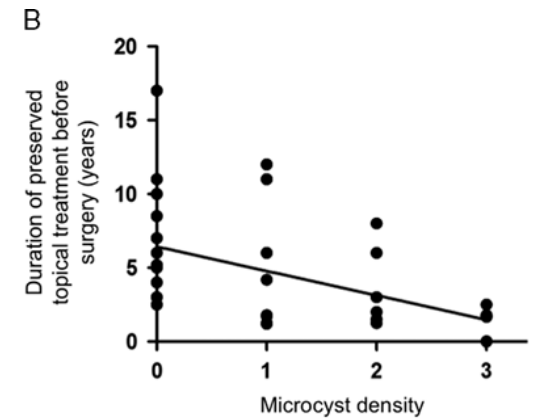
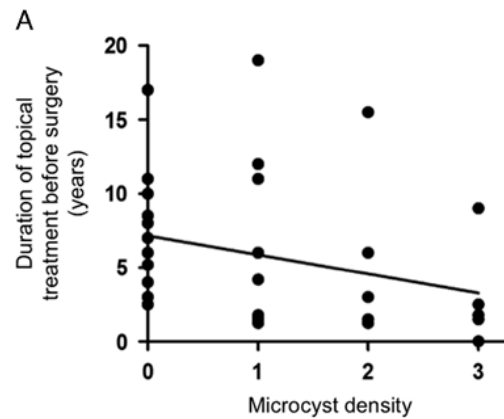
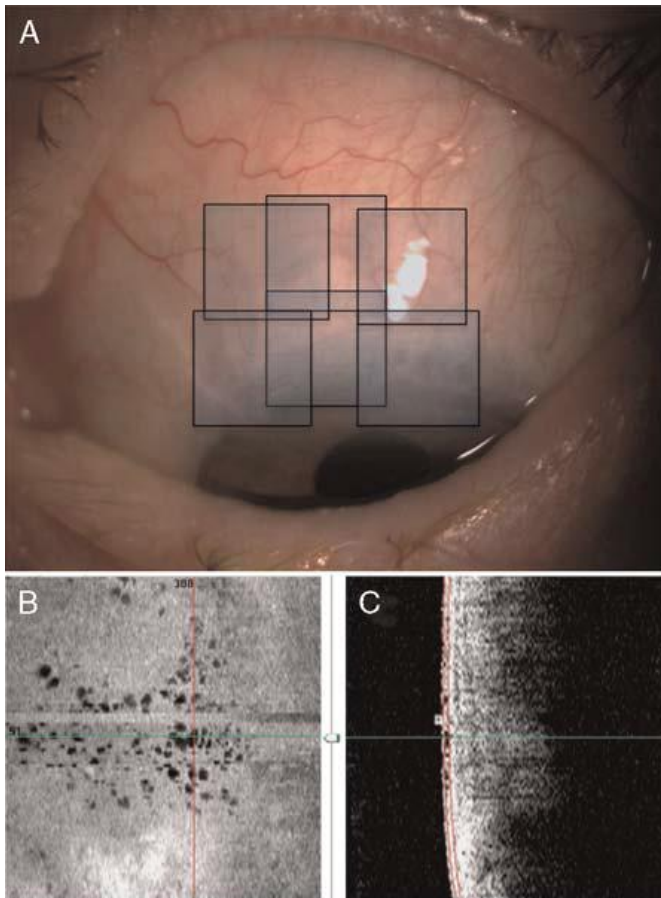


Le BAK est un facteur de risque d'échec de la chirurgie du glaucome indépendant du nombre de traitement

