

## COLLYRES HYPOTONISANTS ET SURFACE OCULAIRE AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE COTONOU

ANTIGLAUCOMA EYE DROPS AND OCULAR SURFACE AT THE NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL OF COTONOU

L ODOULAMI-YEHOUESSI, G AINA, S AALAMOU, S HOUNNOU-TCHABI, C DOUTETIEN.

Faculté des Sciences de la Santé (Université d'Abomey-Calavi)

Correspondance : Pr Ag. Lisette ODOULAMI YEHOUESSI , 03 Cotonou (Bénin) /Email : lisetteodoulami@yahoo.fr

### RÉSUMÉ

**But :** Étudier les altérations de la surface oculaire liées à l'utilisation de collyres hypotonisants chez des patients glaucomateux.

**Méthode :** Il s'agissait d'une étude prospective à visée descriptive et analytique s'étendant sur une période de 8 mois allant du 1<sup>er</sup> mars au 30 octobre 2012 au Centre national hospitalier universitaire de Cotonou. Elle a pris en compte 36 nouveaux cas de patients atteints de Glaucome Primitif à Angle Ouvert (GPAO) soumis à un traitement hypotonisant local par bêtabloquant ou prostaglandine de façon aléatoire.

**Résultats :** Les patients étaient âgés de 19 à 68 ans ; l'âge moyen était de  $41,94 \pm 12$  ans. Le sexe féminin était prédominant avec un sex-ratio de 0,56. Les signes évocateurs d'une maladie de la surface oculaire étaient présents chez 77,7% des cas. 8,3% des yeux avaient une réduction de la sensibilité cornéenne. Une

diminution significative de la sécrétion lacrymale a été observée (13,9%) de même qu'une altération de la stabilité du film lacrymal (13,9%). Par ailleurs, 36,1% des yeux avaient présenté un Ferning test pathologique (types III et IV de Rolando). 16,6% des patients avaient une cytologie conjonctivale anormale de Grade 2 selon la classification de Nelson. Ces anomalies cliniques et paracliniques étaient surtout le fait de la prostaglandine.

**Conclusion :** l'observance du traitement anti-glaucomateux et l'amélioration de la qualité de vie du patient glaucomateux passent par la maîtrise des anomalies de la surface oculaire et pourquoi pas, par le recours à la chirurgie.

**Mots-clés :** COLLYRES HYPOTONISANTS, SURFACE OCULAIRE, CYTOLOGIE, FERNING TEST TEST DE SCHIRMER-1, BREAK UP TIME (BUT)OU TEMPS DE RUPTURE DU FILM LACRYMAL

### SUMMARY

**Purpose:** To study the ocular surface changes associated with the use of antiglaucoma eye drops in patients with glaucoma.

**Method:** This was a prospective study with descriptive and analytical purpose carried out over a eight-month-period from 01 March to 30 October 2012 at the National University Hospital of Cotonou. It included 36 new cases of patients with Primary Open Angle Glaucoma (POAG) subjected to local hypotonic treatment with beta-blockers or prostaglandin randomly.

**Results:** The patients were aged from 19 to 68 years; the average age was  $41.94 \pm 12$  years. Females were predominant with a sex ratio of 0.56. The suggestive signs of ocular surface disease were present in 77.7% of cases. 8.3% of the eyes had a reduction in corneal

sensitivity. A significant decrease in tear secretion was observed (13.9%) as well as an alteration of the lacrimal film stability (13.9%). Furthermore, 36.1% of the eyes presented a pathological ferning test (Types III and IV of Rolando). 16.6% of patients had an abnormal conjunctival cytology Grade 2 according to Nelson classification. These clinical and paraclinical abnormalities were particularly due to the prostaglandin.

**Conclusion:** The adherence to glaucoma treatment and the improvement of the quality of life of the patient with glaucoma go through the mastery of the ocular surface abnormalities and why not, by resorting to surgery.

**KEY WORDS:** ANTIGLAUCOMA EYE DROPS, OCULAR SURFACE, CYTOLOGY, FERNING TEST, SCHIRMER TEST-1, BREAKING TIME OF THE LACRIMAL FILM OR BREAK UP TIME (BUT).

