



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



DOSSIER DE PRESSE

**CONSERVONS NOS YEUX,
PAS NOS COLLYRES !**

**INTERDISONS
LES CONSERVATEURS**
dans les préparations ophtalmiques

	3
10-1- Vous avez utilisé des gouttes avec conservateurs depuis un certain temps et vous vous demandez ce que vous devez faire ?	25
10-2- Vous devez utiliser des gouttes avec des conservateurs mais vous avez développé une sensibilité aux conservateurs, ou vous avez même développé des problèmes sérieux dus aux conservateurs, voire vous voulez avoir une version sans conservateur pour un traitement particulier ?	26
11- ContactS et Liens	27
11-1- Contacts avec les associations	27
11-2- D'autres sites sur les conservateurs	28
11-3- Des études sur les conservateurs	29
11-4- Au-delà des collyres	31



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Contre le Lyell et le Stevens-Johnson

1- METTRIEZ-VOUS CONSCIEMMENT UN DETERGENT DANS VOS YEUX ? VOILA LE PARADOXE DES CONSERVATEURS

Si vous ne l'avez pas déjà fait, vous le ferez probablement si vous avez besoin d'un collyre anti-inflammatoire, anti-histaminique ou anti-allergique, anti-fongique, anti-glaucomeux, lubrifiant pour la sécheresse oculaire, anti-congestionnant.

Les coupables sont les conservateurs utilisés dans les collyres, tels que le chlorure de benzalkonium, le thiomersal, etc.

Les collyres ont été produits de façon à supporter un usage et un stockage de plusieurs semaines voire plusieurs mois, notamment dans des environnements hostiles : les poches, les sacs à main, les valises, affaires de toilette, boîtes à gants, etc. Ceci les rend susceptibles d'être exposés à des microbes : virus, bactéries et champignons. De plus, de nombreuses personnes ne sont pas éduquées à utiliser les gouttes de façon hygiénique (éviter de toucher l'embout avec les doigts ou les yeux par exemple). Mais il s'agit-là d'un autre problème, l'éducation de patients que les conservateurs ne résolvent en rien.

La méthode traditionnelle pour protéger de tels produits de la contamination par des germes est l'addition de conservateurs dans les collyres. Ainsi, les conservateurs sont devenus omniprésents dans les collyres existants, ce qui rend la tâche de les éviter très délicate sinon impossible. Les conservateurs ont été également utilisés dans les autres préparations oculaires telles que les gels et les crèmes ophtalmiques. Dans ces cas, il faudrait être encore plus prudent sur les conséquences des conservateurs compte tenu du temps de résidence (temps pendant lequel la substance reste en contact avec l'oeil) dans l'oeil.

Néanmoins, les conservateurs ont des conséquences sévères et bien documentées dès lors que les gouttes sont utilisées fréquemment. Cela d'autant plus que de nombreuses personnes développent une hypersensibilité, une intolérance grave aux conservateurs, et notamment au benzalkonium. Par conséquent, elles ne peuvent dès lors utiliser la plupart des collyres existants sur le marché.

L'utilisation fréquente de conservateurs a tendance à fragiliser la couche supérieure de l'oeil (l'épithélium), la rendant susceptible de développer d'autres problèmes. D'où l'apparition, chez certains utilisateurs, d'ulcérations de cornée, d'une épithéliopathie, d'yeux secs et autres affections oculaires. Ces personnes ne devraient jamais utiliser de conservateurs mais n'ont pas toujours le choix.

De ce fait, les compagnies pharmaceutiques, en essayant de minimiser un problème (la contamination), en ont créé un autre (la toxicité induite par les collyres). Ce problème est connu depuis longtemps et est très bien documenté.

La première règle en médecine devrait être « *primum non nocere* »

- d'abord ne pas nuire - mais cela n'est pas le cas.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Pourtant **il existe des alternatives** à l'usage de conservateurs :

- **l'usage de dosettes ou unidoses, utilisées correctement pour minimiser le risque de contamination ;**
- **l'utilisation de flacons sans conservateur qui empêchent la contamination.**

Certains laboratoires pharmaceutiques n'ont pas pris les dispositions nécessaires pour éliminer ce problème en arguant des prétextes pratiques, commerciaux et financiers. Par exemple, les laboratoires pharmaceutiques annoncent une augmentation du coût du produit résultant de la production des unidoses ou des flacons sans conservateur.

Mais alors la question devient :

- Quelle valeur ont nos yeux à leurs yeux ?
- Ne seriez-vous pas prêts à payer quelques centimes de plus pour préserver vos yeux et avoir des gouttes sûres permettant d'améliorer votre état initial ?

Il s'agit d'une affaire de santé publique sérieuse !

Il existe toutefois de bonnes nouvelles: certains laboratoires ont pris les mesures nécessaires pour résoudre ce problème en produisant des collyres en unidoses ou dans des flacons sans conservateurs, tandis que d'autres labs reconnaissent l'impact négatif de la présence de conservateurs, tels que le benzalkonium, dans les collyres. **Malheureusement, certains feignent encore d'ignorer cette question essentielle.**

Voilà ce que nous appelons le paradoxe des conservateurs !

Préservez nos Yeux, Pas nos Gouttes !



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



2- LES CONSERVATEURS

Il existe de nombreux conservateurs antimicrobiens, qui peuvent être classifiés parmi les catégories suivantes :

Ils peuvent être divisés en 2 types :

- les conservateurs chimiques
- les conservateurs oxydatifs.

2-1- Les Principaux conservateurs chimiques

Ces conservateurs altèrent la membrane cellulaire et provoquent la division (ou encore lyse en terme médical) du contenu cytoplasmique.

Les ammoniums quaternaires : ce sont des agents surfactants auxquels appartiennent le chlorure de benzalkonium, le cétrémide, le bromure de benzododécinium, le miramine, le chlorure de cétylpyridinium, le chlorure de polidorium, le polyquaternium ou le polyquad, le polexitonium (ou polyquarternium-42), le sepazonium.

Les dérivés mercuriels comme les sels de phénylmercure (acétate, borate ou nitrate), le mercuriothiolate sodique (thiomersal ou thimérosal) et le mercurobutol

Les amidines tels le digluconate de chlorhexidine ou le biguanide polyhexaméthylène (PHMB)

Les alcools comme le chlorobutanol ou le phényléthanol, phenoxyéthanol

Les parabens ou esters de l'acide parahydroxybenzoïque, méthylparaben, propylparaben,

2-2- Les Conservateurs Oxydatifs

Ces conservateurs sont capables de pénétrer la membrane cellulaire et interfèrent les fonctions cellulaires tuant ainsi les germes.

Le perborate de sodium ou GenAqua® qui fonctionne en oxydant la membrane cellulaire et détruisant les fonctions cellulaires. Quand il se combine à l'eau, le perborate de sodium se convertit en peroxyde d'hydrogène, qui détruit ainsi les micro-organismes. En contact avec le film lacrymal, il se convertit en molécules d'oxygène et de d'eau.

Stabilized oxychloro complex (SOC) ou Purite® qui est habituellement utilisé pour la stérilisation de l'eau.