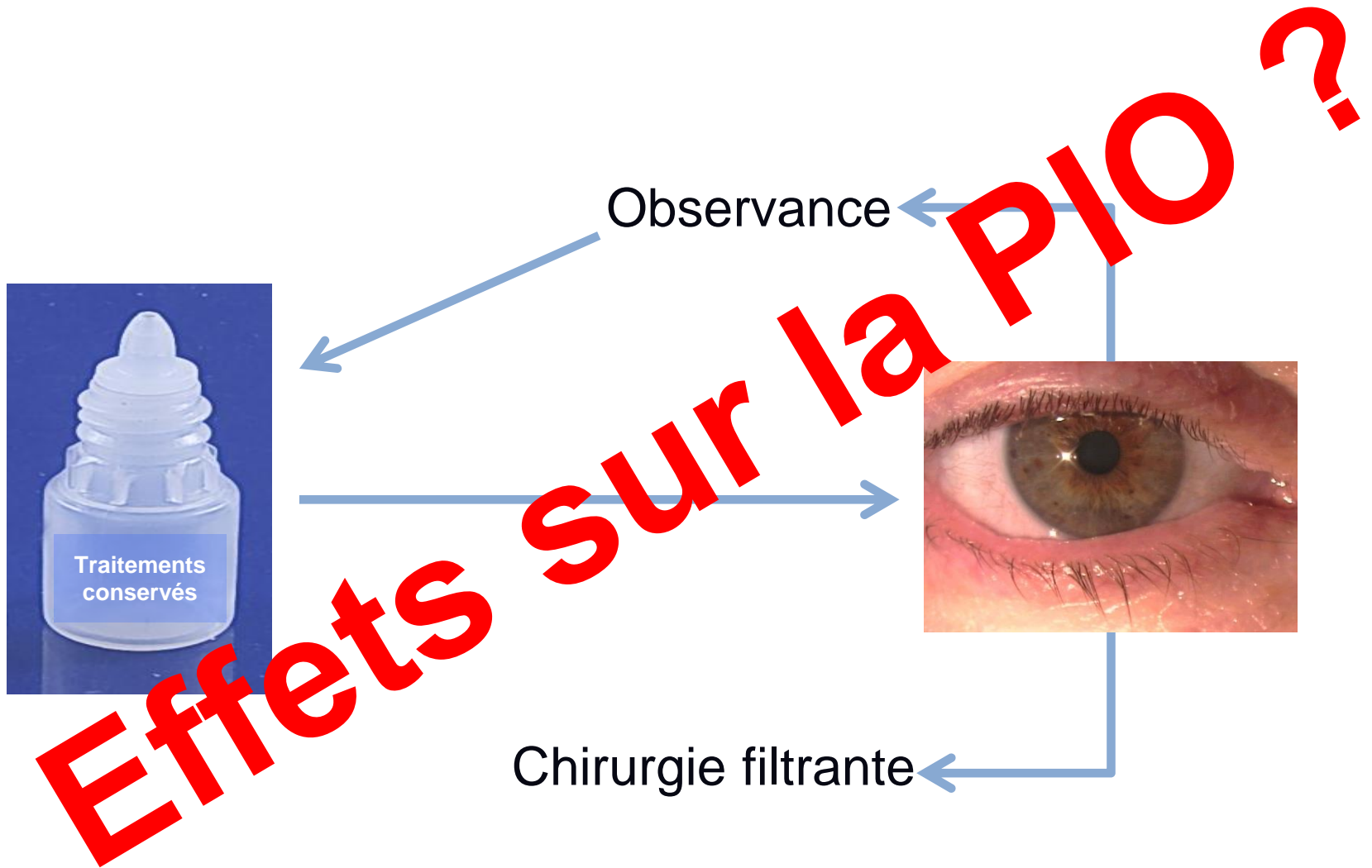


# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques



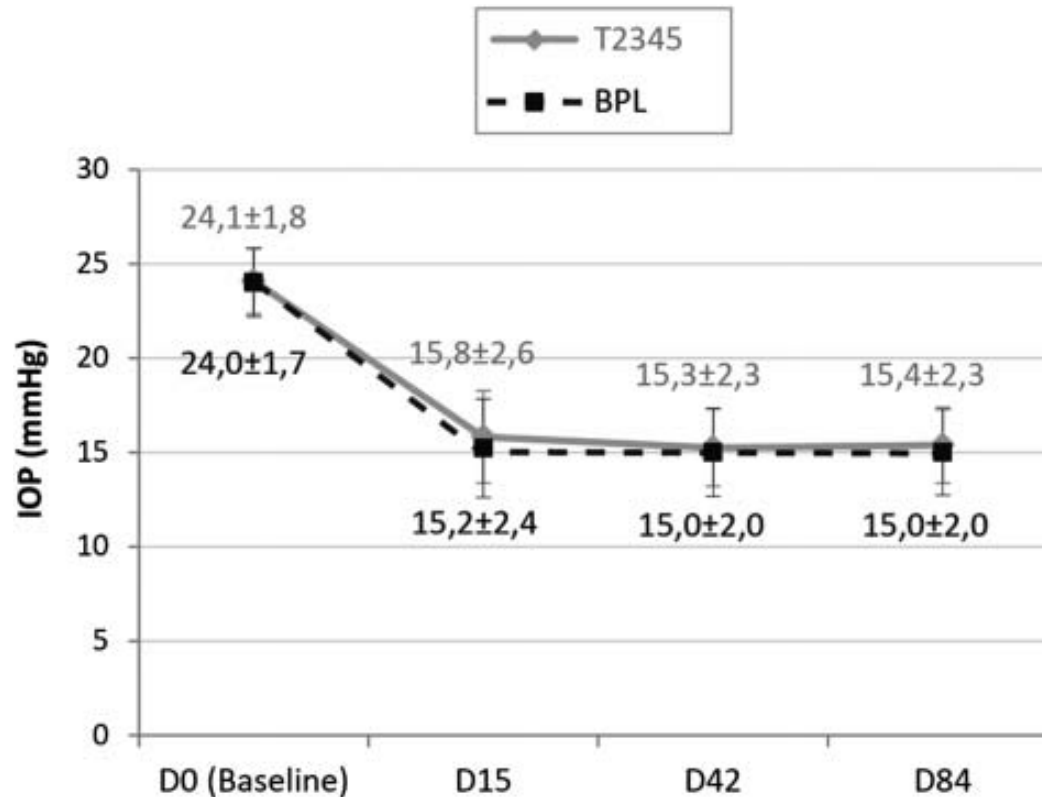
# Glaucome et conservateurs



# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

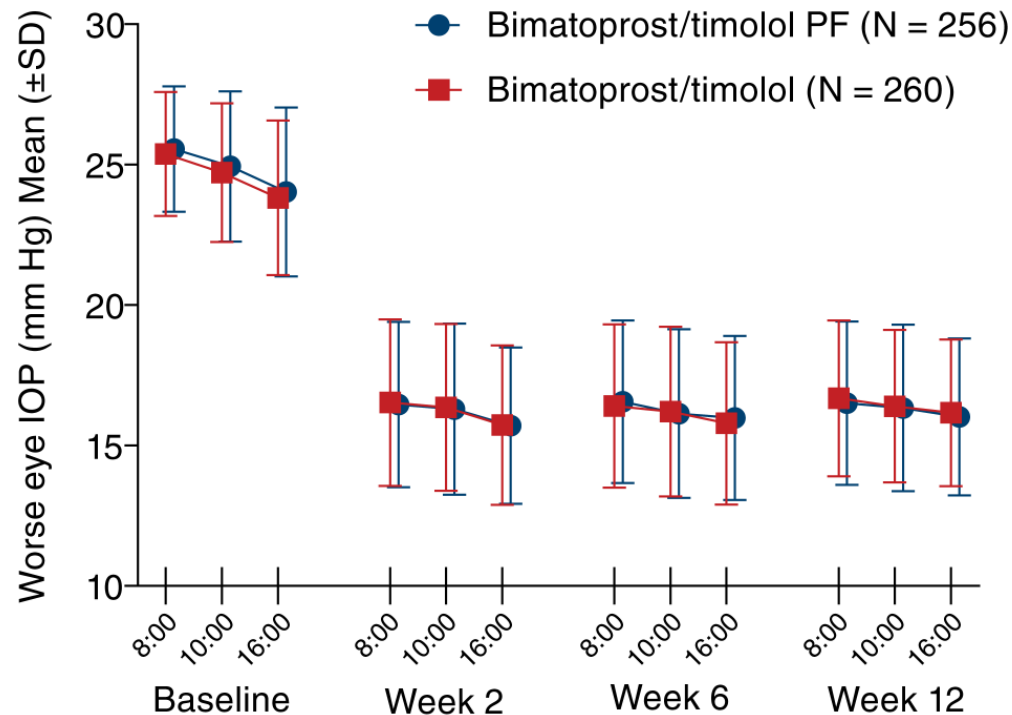
Pas de difference sur la PIO



# Glaucome et conservateurs

## Etudes cliniques

### Pas de difference sur la PIO



**Figure 1** Mean ( $\pm$ SD) worse eye IOP at each time point through 12 weeks of study in the per-protocol population. IOP, intraocular pressure; PF, preservative-free.

# Effets iatrogènes des conservateurs dans le glaucome

Effets iatrogènes démontrés

Multiples conséquences cliniques

**Réduire au maximum leur utilisation dans le glaucome**

# Pr Christophe Baudouin – Dr Stéphane Mélik-Parsadaniantz

## Equipe S12



- Antoine Labbé
- Alexandre Denoyer
- Françoise Brignole-Baudouin
- Annabelle Réaux-Le Goazigo
- Hong Liang
- Karima Kessal
- Pierre Nicolle
- Veronika Marek
- Michael Adrien Vitoux
- Elodie Reboussin
- Anne Laure Raveu
- Luisa Riancho
- Fanny Joubert
- Ghislaine Rabut

