Le glaucome et la surface oculaire, un mariage difficile

RÉSUMÉ : Les traitements du glaucome et de l'hypertonie oculaire (HTO) sont associés à de nombreuses modifications de la surface oculaire. Réciproquement, la surface oculaire influe très largement sur l'efficacité des traitements du glaucome, qu'ils soient médicaux avec les problèmes associés de la tolérance et de l'observance, ou chirurgicaux avec les échecs de la chirurgie du glaucome par fibrose conjonctivale.
La prise en charge des patients atteints de glaucome ou d'HTO nécessite une évaluation régulière de la surface oculaire. En cas d'atteinte de celle-ci, une adaptation des traitements antiglaucomateux est souvent nécessaire et doit s'associer à un traitement spécifique de la surface oculaire.

→ **A. LABBE, C. BAUDOUIN**
Service d'Ophtalmologie 3,
CHNO des XV-XX, PARIS.
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Ambroise Paré, BOULOGNE.
Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, VERSAILLES.
INSERM, U968, PARIS.
Université Pierre et Marie Curie Paris 6, UMR S 968,
Institut de la Vision, PARIS.
CNRS, UMR 7210, PARIS.

La surface oculaire constitue une unité fonctionnelle, véritable première ligne de défense de l'œil face aux agressions du milieu extérieur. Parmi ces agressions, celles liées à l'utilisation des collyres au long cours, comme dans le traitement du glaucome ou de l'hypertonie oculaire (HTO), entraînent au-delà des manifestations cliniques classiques de l'allergie de nombreuses modifications des tissus qui composent la surface oculaire [1]. Ces effets secondaires des traitements antiglaucomateux et de leurs conservateurs vont de l'inconfort oculaire jusqu'à des atteintes potentiellement cécitantes de la surface oculaire.

Réciproquement, la surface oculaire influe très largement sur l'efficacité des traitements du glaucome, qu'ils soient médicaux avec les problèmes associés de la tolérance et de l'observance, ou chirurgicaux avec les échecs de la chirurgie du glaucome par fibrose conjonctivale.

La prise en charge des patients atteints de glaucome ou d'HTO qui présentent une atteinte de la surface oculaire nécessite à la fois une réduction de la toxicité locale des traitements et une prise en charge spécifique de l'ensemble de la surface oculaire.

Influence du traitement du glaucome sur la surface oculaire

Le traitement médical du glaucome est le plus souvent utilisé comme traitement de première ligne. Efficace, ce traitement est administré sur de très longues périodes, souvent pendant plusieurs dizaines d'années. Les changements induits par ces traitements topiques au niveau de la surface oculaire sont maintenant largement démontrés tant au niveau clinique qu'expérimental.

1. Des données cliniques

De plus en plus d'études tendent à montrer la grande prévalence des pathologies de la surface oculaire chez les patients traités pour un glaucome ou une HTO.

>>> Dans une étude portant sur plus de 9 600 patients, plus de 40 % des patients traités pour un glaucome ou une HTO présentaient des symptômes d'atteintes de la surface oculaire comme des dou-

leurs ou un inconfort à l'instillation, des sensations de corps étranger, des brûlures ou démangeaisons, des sensations d'œil sec, et plus de 20 % des patients présentaient des signes cliniques à type de blépharites, d'hyperhémies conjonctivales ou de kératites [2].

>>> Fechtner *et al.* ont récemment rapporté que près de 50 % des patients traités pour un glaucome présentaient des symptômes d'atteinte de la surface oculaire [3].

>>> De même, après avoir évalué 101 patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) ou d'HTO, Leung *et al.* ont montré que deux tiers des patients traités médicalement présentaient des symptômes d'atteinte de la surface oculaire dans un œil au moins, avec une atteinte sévère chez 27 % d'entre eux [4].