Stabilized oxyborate complex or Dissipate™



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



2-3- Les Conservateurs Anti-Oxydants et autre complexes ayant une action conservante

L'acide édétique (EDTA)

Sorbate (acide sorbique)

Sodium silver chloride complex (complexe à base de chlorure de sodium d'argent) et le sulfate d'argent

2-4- De nombreux conservateurs ont divers synonymes et noms commerciaux

Synonymes de BAK/BAC:

parasterol, alkyl benzyl dimethylammonium chloride (ou chlorure de), alkyl dimethyl benzylammonium chloride, beniol, cequartryl, drapolene, enuclene, germitol, gesminol, rodalon, ammonyx, zephiran chloride, divers autres noms commerciaux mais mieux connu sous chlorure de benzalkonium.

Synonymes d'EDTA:

ethylenediaminetetraacetic acid, N, N' - 1 , 2 - ethanediylbis (N-(carboxymethyl) (glycine) edetic acid, ethylenedinitrotetracetatic acid, celon A, gluma cleanser, nervanid B acid, nullapon B acid, sequestrene AA, tetrine acid, titriplex, trilon BS, versene acid, vinkeil 100, warkeelate acid, YD 30, edetate (di or tri) sodium, et divers autres noms commerciaux mais mieux connu sous EDTA. Il curieux de remarquer que la plupart des fabricants le mentionnent comme un irritant oculaire.

Synonymes de Cétrémide : bromure ou chlorure de cétrimonium.

Synonymes de chlorite de sodium chlorite: Purite® ou stabilized oxychloro complex (SOC)

Synonymes perborate de sodium : PBS ou GenAqua®.

Synonymes de chlorure de polidronium : polyquarternium-1 ou Polyquad® ou trichloride de [(E)-4-[dimethyl-[(E)-4-[tris(2-hydroxyethyl)ammonio] but-2-enyl]ammonio]but-2-enyl]-tris(2-hydroxyethyl) azanium .

Synonyms for polexitonium : polyquarternium 42 or Busan 1507



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



3- A QUOI SERVENT LES CONSERVATEURS ? REMPLISSENT-ILS VRAIMENT LEUR ROLE ?

Les conservateurs sont ajoutés aux collyres pour garantir leur stérilité durant plusieurs semaines voire mois (habituellement moins d'un mois). Mais les conservateurs **ne sont pas pour éviter une infection** oculaire mais bien pour maintenir la stérilité du flacon de gouttes contre les microbes (virus, bactéries, champignons et spores).

Mais sont-ils vraiment efficaces?

Certaines études indiquent que les conservateurs ne protègent pas contre tous les types de contamination du flacon. Les ammoniums quaternaires ont une efficacité limitée sur certaines bactéries gram négatives ou positives mais également contre les spores tels que les mycobactéries et les clostridium [1,2]. Une étude a démontré que 29% des solutions étaient contaminées par des micro-organismes[4]. Une étude effectuée dans des services de consultation ophtalmologique et dans une maison de retraite (pourtant formés aux mesures nécessaires d'hygiène) a démontré que 16,3 % des collyres étaient contaminés, dont 5,4 % fortement contaminés [5].

Une autre étude sur un grand nombre de conservateurs, conclut que **seulement la combinaison de benzalkonium et de EDTA** était capable d'atteindre les critères de sécurité de la Pharmacopée Européenne[4]. Mais **cette combinaison est aussi la plus nocive pour la santé de l'œil**. Ainsi, l'efficacité à long terme semble être une chimère si ce n'est une illusion dangereuse qui conduit à des accidents graves. Puisque les flacons conservés supposent de nombreux instillations, le risque de contamination est accru (et la plupart du temps le flacon est contaminé due à une utilisation inadéquate ou un contact avec une surface contaminante : l'œil, les doigts, etc.). **Avec des unidoses sans conservateurs, ce problème n'existe pas.**

Vous pourrez trouver de nombreuses publications à ce sujet ou sur le syndrome CLARE lié aux conservateurs utilisés dans les solutions pour lentilles de contact.

1. Benzalkonium chloride: failures as an antiseptic (échecs comme antiseptique), Hussey, JAMA, 1976 Nov 22;236(21):2433

2. Conservateurs et Surface Oculaire, Quelques bonnes raisons pour abandonner l'utilisation des collyres conservés. Dr. Magda de Saint-Jean, Pr. Christophe Baudouin, Librairie Médical Théa.

3. Microbial contamination of in-use ocular medications, O. D. Schein, P. L. Hibberd, T. Starck, A. S. Baker and K. R. Kenyon, Dana Center for Preventive Ophthalmology, Wilmer Institute, Johns Hopkins University, Baltimore, Md 21205. PMID: 1731727 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4. **Are Multidose Over-the-Counter Artificial Tears Adequately Preserved?** Charnock, Colin PhD, **Basic Investigations**, Cornea. 25(4):432-437, May 2006.

5. Etude de la contamination bactérienne de collyres en usage clinique (Bacterial contamination study of in-use eyedrops), Raynaud C., Rigal D., Bonicel P, Service d'Ophtalmologie, CHU G. Montpied, BP 69, 63000 Clermont-Ferrand, FRANCE & Laveran H, Service d'Hygiène Hospitalière, Université d'Auvergne Clermont-Ferrand I, BP 38, 63000 Clermont-Ferrand, FRANCE.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



4- LES CONSEQUENCES DES CONSERVATEURS

4-1- Les conséquences générales des conservateurs : allergies et cytotoxicité

Les conséquences de conservateurs dans les collyres ont été rapportés depuis 1941. Cependant, nous devons reconnaître que peu de chose a changé depuis. **Néanmoins, il existe des preuves croissantes et abondantes que les conservateurs ont des effets négatifs voire même des conséquences sévères sur les thérapies oculaires.**

Le **Benzalkonium**, par exemple, est un ammonium quaternaire utilisé comme détergent, antiseptique, désinfectant, fongicide, bactéricide et spermicide. Vous pouvez alors facilement imaginer que son utilisation sur la surface oculaire doit avoir quelques conséquences! Toutefois, le Benzalkonium est l'un des conservateurs les plus utilisés dans les collyres actuels. L'une de ses premières conséquences est **la dissolution du film lacrymal soit la dislocation des composants des larmes**. L'explication est pourtant simple puisque tous les détergents surfactants sont capables de dissoudre les lipides et ceux contenus dans les larmes ne font pas exception !. Ainsi, même un film lacrymal sain contenant une couche lipidique adéquate sera altérée par la présence d'un tel détergent. Cette décomposition du film lacrymal peut conduire à une sécheresse en augmentant l'évaporation et l'inflammation voire les dommages sur la surface oculaire. Mais le benzalkonium a bien d'autres conséquences dont l'allergie, la cytotoxicité et des accumulations dans les tissus de l'oeil. **Le Benzalkonium modifie les protéines de l'oeil et peut provoquer deux types de réactions immunitaires: allergie et cytotoxicité**. En effet, de nombreuses études démontrent que le Benzalkonium provoque l'apoptose soit **la mort cellulaire épithéliale**. Ce faisant le Benzalkonium **réduit la cicatrisation cornéenne**. Nous avons également des preuves selon lesquelles le benzalkonium **pénètre l'oeil et est emmagasiné dans divers tissus oculaires notamment la conjonctive, la cornée, l'iris, la rétine, le cristallin, l'humeur aqueuse, la choroïde, etc**[1]. D'autres études suggèrent même que le benzalkonium peut **causer des cataractes voire changer la couleur de l'iris en lui créant de tâches brunâtres**. Certains auteurs concluent que "les gouttes conservés avec du benzalkonium à des concentrations supérieures à 0.005 doivent être abandonnées dans les thérapies cliniques"[6]. Vu que la plupart des gouttes utilisent ce conservateur à des dosages supérieurs et qu'avec de telles doses de conservateur la stérilité ne peut être assurée, l'on peut alors conclure que **l'usage de benzalkonium doit être totalement éradiquée**. De plus, une étude conclut **qu'après le retrait du BAK, "l'amélioration est proportionnelle à la durée de la thérapie antérieure contenant du BAK"**[8] . Ces substances sont un danger pour la biologie de la cornée!