## INTRODUCTION

La surface oculaire constitue une entité fonctionnelle incluant les conjonctives tarsale et bulbaire, le film lacrymal et la cornée. Elle serait garante de l'intégrité oculaire et doit en permanence se défendre contre les multiples agressions extérieures chimiques, mécaniques et infectieuses<sup>1</sup>. Les altérations de la surface oculaire peuvent résulter, soit d'une production lacrymale insuffisante, soit d'une augmentation de l'évaporation des larmes en rapport ou non avec l'utilisation au long cours de certains collyres. En effet, le rôle délétère de ceux-ci sur la surface oculaire a été rapporté dans la littérature : ainsi, les collyres utilisés de manière prolongée entraîneraient

une dégradation du film lacrymal et des dommages de la surface oculaire<sup>2</sup>. C'est le cas dans le glaucome primitif à angle ouvert ou GPAO qui est une neuropathie optique antérieure, d'évolution progressive, caractérisée par des altérations périmétriques, des altérations papillaires et un angle irido-cornéen ouvert<sup>3</sup>. C'est une affection chronique dont le principal facteur de risque est l'hypertonie oculaire. Son traitement nécessite l'utilisation de collyres hypotonisants au long cours. Les plus utilisés sont les bêtabloquants et les analogues des prostaglandines. Cette étude visait à étudier les lésions de la surface oculaire induites par l'usage prolongé des collyres hypotonisants.

## PATIENTS ET MÉTHODE

L'étude était prospective à visée descriptive et analytique ; elle s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Mars 2012 au 31 Octobre 2012 soit une période de huit mois. Elle a consisté en un recrutement exhaustif de nouveaux cas de glaucome primitif à angle ouvert sans aucun traitement local.

Le diagnostic de GPAO a été retenu sur la base d'altérations papillaires et périmétriques spécifiques chez des patients ayant un angle irido-cornéen ouvert et une hypertension oculaire ajustée > 21mmhg.

Les modifications pathologiques de la surface oculaire ont été évoquées quand, après mise en place d'un traitement hypotonisant local en double insu, des contrôles itératifs ont noté un break up time (BUT) inférieur à 10 secondes, (Enlever Break up time inf 10 secondes et dire simplement des contrôles itératifs on noté une diminution du Break up time comme vous l'avez dit pour le test de Shirmer), une réduction de la sécrétion lacrymale au test de Shirmer, une réduction de la sensibilité cornéenne par attouchement cornéen au coton, un ferning test pathologique (type III ou IV selon la classification de Rolando), une perturbation de la cytologie conjonctivale selon les grades 2 ou 3 de la classification de Nelson après grattage.

Nous avons inclus dans l'étude, tous les patients âgés de plus de 18 ans, atteints

de GPAO au cours de la période d'étude, sans aucun traitement local préalable et qui après consentement éclairé, ont eu une monothérapie hypotonisante locale administrée en double insu ainsi que des examens cliniques et paracliniques itératifs avant (J0) et après traitement au premier, deuxième et troisième mois (M1, M2, M3). Ainsi, 36 patients recrutés ont été répartis en 2 groupes identiques, G1 sous travoprost et G2 sous timolol. Les deux molécules ont été attribuées de manière aléatoire à chaque patient. Les règles d'éthique selon la déclaration d'Helsinki ont été respectées.

Les patients souffrant d'une pathologie chronique autre que le GPAO ou ayant un traitement local en cours ont été exclus de l'étude.

Les variables étudiées étaient épidémiologiques (âge, sexe), cliniques (antécédents personnels et familiaux, aspect de la conjonctive, aspect et sensibilité de la cornée, test de Shirmer 1, Break up time, test à la fluorescéine) puis paracliniques (frottis conjonctival, Ferning test et champ visuel automatisé).

Le logiciel EPIINFO 6 a servi à traiter et analyser les données recueillies ; les tests statistiques Chi carré de Pearson et de Student ont été utilisés pour la comparaison des variables et un indice de significativité p inférieur à 0,05 a été retenu.

## RÉSULTATS

**Tableau I** : répartition des signes fonctionnels selon le délai de suivi

	Signes fonctionnels			
	J0	1 <sup>er</sup> Mois (M1)	2 <sup>ème</sup> Mois (M2)	3 <sup>ème</sup> Mois (M3)
Rougeur	2 (5,6%)	5 (13,9%)	13 (36,1%)	15 (41,6%)
Picote-ment	4 (11,1%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	6 (16,7%)
Sensa-tion de corps étran-gers	1 (2%)	10 (27,7%)	2 (5,6%)	6 (16,7%)
Larmoie-ment	2 (5,6%)	0	3 (8,3%)	1 (2,7%)
Brûlure	0	0	0	0
Total	9 (25%)	21 (58,3%)	21 (58,3%)	28 (77,7%)