Tous les types de collyres antiglaucomateux ont été impliqués dans ces atteintes de la surface oculaire qui peuvent se manifester sous la forme de quelques anomalies du film lacrymal, de conjonctivites chroniques, de blépharites, de kératites (***fig. 1 et 2***), jusqu'à une véritable sclérose post-inflammatoire de la surface oculaire comme dans les pseudopemphigoïdes oculaires. Même sans signe local d'intolérance, une fibrose sous-conjonctivale a été démontrée chez les patients glaucomateux traités avec des traitements topiques, confirmant l'existence de subtils mécanismes et changements tissulaires au niveau de la surface oculaire [5].

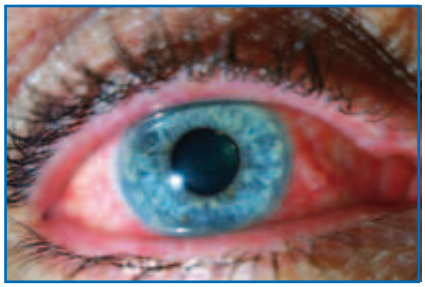

Fig. 1 : Hyperhémie conjonctivale et blépharite postérieure chez une patiente traitée pour une hypertonie oculaire.

Fig. 2 : Blépharite postérieure chez un patient traité pour un glaucome chronique à angle ouvert.

2. Des données expérimentales

Au-delà de symptômes et de signes cliniques fréquents, ces changements tissulaires ont été démontrés et analysés par de nombreuses études sur des biopsies conjonctivales, des empreintes conjonctivales ou encore sur des modèles expérimentaux, confirmant la toxicité induite au niveau de la surface oculaire par les collyres antiglaucomateux et leurs conservateurs [1, 6].

La technique des empreintes conjonctivales a ainsi permis d'observer chez les patients glaucomateux traités avec des collyres une surexpression de marqueurs inflammatoires ou de leurs récepteurs, une diminution de l'activité des cellules à mucus ou encore la production de radicaux libres [7]. Les mécanismes précis de cette réponse inflammatoire et/ou de la toxicité directe des collyres doivent être encore précisés et varient très certainement en fonction du type et de la durée du traitement. Néanmoins, les conservateurs associés au principe actif semblent jouer un rôle majeur dans ces changements tissulaires et leurs complications [6].

3. Le rôle des conservateurs et du BAC

Les conservateurs, en empêchant la contamination microbienne d'un flacon après son ouverture et en évitant la dégradation d'un produit actif, sont un des composants majeurs des traitements ophtalmologiques topiques. Les ammoniums quaternaires et en particulier le BAC sont les conservateurs les plus utilisés dans les collyres et dans le traitement du glaucome. Le BAC entre dans la composition de la quasi-totalité des collyres antiglaucomateux, à une concentration qui varie entre 0,004 et 0,02 %.

De par sa structure, ce conservateur est un composé bipolaire, très hydrosoluble, ayant des propriétés tensioactives. Cytotoxique pour les germes contre lesquels il est chargé de lutter, cet effet s'applique aussi sur les tissus et cellules de la surface oculaire [6]. De très nombreuses études cliniques, mais aussi des études sur des modèles animaux ou encore *in vivo* sur des cultures cellulaires ont démontré la responsabilité prépondérante des conservateurs et en particulier du BAC dans ces réactions inflammatoires de la surface oculaire induites par les traitements antiglaucomateux [6].

Influence des pathologies de la surface oculaire sur le traitement du glaucome

Parallèlement, la surface oculaire influe aussi très largement sur la qualité de vie des patients glaucomateux, mais aussi sur l'efficacité des traitements du glaucome, qu'ils soient médicaux avec les problèmes associés de la tolérance et de l'observance, ou chirurgicaux avec les échecs de la chirurgie du glaucome par fibrose conjonctivale.