Mais le benzalkonium n'est qu'un des conservateurs les plus utilisés et la plupart des commentaires sont applicables aux ammoniums quaternaires à différents degrés.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Les **Ammoniums quaternaires** sont certainement parmi **les conservateurs les plus toxiques actuellement utilisés, mais la plupart des études démontrent que tous les conservateurs actuels exercent une certaine toxicité.** Il y a donc des conservateurs meilleurs que d'autres mais peut-être serait-il plutôt approprié de dire que certains conservateurs sont moins mauvais que d'autres. Certains conservateurs ne sont plus vraiment utilisés car ils étaient trop allergènes (c'est le cas du thiomersal ou thimerosal qui est désormais peu utilisé). Certains nouveaux conservateurs prétendent être moins agressifs que les anciens et particulièrement lorsqu'ils sont comparés au benzalkonium (c'est le cas de Purite®, GenAqua® et divers types de polyquarterniums incluant le Polyquad®) [5]. La plupart des études montrent en effet qu'ils sont moins abrasifs et toxiques que le benzalkonium, ce qui ne veut pas dire qu'ils ne sont pas du tout toxiques ou agressifs pour l'oeil humain. D'après les dernières études, les moins nocifs sont les conservateurs oxydatifs comme Purite® et GenAqua®. Il existe néanmoins peu d'études indépendantes pour soutenir ces affirmations. **Il serait sage et opportun de comparer tous les conservateurs entre eux et tous ceux-là à une solution saline voire à la même substance active avec et sans conservateur. Il serait aussi fondamental de considérer que les études sont faites sur les yeux sains tandis que les collyres sont faits pour des yeux malades (ainsi l'exigence devrait être plus grande).** Ainsi, un conservateur considéré comme sûr sur une cornée normale pourrait ne pas l'être sur une cornée malade ou des yeux secs. "L'élimination des conservateurs est désirable pour protéger l'intégrité de la surface cornéenne et son interaction avec le film lacrymal"[7].

Ainsi, **laboratoires et agences gouvernementales oculaires du monde entier, veuillez effectuer des études comparatives indépendantes pour déterminer l'innocuité de ces substances. Certaines substances sont vendues comme étant des irritants oculaires par leurs fabricants. Il est alors curieux que leur utilisation soit considérée comme neutre dès lors qu'elles sont destinées à des collyres pour des yeux malades!**

Plus généralement, d'après l'Association d'Optométrie Américaine [2] "*Les conservateurs (et leurs effets potentiels adverses) utilisés dans les substituts lacrymaux, sont:*

- *Thimerosal -- hypersensibilité dans 10 à 25 % des utilisateurs*
- *Chlorure de Benzalkonium -- Instabilité du film lacrymal, réduction du temps de rupture du film lacrymal, désorganisation des fonctions cellulaires épithéliales lorsqu'il est utilisé à des doses commerciales*
- *Chlorobutanol -- évaporation, modification des cellules épithéliales*
- *Acide Ethylenediaminetetraacétique (EDTA) -- allergie de contact*
- *Digluconate de Chlorhexidine -- accumulation dans l'épithélium cornéen et conjonctival"*



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



4-2- Des gouttes moins efficaces, une diminution de la tolérance et du respect de la prescription médicale

Un autre aspect intéressant, qui a été abordé par quelques rares études à ce jour, c'est le fait que les conservateurs peuvent réduire l'efficacité des traitements particulièrement quand des processus inflammatoires sont impliqués dans la maladie [3] ou quand les effets abrasifs des conservateurs sont une contre-indication sérieuse pour la maladie oculaire. Par exemple, les collyres antihistaminiques seront probablement moins efficaces car l'inflammation va accroître l'allergie. Au delà de cela, les collyres qui irritent et piquent moins les yeux vont permettre plus facilement au patient de tolérer les gouttes et de ce fait mieux respecter la prescription médicale.

En présence des conservateurs c'est tout l'inverse qui se passe(4). Ainsi, c'est dans l'intérêt de l'industrie pharmaceutique que de s'intéresser à cette question... le plus vite possible.

Ainsi, une étude prospective, ouverte, non randomisée, portant sur 3090 patients inclus par 507 médecins généralistes de toutes les régions de France a étudié la survenue d'effets indésirables des collyres anti-histaminiques en version conservée (essentiellement le benzalkonium) et non conservée. La proportion de patients présentant un effet désirable était respectivement de 89% et 24% (le plus souvent il s'agissait de brûlures et picotements). L'observance avec des collyres anti-allergiques sans conservateur était significativement supérieure à celle des collyres avec conservateur. Cette étude conclue de la façon suivante "La prescription de collyre sans conservateur permet une réduction significative des effets indésirables oculaires et une meilleure adhésion du patient à son médicament anti-allergique"[9].

Lire la suite sur les conséquences analysées **par Conservateur**

Etudes (certaines sont disponibles sur Pubmed) ayant servi de référence pour cet article:

- 1: Les Conservateurs en Ophtalmologie, Docteur Patrice Vo Tan, Docteur Yves Lachkar, Librairie Médicale Théa, 64 pages.
- 2: American Optometric Association. Care of the patient with ocular surface disorders. St. Louis (MO): American Optometric Association.
- 3: Comparative study of topical anti-allergic eye drops on human conjunctiva-derived cells: responses to histamine and IFN gamma and toxicological profiles Pauly A, Brignole-Baudouin F, Guenoun JM, Riancho L, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. U598, INSERM, Cordeliers Biomedical Institute, 15 rue de l'école de médecine, 75006, Paris, France. CONCLUSIONS: The ability of topical ocular anti-H(1) drugs to significantly reduce the production of IL-6 and IL-8 argues that they may help treat the inflammatory processes occurring in allergic ocular surface disorders. Nevertheless, preserved ophthalmic formulations may enhance epithelial conjunctival expression of ICAM-1 in the presence of a low inflammatory stimulus, such as IFNgamma, and displayed toxic as well as pro-oxidative effects on these cells. Therefore, BAC used as preservative might in part interfere with the potential anti-inflammatory properties of the active compound by modulating the immuno-inflammatory response of epithelial conjunctival cells.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