**Tableau II** : répartition des atteintes de la surface oculaire selon le délai d'utilisation des collyres hypotonisants

	J0	M1	M2	M3	p
Blépharite	-	-	-	6 (8,3%)	
Hyperhé-mie	-	12	16	27 (37,5%)	
Schirmer 1 (mm)	23,60 ± 5,40	22,04 ± 5,38	20,60 ± 5,39	18,96 ± 4,37	0,005
BUT (seconde)	23,29 ± 5,30	20,60 ± 5,27	19,63 ± 5,30	17,90 ± 4,30	0,001
KPS	-	-	-	8 (11,1)	
Diminu-tion de la sensibilité cornéenne	-	-	-	8 (11,1)	

36 patients soit 72 yeux ont été retenus dans le cadre de cette étude. Ils étaient âgés en moyenne de 41,94ans ± 12,5 ; les âges extrêmes étaient de 19 et 68 ans. Une prédominance féminine a été relevée avec 23 cas (63,90%). Le sex-ratio était de 0,56.

## DISCUSSION

Cette étude présente quelques limites dans la mesure où le faible échantillonnage et le plateau technique limité ont pu induire une appréciation biaisée des résultats surtout paracliniques, et de ce fait influencer les comparaisons avec la littérature. Toutefois, malgré l'hétérogénéité de nos résultats, ceux-

Les signes fonctionnels recueillis sont présentés dans le tableau I. Une majoration des signes fonctionnels a été observée au 3<sup>ème</sup> mois. La rougeur a été la plainte la plus fréquente dès le deuxième mois de traitement. Puis suivaient la sensation de picotement et la sensation de corps étrangers.

Quant aux signes physiques, le tableau II en résumé la répartition. La sécrétion lacrymale appréciée par le test de Shirmer 1 bien que n'étant pas pathologique a diminué progressivement passant de 23,60 mm ± 5,40 avant mise en place du traitement à 18,96 ± 4,37 mm soit une réduction de 4,64 mm (p=0,005). Il en était de même pour le temps de rupture du film lacrymal (ou BUT) qui était de 23,29 ± 5,40 secondes avant traitement et de 17,90 ± 4,30 secondes (p=0,001) trois mois après le traitement. Sur le plan paraclinique, le Ferning test normal avant la mise en place du traitement (type I ou II) était devenu pathologique après trois mois de traitement dans 25 cas soit 69,4%. L'étude de la cytologie conjonctivale a noté une altération conjonctivale (grade 2 de Nelson) dans 12 cas (16,7%) au terme des 3 mois de traitement.

Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, la blépharite et la kératite ponctuée superficielle ont été notées surtout dans le groupe des patients sous prostaglandine (G1) alors que l'anesthésie cornéenne a été essentiellement notée dans le groupe des patients sous bêtabloquants (G2).

Les altérations de la qualité des larmes objectivées par le Ferning test et celles des cellules conjonctivales après grattage conjonctival étaient plus fréquentes dans le groupe 1 avec respectivement 18 et 8 cas contre 6 et 4 cas dans le groupe 2 bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (p = 0,05 et p = 0,6).

ci pourraient contribuer à une meilleure prise en charge des patients glaucomateux.

L'âge moyen des patients de notre série était comparable à celui rapporté par Weissman et coll<sup>4</sup> avec un âge moyen de 41,2 ± 18,8ans. Par contre, d'autres auteurs comme Thygesen et coll<sup>5</sup> dans une étude sur l'effet à court terme

du latanoprost et du timolol collyre sur la surface oculaire chez des patients atteints du GPAO, puis Fain et *coll*<sup>6</sup> dans une étude rétrospective multicentrique dans la thérapie du GPAO, ont révélé un âge moyen très élevé, respectivement de 69 et de 67ans. Ces valeurs particulièrement élevées seraient dues aux critères d'inclusion imposés par les auteurs : l'âge minimal de recrutement ayant été fixé à 55 ans dans leur série.

La prédominance féminine des patients glaucomateux (63,9%) a été soulignée par Terai et *coll*<sup>7</sup>, Baudouin et *coll*<sup>8</sup> puis Weissman et *coll*<sup>4</sup> avec respectivement 53,3%, 60,0%, et 80%.