1. Tolérance et observance

Un des problèmes majeurs du traitement médical du glaucome, comme pour d'autres maladies chroniques longtemps asymptomatiques, est l'observance du traitement. Après l'oubli et les erreurs d'administration, les effets secondaires locaux liés au traitement du glaucome seraient l'une des causes majeures de mauvaise observance [8, 9]. Les effets

secondaires des traitements antiglaucomateux peuvent également avoir un impact direct sur la qualité de vie des patients.

Nordmann *et al.* ont ainsi analysé la qualité de vie liée aux problèmes visuels chez 204 patients traités pour un glaucome ou une HTO. Près de 93 % des patients ont présenté au moins un effet secondaire, comme une sensation de brûlure chez 25,4 %, une vision brouillée chez 20,8 % ou encore un larmoiement chez 20,2 %. Ces effets secondaires locaux étaient associés à une moins bonne qualité de vie liée à la vision, avec un risque plus important de mauvaise observance et donc de perte d'efficacité du traitement [10].

Au-delà même de ces problèmes d'observance du traitement, nous avons récemment analysé l'influence que pouvait avoir cette atteinte de la surface oculaire sur la prise en charge médicale des patients atteints de glaucome ou d'HTO [11]. Pour 38 % des patients, les pathologies de la surface oculaire modifiaient directement la prise en charge thérapeutique du glaucome avec la nécessité de changer de collyre, de réaliser un laser ou encore un traitement chirurgical. Ces résultats soulignent une fois de plus le rôle majeur joué par la surface oculaire dans le traitement du glaucome et de l'HTO [11].

2. La chirurgie des glaucomes

La surface oculaire et la cicatrisation conjonctivale et sclérale au cours de la période postopératoire restent les facteurs limitants majeurs du succès chirurgical et du bon contrôle de la PIO après une intervention filtrante. Les recherches sur les anomalies tissulaires conjonctivales sous-jacentes aux facteurs de risque de cicatrisation excessive ont amené à la reconnaissance d'une conjonctive activée ou réactive. Les études histologiques ont confirmé la présence d'un plus grand nombre de cellules inflammatoires et de fibroblastes au niveau de la conjonctive de ces patients par rapport aux sujets normaux [12].

En conséquence, un infiltrat cellulaire infraclinique activé, qui est prêt à réagir immunologiquement à une agression, explique le risque d'échec augmenté lié à une cicatrisation excessive chez ces patients. Une inflammation conjonctivale chronique est ainsi associée à une réponse cicatricielle augmentée, confirmant l'influence directe de la surface oculaire sur le résultat de la chirurgie filtrante du glaucome.

Les collyres antiglaucomateux et leurs conservateurs entraînent de nombreuses modifications des tissus qui composent la surface oculaire et sont responsables d'échecs de la chirurgie filtrante [13]. Ces échecs sont ainsi secondaires à une fibrose de la bulle de filtration favorisée par les réactions inflammatoires et l'activation des fibroblastes précisément induites par les traitements topiques antiglaucomateux (***fig. 3 et 4***).

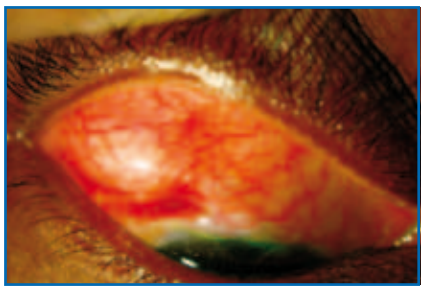

Fig. 3 : Fibrose et encapsulation d'une bulle de filtration après chirurgie filtrante avec antimétabolites chez un patient ayant été traité localement pendant de nombreuses années.

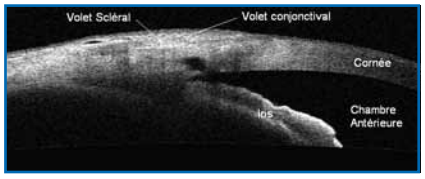

Fig. 4 : Image en OCT de segment antérieur montrant une bulle de filtration plate avec fibrose conjonctivale après sclérectomie profonde non perforante.