- 4: A comparative study of the ocular tolerance after administration of anti-allergic eye drops with or without a preservative. [Article in French] , Beden C, Helleboid L, Marmouz F, Liard F. Societe Naxis, Lyon, France. CONCLUSION: The prescription of eye drops with no preservative allows a significant decrease in ocular adverse drug reactions and a greater acceptance by the patient regarding his/her anti-allergic treatment.
- 5: Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. Labbe A, Pauly A, Liang H, Brignole-Baudouin F, Martin C, Warnet JM, Baudouin C. Department of Ophthalmology III, Quinze-Vingts National Ophthalmology Hospital, and INSERM U598, Cordeliers Biomedical Institute, University of Paris 5, Paris, France. PMID: 16910868, J Ocul Pharmacol Ther. 2006 Aug;22(4):267-78 [PubMed – indexed for MEDLINE]
- 6: How the most common preservative affects the Meibomian lipid layer, Kaercher T.; Hönig D.; Barth W., Orbit, Volume 18, Number 2, June 1999, pp. 89-97(9), Taylor & Francis Ltd.
7. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S, Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of medicine, Kyoto, Japan, J Glaucoma, 2003 Dec;12(6):486-90. PMID: 14646684 [PubMed – indexed for MEDLINE]
8. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. De Jong C, Stolwijk, Kuppens, de Keizer R, van Best J, Department of Ophthalmology, Leiden University Hospital, The Netherlands. PMID: 8034210 [PubMed – indexed for MEDLINE].
9. Etude comparative de la survenue d'effets indésirables suite à l'administration de collyres anti-allergiques sans ou avec conservateur: A Comparative Study of the Ocular Tolerance After Administration of Anti-Allergic Eye Drops With or Without a Preservative, Beden, Cecile; Helleboid, Laurent; Marmouz, Farid; Liard, Francois, Société Naxis, Lyon, Service d'Ophthalmologie, Hôpital Tenon, Paris, Cabinet d'Immuno-Allergologie, Pontoise, France Cabinet de Médecine Générale, Saint-Epain, France, Therapie, Volume 59, Number 2, 2004 , pp. 259-264(6)



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Contre le Lyell et le Stevens-Johnson

5- LES FACTEURS AGGRAVANTS

En utilisant des conservateurs, nous prenons tous un certain risque. Les principaux critères pour évaluer ce risque sont la fragilité des cellules épithéliales, la quantité/qualité des larmes, la durée du traitement, le type de conservateurs employé, le dosage dudit conservateur, le temps de résidence du conservateur avec la surface de l'oeil.

Mais il existe clairement des risques accrus par des facteurs de prédisposition, et parmi ceux-ci l'on peut citer:

Maladies chroniques de l'oeil. Essentiellement parce que celles-ci requièrent des traitements de longue durée (plusieurs mois ou années). Parmi lesquelles:

5-1- La sécheresse oculaire

Parce que les yeux secs sont plus fragiles et plus sensibles, parce qu'ils n'ont pas assez de larmes pour drainer le conservateur et protéger l'oeil des conservateurs, les conséquences des conservateurs sont exacerbées par la sécheresse oculaire. Quelque que soit la cause de l'oeil sec, le temps de résidence du conservateur sera plus long en présence d'une sécheresse.

Le Glaucome: Les collyres anti-glaucomeux contiennent habituellement des conservateurs et requièrent des traitements au long cours si ce n'est à vie et de ce fait accroissent le risque.

La Conjonctivite Allergique: Certaines personnes sont allergiques toute l'année ou durant de longues périodes de l'année et doivent donc utiliser des gouttes qui n'existent pas toujours sans conservateurs. De plus, les personnes avec un terrain atopique/allergique sont plus susceptibles de développer un certain type de sensibilité aux conservateurs.

Pathologies de la Surface Oculaire: Diverses dystrophies (avec des problèmes d'adhésion épithéliale notamment), les cornées neurotrophiques (même les cas plus légers dus au LASIK), les Erosions Cornéennes Récurentes, les épithélioses chroniques et en fait tout type de cornée fragile, sont plus à même de développer des ulcérations lors l'usage de conservateurs puisque ceux-ci favorisent l'apoptose (mort cellulaire) des cellules épithéliales.

5-2- L'usage de lentilles de contact

Les lentilles sont composées de matériaux qui ont tendance à absorber les conservateurs, c'est pourquoi dans les notices de collyres contenant des conservateurs, il est habituellement recommandé de retirer les lentilles et attendre au moins 15 minutes après l'instillation du collyre avant des les remettre. La substance conservante absorbée dans la lentille est alors relarguée pendant de très longues périodes.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Mais un deuxième phénomène est en cause: les lentilles elles-mêmes sont parfois imprégnées de conservateurs présents dans les solutions d'entretien. Si la solution d'entretien est indispensable pour réduire les risques de contamination importants du fait des lentilles non-journalières, il n'est peut-être pas inutile de les rincer méticuleusement avec une solution non conservée (sérum physiologique par exemple) pour éliminer la majorité des conservateurs absorbés dans les lentilles. Une étude très intéressante à ce sujet est parue dans la revue française 60 millions de consommateurs, institut national de la consommation de Janvier 2007, n°412 dénommée Toxiques et pas toujours efficaces par le docteurs/Produits pour lentilles de contact: Toxiques pour les yeux? en pharmacie Erwan Le Fur & Christian De Thuin. Cette étude a analysé les 10 produits d'entretien (en particulier des solutions tout en un) les plus utilisées et les principales conclusions qui importent pour le sujets abordés sur ce site sont:

Leur activité antibactérienne n'est pas toujours suffisante!

La présence de conservateur (lorsque que les solutions ne contiennent pas la recommandation de bien nettoyer les lentilles avant de les mettre sur l'oeil; jusqu'à présent c'est plutôt l'inverse qui est parfois conseillé avec les solutions tout en un!!!) risque de créer des sécheresse oculaires et des intolérances. Elles peuvent en outre induire d'autres effets toxiques. Cela confirme bien les données que nous avons sur les conservateurs par ailleurs! Il faut donc les laver au sérum physiologique en dosettes!

Le risque d'infection est 80% plus élevé chez les porteurs de lentilles.

Tous les produits analysés sont toxiques in vitro!

La notice devrait contenir la recommandation de nettoyer les lentilles avec une solution du type sérum physiologique sans conservateur.

Eviter le contact avec la fumée de cigarette!

***Si vous êtes utilisateur de lentilles,
nous vous conseillons vivement la lecture de cette étude.***



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



6- LA CONSCIENCE DES LABORATOIRES ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SUR LES PROBLEMES POSES PAR LES CONSERVATEURS

Force est de constater que tous les laboratoires ne tiennent pas le même discours, même si le discours des uns et des autres laisse entendre qu'ils sont tous conscients du problème posé par les conservateurs. Certains laboratoires semblent même vouloir éradiquer totalement de leur gamme de produits, les gouttes et gels contenant des conservateurs. C'est le cas notamment des Laboratoires Théa et Horus-Pharma engagés dans la production de collyres en unidoses ou en flacons sans conservateurs.

Voici l'avertissement de Théa sur les conservateurs (en français) que l'on peut retrouver dans les notices contenues dans les emballages : "INFORMATION CONSERVATEURS: un collyre est une solution destinée à l'instillation oculaire. Cette solution doit rester stérile pour éviter toute contamination microbienne de l'oeil. Afin d'assurer cette stérilité, la plupart des collyres en flacon contiennent un agent antimicrobien appelé agent conservateur. Ces agents peuvent être responsables de réactions allergiques et /ou toxiques au niveau de la surface oculaire et du film lacrymal, pouvant se manifester par des picotements, brûlures ou larmolements, plus généralement, des sensations d'inconfort. Cette intolérance est majorée lors d'une utilisation prolongée du collyre comme c'est le cas lors d'un traitement chronique tel que la sécheresse oculaire [NDLR phrase remplacée selon le médicament et sa notice spécifique par: "dans les pathologies chroniques telles que l'allergie oculaire"] . Le concept ABAK® permet d'instiller des gouttes sans conservateur".

Vision Pharma donne le conseil suivant sur leur site: <http://www.visionpharm.com/prodfeat.html>

"Pas de conservateurs. Les conservateurs dans les collyres sont connus comme étant irritants et endommagent les composants sains des larmes. La formulation et la fabrication des VIVA-DROPS® satisfont les standards microbiologiques des produits oculaires sans la nécessité d'un conservateur."