En ce qui concerne les signes fonctionnels que sont la rougeur, la sensation de picotement et de corps étranger, ils étaient évocateurs d'une altération qualitative du film lacrymal. Diverses prévalences de la rougeur ont été notées dans la littérature ; ainsi, Katz et *coll*<sup>9</sup>, Whitson et *coll*<sup>10</sup> puis Nordmann et *coll*<sup>11</sup> ont respectivement relevé des fréquences de 62,9%, 74% et 93%. Par contre, les 16,6% de picotement et de sensation de corps étrangers recensés dans notre série étaient inférieurs aux 22,2% rapportés par Pisella et *coll*<sup>12</sup> probablement à cause de la durée du traitement dans son étude.

Très peu d'études ont été consacrées aux atteintes palpébro-conjonctivales liées aux hypotonisants. La survenue de la blépharite n'a pas été le fait des collyres ( $p=0,058$ ). En outre, l'hyperhémie conjonctivale, conformément aux effets secondaires décrits par le fabricant, a été surtout liée à l'usage des prostaglandines ( $p=0,00$ ). Toutefois, ces atteintes laissent supposer que l'usage de ces collyres n'est pas sans conséquence sur la surface oculaire aussi bien par les effets indésirables des médicaments que par l'altération qualitative et quantitative du film lacrymal, et pourrait contribuer à une mauvaise observance thérapeutique des patients d'autant que le traitement est au long cours.

La réduction de la sécrétion lacrymale après 3 mois d'utilisation des hypotonisants oculaires corrobore ( $23,60 \pm 5,40 / 18,96 \pm 4,37$ ) les résultats de Terai et *coll*<sup>7</sup> en Nouvelle-Zélande, Thygesen et *coll*<sup>5</sup> au Danemark et Pflugfelder et *coll*<sup>13</sup>. Pour Terai, la réduction du BUT serait le fait des prostaglandines et pour Thygesen,

elle serait liée aux bêtabloquants. Ceci n'a pu être démontré dans notre étude probablement à cause de l'effectif de l'échantillon et des différences de méthodologie.

Les 11,1% d'hypoesthésie cornéenne relevés dans notre série étaient inférieurs aux 5,1% de Térai<sup>7</sup> en Nouvelle-Zélande. Notre fréquence aurait pu être sur-estimée en raison de la technique utilisée : en effet, contrairement à l'esthésiomètre de Cochet et Bonnet beaucoup plus usité en raison de sa fiabilité, la sensibilité cornéenne a été évaluée dans notre étude par attouchement au coton. Néanmoins, comme beaucoup d'auteurs<sup>4,7,14,15</sup>, l'effet inducteur des bêtabloquants dans la genèse de l'hypoesthésie a été confirmée dans notre étude ( $p=0,005$ ). Cet effet local serait, selon Térai<sup>7</sup>, lié au caractère lipophile de la cornée et de la pharmacocinétique des bêtabloquants.

L'atteinte cornéenne sous forme de kératite ponctuée superficielle pourrait traduire l'altération du film lacrymal. En effet, les 34,7% d'altération du Ferning Test confirment le fait que les larmes restent la première entité de la surface oculaire à être atteinte. Ce test étudie la cristallisation des larmes qui normalement, ont un aspect caractéristique en feuilles de fougère réparties d'après la classification de Rolando en 4 catégories selon l'arborisation, la taille et la densité des fougères<sup>16</sup>. Les catégories III et IV pathologiques se caractérisent l'une par de rares fougères de grande taille avec de grands espaces entre elles et l'autre, par l'absence d'arborisation avec quelques brins de mucus en grappes.

La littérature<sup>17,18,19</sup> corrobore les modifications cytologiques de la conjonctive à type de métaplasie, d'inflammation et de fibrose sous-conjonctivales correspondant aux stades V et VI de la classification de Tseng, toutes secondaires à l'utilisation de collyres hypotonisants. En revanche, bien qu'ayant eu recours à la classification de Nelson<sup>18</sup>, la présence sur les lames conjonctivales de rares cellules avec «snake like chromatin» et de rares fibroblastes rendent compte de l'inflammation et de la kératinisation des muqueuses conjonctivales survenues après 3 mois d'usage des collyres hypotonisants. Les techniques d'analyse simple utilisée dans notre étude ne sont nullement comparables à celles utilisées dans des études similaires réalisées dans des centres

mieux équipés<sup>18,19,20</sup>, expliquant ainsi les disparités dans les résultats. Toutefois, quelle que soit l'étude, la paternité de ces modifications

n'a pu être imputée à une classe thérapeutique d'hypotonisants.