Tous les auteurs ont ainsi souligné le rôle des combinaisons de collyres, une multithérapie ayant probablement plus d'effets secondaires qu'une monothérapie prolongée. Bien qu'il n'y ait pas d'étude évaluant spécifiquement le taux de succès après chirurgie filtrante chez des patients traités avec des collyres non conservés par rapport à des collyres conservés, la responsabilité des conservateurs dans les modifications cellulaires tissulaires conjonctivales responsables de ces échecs chirurgicaux a été largement démontrée [5].

Comment améliorer la tolérance locale des traitements antiglaucomateux ?

Afin d'améliorer la prise en charge des patients qui présentent un glaucome ou une HTO et une pathologie de la surface oculaire, il convient à la fois de réduire la part médicamenteuse responsable au moins partiellement de cette atteinte, mais aussi de traiter le dysfonctionnement de la surface oculaire induit ou préexistant [14].

1. Diminuer l'irritation induite par les traitements locaux

>>> Les conservateurs et le BAC jouent un rôle majeur dans les changements tissulaires induits par les thérapeutiques antiglaucomateuses et leurs complications au niveau de la surface oculaire. Supprimer ou réduire la quantité de conservateur instillé est donc un élément essentiel de la prise en charge des patients glaucomateux ou hypertones qui présentent une atteinte de la surface oculaire. Cette diminution passe par l'utilisation de **collyres sans conservateur**, dont le nombre ne cesse d'augmenter dans le domaine du glaucome, par l'utilisation de conservateurs moins toxiques, de collyres efficaces sur 24 heures ou encore d'associations fixes qui permettent de réduire cette exposition toxique [14].

>>> Le **laser** est une autre alternative intéressante pour réduire la part médicamenteuse de l'atteinte de la surface oculaire. La trabéculoplastie au laser argon ou ALT, puis plus récemment, la trabéculoplastie sélective ou SLT, ont largement démontré leur efficacité sur la baisse de la PIO que ce soit pour la prise en charge des patients qui présentent un glaucome ou une HTO [15].

>>> Les **chirurgies filtrantes classiques du glaucome**, que ce soit la sclérectomie profonde non perforante (SPNP) ou la trabéculectomie, sont aussi un bon moyen de réduire la part médicamenteuse responsable de l'atteinte de la surface oculaire. Cependant, il ne faut pas oublier que cette atteinte de la surface oculaire est un facteur de risque majeur d'échec de la chirurgie filtrante par fibrose conjonctivale. Cette chirurgie s'effectuera donc à l'aide d'antimétabolites (mitomycine C, MMC) et, au mieux, après une préparation préopératoire (anti-inflammatoires non stéroïdiens et parfois stéroïdiens, arrêt des conservateurs, relais par un traitement *per os*) afin de réduire l'inflammation de la surface oculaire préopératoire [16].

>>> Enfin, dans certains cas particuliers d'atteinte sévère de la surface oculaire, afin de passer un cap difficile, ou encore avant un geste chirurgical, il faut parfois penser au traitement *per os* comme les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** (Diamox), qui gardent une place utile malgré leurs effets indésirables.

2. Traiter la surface oculaire

Les pathologies de la surface oculaire sont souvent multifactorielles même si la cause initiale est unique, comme les effets toxiques d'un traitement au long cours ou tout simplement une sécheresse oculaire préexistante au traitement du glaucome. La stratégie thérapeutique aura donc plusieurs cibles différentes afin de rompre le cercle vicieux que représentent ces pathologies de la surface oculaire.