D'autres ont néanmoins un discours plus nuancé et parfois contradictoire. La logique étant souvent que leur conservateur est alors moins nocif que celui du concurrent commercial (ci-dessous un exemple d'Allergan vis-à-vis de Alcon).

Ci-dessous des extraits des brochures explicatives de Novartis sur les "yeux secs" en Norvégien. Rappelons que les yeux secs ou la sécheresse oculaire requièrent l'utilisation à long terme et fréquente de gouttes.

Page du centre: "Que signifient les conservateurs? [...] L'utilisation intensive d'un collyre contenant des conservateurs n'est pas bonne pour l'œil, et son utilisation à long terme peut causer des dommages aux cellules de la cornée. Pour cette raison, vous devriez choisir des produits sans conservateurs".

Page de droite: "Il est particulièrement important de choisir des substituts lacrymaux sans conservateurs lorsque il y a: utilisation de lentilles de contact, présence d'oeil fragile, allergie aux conservateurs, utilisation régulière d'autres collyres contenant des conservateurs, grande utilisation de substituts lacrymaux [...]".



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Ci-dessous, une brochure de Novartis concernant les allergies (conjonctivites) en Norvégien qui supposent aussi des traitements prolongés.

Page du centre: "Aussi sans conservateurs: Zaditen en unidoses ne contient pas de conservateurs. Ils sont pratiques à emporter, mais sont également appropriés aux utilisateurs de lentilles de contact, car elles ne décolorent pas les lentilles [...].

Page de droite: "L'usage à long terme de collyres avec conservateurs peut provoquer des dommages aux cellules de la cornée. De ce fait, choisissez si possible un produit sans conservateurs".

Ci-dessous une brochure réalisée en Nouvelle-Zélande pour le compte d'Allergan.

Dans la section "How to relieve dry eye" (comment soulager l'oeil sec), il est mentionné des gouttes en unidoses (à utilisation unique): "celles-ci sont sans conservateurs et sont idéales pour les personnes qui sont sensibles ou préoccupées (SIC!) par les conservateurs, ou qui ne requièrent que des gouttes occasionnellement". C'est curieux de lire que la préoccupation des usagers soit signalée comme une cause pour ne pas utiliser des unidoses, à moins que cette cause soit avérée par les études sur les conséquences sur la cornée. Ce n'est pas la préoccupation de l'utilisateur qui importe alors, mais le risque d'éventuels dommages sur la cornée, qui ne devrait pas seulement être la préoccupation du consommateur mais aussi du laboratoire. La fin de la phrase est incorrecte, puisque c'est surtout l'utilisation fréquente qui est susceptible de créer des dommages sur la cornée.

Dans la section "A guide to lubricant eye drops": La plupart des collyres multidoses utilisent deux types de conservateurs:

les conservateurs détergents - tels que le chlorure de benzalkonium et le Polyquad® - peuvent être toxiques pour l'œil et endommager l'oeil en décomposant les membranes des cellules.

les conservateurs oxydatifs - tels que le Purite® utilisé dans les collyres Refresh Tears Plus® et Refresh Liquigel® d'Allergan - sont "bons (ou doux) pour les yeux et se dispersent dans les composants naturels des larmes (eau, oxygène et sels)".

Purite® est "bon (doux) pour les yeux".

Dans la section sur l'œil sec léger à modéré: il conseille deux produits d'Allergan, contenant du Purite®, mais également "les unidoses du collyre Refresh Plus® qui sont sans conservateurs et sont adaptés à l'utilisation de lentilles sclérales".

Dans la section modéré à sévère, les conseils se portent sur un seul produit conservé avec du Purite® mais sur 2 autres produits non conservés notamment un gel à usage nocturne.

On peut ainsi tirer plusieurs conclusions. C'est qu'Allergan confirme le risque posé par les conservateurs détergents (notamment les ammoniums quaternaires cités benzalkonium et Polyquad®). Ils considèrent donc que le Polyquad®, le conservateur utilisé par Alcon dans Systane® par exemple, est susceptible d'être toxique et dommageable pour l'oeil. On peut également supposer que Allergan confirme que l'usage des conservateurs avec des lentilles de contact est susceptible d'entraîner des problèmes (altération des lentilles sans doute mais peut-être aussi la rétention des conservateurs dans les lentilles et donc à la surface de l'oeil).

Pfizer, de son côté, semble commencer à prendre conscience du problème lié au benzalkonium: <http://www.pfizer.ca/french/our%20products/consumer%20healthcare/questions/eye%20care/default.asp?s=1>



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Le site canadien du groupe parle de la sensibilisation des utilisateurs de benzalkonium. Nous savons que la situation est plus grave que cela, car réduire le problème des conservateurs à un problème assimilable à de l'allergie de certains individus, revient à éluder une partie du problème (notamment la question de la toxicité et de la destruction du film lacrymal). Il est dommage de constater que la plupart de leurs produits contiennent encore du benzalkonium. Mais saluons ce premier pas, reconnaissant qu'il faut bannir le benzalkonium de nos collyres.

Certaines compagnies, Focus Laboratories et the Dry Eye Company, commercialisent un nouveau type de conservateur, le poloxitonium et revendiquent sa sécurité voire son innocuité. Les laboratoires Focus vont plus loin en affirmant que "*FreshKote*® [NDLR: un collyre pour la sécheresse oculaire] a un conservateur unique qui n'est pas seulement inoffensif mais rend la surface plus mouillante, tout l'inverse de ce que font certains autres conservateurs" dans la page web suivante: <http://www.freshkote.com/FAQ.asp>. Néanmoins, aucune donnée clinique soutenant cette information n'a été fournie. Les autres rares informations que nous avons sur ce conservateurs mentionnent plutôt "une toxicité très faible" (cf, Conséquences **Par Conservateur**), ce qui ne peut en aucun cas soutenir la revendication d'innocuité à long terme et encore moins un quelconque effet hydratant.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



7- LA CONSCIENCE DES OPHTALMOLOGUES SUR LES PROBLEMES POSES PAR LES CONSERVATEURS

Bien que peu d'ophtalmologues soient formés à cet aspect particulier de la toxicologie médicale, il semble qu'il y ait des progrès surtout dans la prise en charge des syndromes secs en ce qui concerne l'utilisation de collyres adaptés aux cas chroniques. Bien entendu, cela dépend des services et surtout s'ils sont confrontés régulièrement à des syndromes secs sévères et autres pathologies de la surface oculaire. Dans ces situations les effets délétères des conservateurs surviennent assez rapidement pour établir un lien de cause à effet très évident. Certains équipes, comme celle des XV/XX à Paris ont d'ailleurs souvent été à l'origine d'études dans ce domaine précis des conservateurs et leurs effets délétères sur la surface oculaire. Mais chez des équipes moins spécialisées et chez des surface oculaires moins fragiles, il n'est pas étonnant de voir un ou plusieurs collyres conservés pendant de longues périodes à des fréquences dépassant celles que même les fabricants fixent comme limite habituelle (4 fois par jour; mais surtout pendant combien de temps? à quelle concentration? rappelons-le la sécheresse oculaire et le glaucome sont des maladies à perpétuité de nos jours, qu'en est-il de l'effet combiné de 2 conservateurs). Mais il est aussi sûr que certains de nos membres et délégations ont constaté des progrès, alors que nous comptons depuis plusieurs années de membres qui ont de grandes difficultés à se soigner à cause des conséquences des collyres conservés. Puis n'oublions pas que si les ophtalmologues prescrivent parfois autant de collyres conservés c'est que le choix n'existe guère dans de nombreux cas. Mais on commence à avoir un choix (même s'il est insuffisant) pour les syndromes secs, l'allergie et désormais le glaucome, même si le réflexe de prescription n'est pas toujours au rendez-vous).