## CONCLUSION

L'utilisation des collyres hypotonisants a, dans cette étude de courte durée, induit des altérations qualitatives du film lacrymal et des modifications cellulaires conjonctivales (inflammation, kératinisation). Ces résultats, à défaut de pouvoir être extrapolés à l'ensemble de la

population glaucomateuse, ont le mérite d'attirer l'attention sur la toxicité des traitements locaux dans le glaucome primitif à angle ouvert. Aussi, le traitement chirurgical et/ou physique devrait être proposé en première intention aux patients pour une meilleure observance.

## RÉFÉRENCES

- 1- Labbé A, Baudouin C, Pauly A, Hartany D. Intérêts des traitements sans conservateurs pour la surface oculaire. *C H N O des XV-XX*, Paris J Fr ophthalmol. 2010 ; 32 :2-7.
- 2- Skalicky SE, Goldberg I, Mc Cluskey P. Maladie de la surface oculaire et de la qualité de vie des patients atteints de glaucome. *Am J Ophthalmol*. 2012; 135 (1):1-9.
- 3- Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert. *Encycl. Méd-chir Paris France, Ophthalmologie*, 21275-A10, 1990 ; 6-29.
- 4- Weissman S S, Asbell P A. Effects of topical (0.5%) and Betaxolol (0.5%) on corneal sensitivity. Department of Ophthalmology, Sinai School of Medicine, New York, USA *Br J Ophthalmol*. 1990; 74: 409-412.
- 5- Thygesen J, Aaen K, Theodorsen F, Kessing SV, Prause JU. Short-term effect of latanoprost and timolol eye drops on tear fluid and the ocular surface in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Department of Ophthalmology Eye Pathology Institute, University of Copenhagen, Denmark. 2009; 78:37-44.
- 6- Fain J M, Kotak S, Mardekian J, Bacharach J, Deepak P, Edward D P, et al. A multicenter, retrospective chart review study comparing index therapy change rates in open-angle glaucoma or ocular hypertension patients newly treated with latanoprost or travoprost-Z monotherapy. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:13.
- 7- Terai N, Müller-Holz M., Spoerl E, Pillunat LE. Short-term effect of topical antiglaucoma medication on tear-film stability, tear secretion, and corneal sensitivity in healthy subjects. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 517-525.
- 8- Baudouin C, de Lunardo C. Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Department of Ophthalmology, Ambroise Paré, University of Paris-V René Descartes, France. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82:39-42.
- 9- Katz G, Springs C L, Craven E R, 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: 1253-1261.
- 10- Whitson JT, Trattler WB, Matossian C, Williams J, Hollander DA. Tolérabilité de la surface oculaire vis à vis des composés des analogues de prostaglandine chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. UT South Western Medical Center, Dallas, Texas 75390-8866, États-Unis. *Journal of Pharmacology and Therapeutics ocular*. 2010; 26 (3):287-92.
- 11- Nordmann JP, Denis P, Vigneux M, Trudeau E, Guillemin I, Berdeaux G. Development of the conceptual framework for the Eye-Drop Satisfaction Questionnaire (EDSQ©) in glaucoma using a qualitative study. *BMC Health Services Research*. 2007; 7:124.
- 12- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C : Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication APHP Hôpital Ambroise Paré, Université Paris V, département d'ophtalmologie, *Br J Ophthalmol*. 2002; 86 (4) :418-23.
- 13- Pflugfelder S C, Baudouin C. Challenges in the clinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1575-1583.
- 14- Hüh H. Bastian B Corneal sensitivity after single doses of betaxolol or placebo in persons with healthy eyes. *Fortschr Ophthalmol*. 1991; 85:132-138.
- 15- Rigal D, Assouline M, Colin J, Desbosc B, Dhoually, Kantelip B et al. L'épithélium cornéen. Paris Edition Masson 1993; 166-168.
- 16- Rolando M. Tear mucus Ferning test in normal and keratoconjunctivitis. *Sicca eyes. Chibret Int J Ophthalmol* 1984; 2: 33-41.

- 17- Shrestha E, Shrestha J K, Shayami G, Chaudhary M. The conjunctival impression cytology between the diagnosed cases of dry eye and normal individuals. *Nepal J Ophthalmol* 2011; 3 (5): 39-44.
- 18-Kojima T, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. *Mol Vis.* 2010; 16:2457-2464]
- 19-Pozarowska D, Pozarowski P, Darzynkiewicz Z. Cytometric assessment of cytostatic and cytotoxic effects of topical glaucoma medications on human epithelial corneal line cells. Department of Ophthalmology, Medical University, Lublin, Poland *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 2010, 78(2):130-7.
- 20-Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F.: Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *BrJ Ophthalmol.* 2011; 95(6):869-75.