Les traitements locaux chroniques sont le plus souvent responsables d'instabilité lacrymale ou de syndromes secs dits qualitatifs liés à des dysfonctionnements meibomiens ou encore par atteinte de la composante muqueuse du film lacrymal par les conservateurs. L'utilisation de substituts lacrymaux offre à la fois une compensation mécanique du manque ou de la mauvaise qualité des larmes, mais aussi permet de diluer les facteurs inflammatoires sécrétés lors des pathologies chroniques de la surface oculaire. De plus, certains composants des larmes artificielles comme l'acide hyaluronique ou les carbomères pourraient avoir un effet protecteur intéressant vis-à-vis de la toxicité des conservateurs et du BAC en particulier [6].

Les insuffisances meibomiennes sont en pratique très souvent associées aux sécheresses de type quantitatifs et les blépharites sont très fréquentes chez les sujets glaucomateux traités [14]. Ces pathologies palpébrales chroniques sont par ailleurs un acteur non négligeable dans l'intolérance à certains traitements topiques antiglaucomateux. Le premier temps de leur traitement est celui de l'hygiène palpébrale en associant des collyres lubrifiants contenant éventuellement des lipides. En cas d'inefficacité de ces mesures ou de forme sévère, un traitement antibiotique par voie orale avec des cyclines est aussi très utile [14].

Les traitements anti-inflammatoires se justifient également par la présence d'une inflammation quasi constante associée aux pathologies de la surface oculaire [14]. Cette inflammation qui est un phénomène central sera traitée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens non conservés, parfois par des corticoïdes locaux à faible pénétration intraoculaire (rimexolone ou fluorométholone) afin de diminuer le risque iatrogène chez les patients glaucomateux, ou encore par de la ciclosporine A en collyre dans certaines formes sévères [14].

Enfin, au-delà de réactions allergiques aiguës parfois spectaculaires mais finalement assez rares, des phénomènes allergiques chroniques retardés dans le temps et peu symptomatiques peuvent également être observés et doivent être traités efficacement. Ces mécanismes allergiques participent, comme les phénomènes toxiques, à l'entretien de cercles vicieux responsables non seulement d'une mauvaise tolérance, mais aussi d'une véritable maladie de la surface oculaire.

Conclusion

Les traitements du glaucome modifient la surface oculaire et parallèlement la surface oculaire influence directement les thérapeutiques du glaucome, qu'elles soient chirurgicales ou médicales. Le traitement des patients atteints de glaucome ou d'HTO nécessite une prise en compte des problèmes associés de la surface oculaire et leur traitement.

Bibliographie

1. Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocul Surf,* 2005 ; 3 : 27-40.
2. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P *et al.* Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol,* 2007 ; 17 : 341-349.
3. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D *et al.* Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea*, 2010 ; 29 : 618-621.
4. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma,* 2008 ; 17 : 350-355.
5. Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM *et al.* Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology*, 1992 ; 99 : 197-202.
6. Baudouin C, Labbe A, Liang H *et al.* Preservatives in eyedrops : the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*, 2010 ; 29 : 312-334.
7. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops : implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol,* 2008 ; 86 : 716-726.

8. Chawla A, McGalliard JN, Batterbury M. Use of eyedrops in glaucoma : how can we help to reduce non-compliance ? *Acta Ophthalmol Scand,* 2007 ; 85 : 464.
9. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol,* 2008 ; 53 : S57-S68.
10. Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S *et al.* Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health qual life outcomes*, 2003 ; 1 : 75.
11. Van Went C, Brasnu E, Hamard P *et al.* Influence des pathologies de la surface oculaire sur le traitement du glaucome. *J Fr Ophtalmol*, 2011. [Epub ahead of press]
12. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C *et al.* Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol,* 1994 ; 112 : 1446-1454.
13. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol,* 1994 ; 112 : 1437-1445.
14. Labbe A, Baudouin C. Le traitement du glaucome chez les patients avec un syndrome sec oculaire. *J Fr Ophtalmol,* 2010 ; 33 : 285-290.
15. Realini T. Selective laser trabeculoplasty : a review. *J Glaucoma,* 2008 ; 17 : 497-502.
16. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R *et al.* Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy : a randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 1324-1330.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.