Prenons quelques exemples dans le monde entier de praticiens qui s'engagent dans la "lutte" contre les conservateurs:

Plus que la toxicité, ce souvent sont les réactions allergiques et les intolérances qui sont prises en compte et abordés par la plupart des ophtalmologues. Néanmoins, les équipes spécialisées conseillent et prescrivent de plus en plus des unidoses sans conservateurs ou autres flacons sans conservateurs aux porteurs de syndromes secs et d'allergies chroniques. **Par exemple, lors d'une réunion sur les allergies oculaires, il a été affirmé que les conservateurs des collyres étaient responsables de réactions: "le benzalkonium représentant 4 à 11% des sensibilisations et les dérivés mercuriels 13 à 37% mais ils ont surtout un effet toxique"[1].** La question de la cytotoxicité fait petit à petit son chemin.

Un panel d'experts réunit en Août 2005, à Chicago, pour aborder les nouveautés cliniques sur les "yeux secs", les thérapies sur les larmes artificielles et notamment l'usage des conservateurs. Ils ont alors recommandé la modification du protocole médical et de prescription sur les syndromes secs nommé Preferred Practice Pattern Dry Eye Syndrome Medical Treatment guidelines" de façon à recommander l'utilisation de larmes artificielles sans conservateurs pour TOUS TYPES d'yeux secs considérant les avantages qu'ils offrent à l'ensemble des porteurs de syndromes secs. Ce groupe de consensus sur la sécheresse oculaire a recommandé l'usage de collyres sans conservateurs comme première ligne d'action dans le traitement de ses syndromes secs même légers[2].



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



L'association des chirurgiens oculaires privés de Hong-Kong (HKAPES), a affirmé que "l'utilisation fréquente de collyres pouvait endommager les yeux et conduire à des pertes de vision". HKAPES a dit que "la plupart des collyres contenaient des conservateurs nocifs pour les yeux". Une étude réalisée par l'Université de Hong-Kong a affirmée que la plupart des utilisateurs ignoraient le risque. Ainsi, même si presque 70% des 518 personnes interrogées (de 20 à 50 ans) savaient que les conservateurs étaient potentiellement dangereux, ils n'avaient aucune idée que la plupart des collyres en contenaient. Le président de l'association, John Chang, a affirmé que les conservateurs et en particulier ceux qui sont des détergents pouvaient conduire "à une vision brouillée et rallonger le temps nécessaire à la récupération suite à une chirurgie oculaire". Les porteurs de lentilles de contact sont également à risque, puisque les "lentilles agissent comme des réservoirs pour ces [produits] chimiques". Ce problème est d'autant plus important que selon l'association seuls 17% des personnes interrogées utilisaient ces gouttes après avoir consulté un ophtalmologiste mais surtout que la plupart préférerait acheter les collyres directement chez le pharmacien [3].

Ainsi, si la conscience du risque existe chez de plus en plus d'ophtalmologues, une nouvelle question se pose sur la conscience des pharmaciens et de usagers lors de l'achat de collyres en vente libre contenant des conservateurs.

- 1 Association pour la promotion de l'allergologie en Aquitaine (APALA), par Bruno Mortemousque du CHU de Bordeaux, compte rendu par le Dr H. Masson, Novembre 2003.
2. **Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion, Asbell, Penny A , Current Medical Research and Opinion, Volume 22, Number 11, November 2006 , pp. 2149-2157(9).**
3. Eye drops might cause blindness, www.chinaview.cn, 2005-08-04 09:37:47



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



8- QUEL COLLYRE ? QUEL CONSERVATEUR ?

Nous avons réalisé ce tableau pour faciliter votre recherche, sur la base des informations que nous avons reçues.

Nous vous conseillons néanmoins, de lire la notice contenue dans l'emballage du collyre, du gel et de la crème ophtalmique pour confirmer ou infirmer la présence du conservateur (n'oubliez pas que certains gouttes sont vendues également vendues en unidoses sans conservateurs; malheureusement c'est rarement le cas).

Nous mentionnons ici les collyres destinés à la sécheresse oculaire et la cicatrisation, au glaucome et aux allergies contenant des conservateurs susceptibles d'avoir des conséquences à long terme.

Conservateurs (Vérifiez les synonymes)	Collyres
Benzalkonium (Chlorure de), BAK, BAC	Acular*, Azopt, Betagan, Betoptic, Combigan, Cosopt, Duotrav, Euronac, HypoTears, Iopidine, Kunstig tårevæske PVA (Opha- Norvège), Lacrinorm, Livostin, Liquifilm, Lumigan, Oculac (Norvège)*, Methopt, Opatanol (US/Canada), Pataday™, Patanol (Europe), Pilopine-HS, Propine, Purivist, Timoptol, Travatan, Trusopt, Visine, Tears, Xibrom, Xalatan*, Xalacom, Zaditen*, Zaditor*,
Cetremide or Cetrimonium Chloride	Civigel, Lacrifluid, Lacrigel, Viscotears
Chlorobutanol	Lacrilube,
EDTA (or Na ₂ EDTA, ededate disodium)	Acular*, Betagan, Dakrina, Dwelle, Euronac, Lacrifluid, Purivist
Polexitonium (polyquarternium-42)	Dakrina, Dwelle, Freshkote
Polyhexamethylene Biguanide (PHMB)	Soothe
Polyquad	Tears Naturelle [!], Poly-Tears, Systane*
Purite, SOC	Refresh Tears



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Conservateurs (Vérifiez les synonymes)	Collyres
Sodium perborate or GenAqua®	Thera Tears, GenTeal*
Sufate d'argent	Similisan°
Thiomersal	Pilocarpine

* existe aussi en version sans conservateur dans certains pays à notre connaissance mais pas en France.

° suivant la goutte une version avec ou sans conservateurs peut exister et certains flacons périmant en 2008 contiennent un autre conservateur: complexe à base de sodium de chlorure d'argent.

Parfois l'incohérence est poussée à l'extrême avec un produit censé favoriser la cicatrisation alors qu'il contient du benzalkonium qui favoriser tout le contraire. C'est le cas de l'EURONAC, qui selon l'HAS a un rapport bénéfices/effets indésirables moyen (et pour cause!) et dont le service médical rendu est faible. Alors pourquoi ne pas modifier cette formulation conservée?

http://209.85.135.104/search?q=cache:Ai6XAiRt9K8J:www.has-sante.fr/portail/jcms/c_455403/ct-1643+euronac&hl=en&ct=clnk&cd=18



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



9 - LES ALTERNATIVES AUX CONSERVATEURS

9-1- Les unidoses sans conservateur

L'utilisation d'unidoses est devenue de plus en plus fréquente ces dernières années, même si elles restent insuffisantes pour offrir à tous ceux qui doivent absolument éviter les conservateurs (dès lors qu'il y a un traitement fréquent et chronique) une option thérapeutique pour leur pathologie. Ce choix se borne essentiellement à la sécheresse oculaire, mais désormais des traitements pour le glaucome et les allergies oculaires (conjonctivites) en unidoses font leur apparition.

Des unidoses de substituts lacrymaux, antihistaminiques et un cicatrisant en unidoses souvent vendus par pack de 20 à 30 unidoses (un peu plus chers que les flacons conservateurs pour la plupart).

Certains leur reprochent la difficulté de manipulation mais à notre avis, elles sont bien plus pratiques à transporter et avoir sur soi que les flacons avec conservateurs. Par exemple, une unidosse Thera Tears présente la particularité d'être légèrement incurvée au niveau de l'embout de façon à faciliter l'instillation.

Du fait qu'elles ont une durée de vie très limitée, en principe jetées après le premier usage, les unidoses sont peu susceptibles d'être contaminées. De ce fait, elles sont plus sûres que des flacons mal entretenus et utilisés de façon peu hygiénique pendant plusieurs semaines.

9-2- Des flacons sans conservateur

Depuis quelques années, des flacons sans conservateur existent grâce notamment à des systèmes d'embout empêchant la contamination de l'intérieur du flacon grâce à une membrane filtrante de 0.2 μ capable de retenir la plupart des bactéries. Un autre système est d'empêcher tout contact avec l'air avec un film d'argent minéral pour éviter la progression des bactéries. Ils ont l'avantage d'être moins coûteux et éventuellement aussi d'avoir une plus grande capacité pour des usages très fréquents.

Ces flacons existent essentiellement pour les syndromes secs, mais désormais les conjonctivites allergiques et les cornées nécessitant un cicatrisant d'appoint peuvent bénéficier de tels flacons sans conservateurs. En France il s'agit essentiellement de flacons du type ABAK® ou COMOD®. Plus exceptionnellement, certains collyres ABAK® contiennent un conservateur mais également un seconde membrane filtrant le conservateur de façon à ce que l'instillation de gouttes dans l'oeil se fasse sans conservateur.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



9-3- Les gels et onguent sans conservateur

Les gels eux aussi existent en version conservée ou non conservé mais leur aspect extérieur est le même (alors une lecture attentive de la notice s'impose)..

La question est particulièrement importante pour les gels car leur temps de résidence dans l'oeil est très important!

9-4- Quelques conseils utiles

Bien lire la notice explicative et le mode d'emploi.

Lavez-vous les mains autant que possible lors de manipulations de gouttes et les instillations de collyres dans l'oeil.

Évitez tout contact de l'embout avec les doigts, l'oeil, les cils, les paupières ou toute autre surface contaminante.

Gardez vos collyres dans des endroits propres, relativement frais et secs et surtout loin des points d'eau (celle-ci peut toujours contenir des amibes), du soleil et la forte chaleur.

Rebouchez les flacons.

Ne gardez pas les unidoses ouvertes longtemps : ouvrez, utilisez-la rapidement et jetez-la.

Ne les exposez pas à la chaleur excessive ni au soleil.

N'oubliez pas de demander à votre ophtalmologiste de vous indiquer si une version sans conservateur existe pour votre traitement. Le cas échéant, préférez toujours la solution sans conservateur.

Si vous les emportez avec vous (ou dans votre sac), prenez soin de les placer dans un récipient propre et sec.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Contre le Lyell et le Stevens-Johnson

9-5- LES REACTIONS DES LABORATOIRES INCRIMINES

Laboratoire	Réponse
Alcon	Oui, réponse positive, attendons les actes...
Allergan	Pas de réponse
Novartis	Pas de réponse
Pfizer	négative
Europhta	Pas de réponse



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Contre le Lyell et le Stevens-Johnson

10- QUE FAIRE ?

10-1- Vous avez utilisé des gouttes avec conservateurs depuis un certain temps et vous vous demandez ce que vous devez faire ?

Dans ce cas, vous pouvez considérer les options suivantes:

- Demandez à votre ophtalmologiste qu'il vous prescrive une version sans conservateur du même produit ou contenant la même substance active qui existe peut-être en version sans conservateur.
- Demandez à ce que votre ophtalmologiste vous examine régulièrement pour déceler d'éventuels effets délétères des conservateurs.
- Soyez très vigilants et mentionnez vos problèmes de tolérance avec les conservateurs à votre ophtalmologiste.
- Abordez avec votre ophtalmologiste les alternatives possibles sans conservateurs pour votre traitement.
- Vous avez toujours des problèmes de tolérance, consultez un autre ophtalmologiste pour avoir une opinion sur les gouttes que vous prenez actuellement.
- Certaines pharmacies produisent des collyres en version sans conservateur dans certains pays. Si c'est le cas pensez à leur demander s'il existe une version sans conservateurs de votre traitement.
- **Néanmoins, ne prenez jamais seul la décision d'arrêter votre traitement du fait de la peur des conséquences des conservateurs, consultez d'abord votre ophtalmologiste. Dans certains cas, arrêter un traitement avant son terme normal, notamment avec des antibiotiques, peut avoir des conséquences catastrophiques. Mais n'oubliez jamais de signaler à votre médecin les problèmes de tolérance que vous pouvez avoir avec des gouttes avec des conservateurs (le plus souvent c'est le conservateur qui est en cause plus que la substance active).**



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Contre le Lyell et le Stevens-Johnson

10-2- Vous devez utiliser des gouttes avec des conservateurs mais vous avez développé une sensibilité aux conservateurs, ou vous avez même développé des problèmes sérieux dus aux conservateurs, voire vous voulez avoir une version sans conservateur pour un traitement particulier ?

- Envoyez un message aux compagnies pharmaceutiques en question, au laboratoire qui les produit voire au revendeur, en mentionnant votre problème (notamment les difficultés que vous avez pour vous soigner) et réclamez une version sans conservateur pour des cas similaires au vôtre.
- Veuillez nous envoyer un témoignage sur votre situation pour faire connaître les conséquences de l'utilisation omniprésente des conservateurs dans les collyres actuels (notamment les conséquences graves pour ceux qui n'arrivent pas à trouver des alternatives thérapeutiques satisfaisantes à cause de la présence de conservateurs).



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Contre le Lyell et le Stevens-Johnson

11- CONTACTS ET LIENS

11-1- *Contacts avec les associations*

- Si vous souhaitez nous envoyer directement un e-mail :

<http://keratos.free.fr>

<http://associationgeniris.free.fr>

<http://www.amalyste.fr>

- **GENIRIS** est une association Loi 1901 qui soutient les personnes atteintes d'aniridie et de pathologies rares de l'iris ;
- **Keratos** est une organisation à but non lucratif basée en France dont le champ d'action se concentre sur les dysfonctionnements lacrymaux et pathologies de la surface oculaire, notamment la cornée ;
- **AMALYSTE** soutient les malades touchés par les syndromes de Lyell et Stevens Johnson.

Ces trois associations ont des membres en France, Belgique, Espagne, Suisse, Norvège, Italie, ainsi qu'au Luxembourg, Royaume-Uni et Portugal.

- Si vous n'êtes toujours pas convaincu par les effets négatifs des conservateurs dans les collyres ou vous souhaitez apprendre davantage sur les nombreuses conséquences des conservateurs, nous vous suggérons de lire les études suivantes.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



11-2- D'autres sites sur les conservateurs

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=3549&nbr=2775
<http://www.iovs.org/cgi/content/full/42/3/642>
<http://www.iovs.org/cgi/reprint/25/12/1453.pdf>
http://www.knowledgeofhealth.com/blog/2001_09_01_archive.html
<http://www.ingentaconnect.com/content/mksg/cod/2005/00000052/00000006/art00008>
http://www.medscape.com/viewarticle/512387_4
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16900358&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
<http://www.optometric.com/article.aspx?article=71748>
<http://www.eyeworld.org/article.php?sid=3583>
<http://www.dryeyezone.com/talk/showthread.php?t=2460>
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17003409&query_hl=7&itool=pubmed_docsum
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16799018&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
<http://www.clspectrum.com/article.aspx?article=13025>
<http://www.aios.org/proceed2003/External/Ext11.pdf>
http://www.medscape.com/viewarticle/512387_References
http://www.pharmcast.com/Patents100/Yr2005/Sept2005/092705/6949241_Eye092705.htm
http://www.chinadaily.com.cn/english/doc/2005-08/04/content_466206.htm
<http://www.iovs.org/cgi/content/abstract/47/7/2812>
http://www.revoptom.com/index.asp?ArticleType=SiteSpec&page=osc/feb01/lesson_0201.htm
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17172885&query_hl=13&itool=pubmed_docsum
<http://www.ingentaconnect.com/content/tandf/orbi/1999/00000018/00000002/art00003?crawler=true>
<http://dev.expertsmtl.com/cme4/mediconcept/Noecker.pdf>
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=abstractplus&list_uids=7742279
<http://www.ophmanagement.com/article.aspx?article=86656>



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



11-3- Des études sur les conservateurs

Graefes Archive for Clinical Experimental Ophthalmology. 2006 Aug 10; Comparative study of topical anti-allergic eye drops on human conjunctiva-derived cells: responses to histamine and IFN γ and toxicological profiles. Pauly A, Brignole-Baudouin F, Guenoun JM, Riancho L, Rat P, Warnet JM, Baudouin C. U598, INSERM, Cordeliers Biomedical Institute, 15 rue de l'école de médecine, 75006, Paris, France.

Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. APHP Ambroise Pare Hospital, University Paris V, Ophthalmology Department, 9, avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne, France.

A comparative study of the ocular tolerance after administration of anti-allergic eye drops with or without a preservative [Article in French] Beden C, Helleboid L, Marmouz F, Liard F. Societe Naxis, Lyon, France.

Comparison of the Short-Term Effects on the Human Corneal Surface of Topical Timolol Maleate With and Without Benzalkonium Chloride. Journal of Glaucoma. 12(6):486-490, December 2003. Ishibashi, Takeshi MD; Yokoi, Norihiko MD, PhD; Kinoshita, Shigeru MD, PhD.

Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. WS Wilson, AJ Duncan and JL Jay. 1975 by the British Journal of Ophthalmology.

Preservative-free artificial tear preparations. Assessment of corneal epithelial toxic effects . G. J. Berdy, M. B. Abelson, L. M. Smith and M. A. George. Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston.

Corneal toxicity secondary to inadvertent use of benzalkonium chloride preserved viscoelastic material in cataract surgery. Eleftheriadis et al. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86:299-305.

Allergy and preservatives. Apropos of 3 cases of allergy to benzalkonium chloride Chiambaretta F, Pouliquen P, Rigal D. Service d'Ophtalmologie, Hopital Gabriel-Montpied, CHRU, Clermont-Ferrand: *J Fr Ophtalmol.* 1997;20(1):8-16

Solving the Preservative Paradox. Better packaging for nonpreserved tears is the answer. BY HERBERT L. GOULD M.D., F.A.C.S.

Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. P J Pisella^{1,2}, P Pouliquen³ and C Baudouin^{1,4}. ¹ APHP Ambroise Paré Hospital, University Paris V, Ophthalmology Department, 9, avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne, France. ² Bretonneau University Hospital, Ophthalmology Department, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 1, France. ³ Théa Laboratories, 12, rue Louis-Blériot, - ZI du Brézet, 63017 Clermont-Ferrand, Cedex 2, France, ⁴ XV-XX National Hospital, University Paris V, 28, rue de Charenton, 75012 Paris, France

Br J Ophthalmol 1998;82:39-42 (January) Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers Christophe Baudouin,^a Christine de Lunardo^b Br J Ophthalmol 1998;82:39-42 (January)



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Christophe Baudouin,^a Christine de Lunardo^b ^a Department of Ophthalmology, Ambroise Paré, University of Paris-V René Descartes, France, ^b Center of Clinical Pharmacology, Pasteur Hospital, University of Nice, France^a Department of Ophthalmology, Ambroise Paré, University of Paris-V René Descartes, France, ^b Center of Clinical Pharmacology, Pasteur Hospital, University of Nice, France

Quaternary Ammoniums and Other Preservatives' Contribution in Oxidative Stress and Apoptosis on Chang Conjunctival Cells Caroline Debbasch^{1,2}, Françoise Brignole³, Pierre-Jean Pisella^{1,2}, Jean-Michel Warnet¹, Patrice Rat¹ and Christophe Baudouin^{2 1} From the Unit of Cellular Pharmacotoxicology, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, the Toxicology Laboratory, University of Paris-V; and the ² Ophthalmology and ³ Immunohematology Services, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University of Paris-V, Boulogne, France.

Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin, So-Hyang Chung,¹ Su Kyung Lee,¹ Stephen M. Cristol,² Eun Suk Lee,³ Dong Wook Lee,⁴ Kyoung Yul Seo,¹ Eung Kweon Kim^{1,5}.

Cha SH, Lee JS, Oum BS, Kim CD. Corneal epithelial cellular dysfunction from benzalkonium chloride (BAC) in vitro. Clin Experiment Ophthalmol 2004;32(2):180-4.

RegeneRx's TB4 Subject of Four Presentations at 2005 ARVO Meeting; Researchers Present New Data Indicating TB4 May Reduce Deleterious Effects Associated with Chronic Use of Eye Drops, Business Wire, May 2, 2005.

Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2006 Jul; 47(7):2812-9. Fluoroquinolone eye drop-induced cytotoxicity: role of preservative in P2X7 cell death receptor activation and apoptosis.* Dutot M,* Pouzaud F, * Larosche I,* Brignole-Baudouin F,* Warnet JM,* Rat P.Laboratoire de Toxicologie, Faculte des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Rene Descartes-Paris, and Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, France.



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88



11-4- Au-delà des collyres

Call for worldwide withdrawal of benzalkonium chloride from nebulizer solutions. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 107, Issue 2, Pages 222-223 R. Beasley

Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. Clin Exp Allergy. 1995; 25:957-96

Benzalkonium chloride induces mucosal swelling, which explains why the presence of this preservative in a decongestant spray aggravates nasal/sinus symptoms

Effects of topical nasal steroids on human respiratory mucosa and human granulocytes in vitro. Steinsvåg S. Acta Otolaryngol (Stockh), 116(6):868-75 1996

"It is concluded that benzalkonium chloride has toxic effects on human respiratory mucosa and human neutrophils in vitro."

Effect of topical corticosteroids and topical antihistaminics on ciliary epithelium of human nasal mucosa in vitro. Hofmann T. HNO, 46(2):146-51 1998 Feb

"An irreversible cessation of ciliary movement was observed in all cells exposed to nasal sprays containing benzalkonium chloride....." "we recommend that this preservative should not be used anymore in topical nasal medications."

The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo, with special reference to benzalkonium chloride. Berg OH. Allergy, 52(6):627-32 1997 Jun

"In conclusion, benzalkonium chloride appears to be potentially toxic to the nasal mucosa."



Tél : 06 83 55 05 96



Tél : 04 76 45 62 88

